

Національний технічний університет України
Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського
Міністерство освіти і науки України
Національний технічний університет України
Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського
Міністерство освіти і науки України

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

Мельник Андрій Сергійович

УДК [549.623.9:544.526.2-049.65]:615.014(043.3)

**НАНОКОМПОЗИТИ НА ОСНОВІ ГАЛУАЗИТНИХ НАНОТРУБОК ДЛЯ
ФОТОЗАХИСТУ ТА ПРОЛОНГОВАНОГО ВИВІЛЬНЕННЯ АКТИВНИХ
ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ**

161 Хімічні технології та інженерія

16 Хімічна та біоінженерія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

А. С. Мельник

Науковий керівник Чигиринець Олена Едуардівна,
д.т.н, професор

Київ – 2024

АНОТАЦІЯ

Мельник А. С. Нанокompозити на основі галуазитних нанотрубок для фотозахисту та пролонгованого вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів. – Кваліфікаційна праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 161 хімічні технології та інженерія. – Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», МОН України, Київ, 2024.

Дисертаційна робота присвячена розробці інноваційних нанокompозитів на основі галуазитних нанотрубок (ГНТ) для захисту фоточутливих активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) та створення систем пролонгованого вивільнення. Вказана проблема є особливо актуальною для фармацевтичної галузі, оскільки багато ефективних АФІ, таких як α -ліпоева кислота (АЛК) та моксифлоксацин гідрохлорид (МФ), мають низьку стабільність при впливі світла, температури та інших агресивних факторів довкілля. Використання нанокompозитів на основі інкапсульованих в ГНТ активних фармацевтичних інгредієнтів (ГНТ/АФІ) як наноносіїв відкриває нові можливості для захисту АФІ, підвищення їхньої стабільності та створення таблеткових форм із контрольованим вивільненням.

У рамках роботи вирішено низку завдань, включаючи розробку методики інкапсуляції АФІ у ГНТ, дослідження стабільності інкапсульованих АФІ в умовах термодеструкції та фотодеградації за впливу ультрафіолетового УФ/видимого світла, розробку таблеткової форми на основі досліджуваних нанокompозитів та аналіз кінетики вивільнення АФІ з нанокompозитів, в тому числі у складі таблетованих форм, у модельних середовищах із різним рН.

Методика інкапсуляції АФІ у ГНТ реалізована через вакуумний спосіб завантаження, який дозволяє заповнити внутрішні канали нанотрубок розчином АФІ. Цей процес забезпечує рівномірний розподіл активної речовини в нанотрубках та формування стабільного нанокompозиту. Підтвердження наявності

АФІ в нанотрубках галуазиту здійснено трансмісійною мікроскопією нанокомпозиту. Для проведення комплексного дослідження АЛК та МФ та готових лікарських таблетованих форм на їх основі застосовано низку сучасних методів, які забезпечують високий рівень точності та відтворюваності отриманих результатів. Основним підходом для ідентифікації АЛК та МФ та контролю концентрації і концентраційних змін було використано високоефективну рідинну хроматографію (ВЕРХ), методичні підходи якої включали підбір ефективного фільтру та модельних розчинів хроматографічного аналізу. Цей метод дозволив визначати кількісні показники концентрації АФІ з високим рівнем достовірності для подальшого аналізу фізико-хімічних властивостей і стабільності досліджуваних речовин під впливом опромінення в УФ / видимому діапазонах та підвищеної температури.

Стабільність АФІ досліджувалася в умовах впливу випромінювання в УФ/видимому діапазонах та температурного стресу. Тестування фотостабільності проводилося двома шляхами – опроміненням в УФ променях та опроміненням при поетапному впливі променів в УФ- та видимому діапазонах. Ідентично опромінювали як водні суспензії інкапсульованих в галуазиті АФІ, так і таблетовані форми на основі ГНТ /АФІ у стандартизованих умовах. Це дозволило визначити ступінь їх стійкості до світлового впливу відповідно до міжнародних стандартів. Термостабільність оцінювалася шляхом витримування зразків за підвищеної температури (60°C) протягом 24 годин, що дозволило встановити рівень термодеструкції АФІ і їхню здатність зберігати свою ефективну концентрацію у несприятливих умовах.

Для створення композиції таблетованої форми було визначено фізико-механічні параметри плинності галуазиту у порівнянні з мікрокристалічною целюлозою, як основним компонентом, що використовується при формуванні таблетованих форм ліків. Було проведено вимірювання кута природного скосу, густини після усадки та об'ємної густини порошків галуазиту та мікрокристалічної целюлози, що використовувалися для формування таблеток. Встановлено, що галуазит не поступається мікрокристалічній целюлозі за параметрами плинності.

Це свідчить про придатність галуазиту щодо використання у композиціях таблетованих форм ліків.

З урахуванням вимог до таблетованих форм у фармацевтичній промисловості розроблено композиційний склад таблеток на основі ГНТ/АФІ. До складу таблеток входили наноккомпозит ГНТ /АФІ (45%), мікрокристалічна целюлоза (50%), стеарат магнію (2%), кроскармелоза (2%) та колоїдний кремнезем (1%). Для оцінки морфології внутрішньої структури наноккомпозитів ГНТ/АФІ у складі таблеток застосовували метод сканувальної електронної мікроскопії (SEM). Встановлено, що ГНТ з інкапсульованими АФІ рівномірно розподілені по об'єму та не є зруйнованими після формування таблеток за розробленою технологією.

Фізико-механічні властивості розробленого складу таблеток, створених на основі наноккомпозитів галуазиту, вивчали за допомогою серії тестів. Визначали схильність таблеток до розпаду, їхню міцність, крихкість і стиранність, що є критично важливими параметрами для забезпечення відповідності фармакопейним стандартам. Встановлено повну відповідність фізико-механічних властивостей розроблених композитних таблеток вимогам фармацевтичної промисловості.

Кінетика вивільнення/розчинення АФІ з таблеток досліджувалася у різних модельних середовищах, що імітують рН розчинів шлунково-кишкового тракту людини. Цей підхід дозволив визначити швидкість і ступінь вивільнення АФІ в залежності від рН розчинів шлунково-кишкового тракту.

Дослідження показали, що інкапсульовані у ГНТ АФІ демонструють значно вищу фотостабільність порівняно з нативним станом цих речовин. Зокрема, встановлено, що під впливом УФ-опромінення інкапсульовані АЛК та МФ зберігають близько 84–98% своєї ефективної концентрації, тоді як у нативному стані після деградації їх залишкова концентрація досягає 70–80%. Механізм збільшення фотостійкості АФІ пов'язаний із бар'єрними властивостями нанотрубок галуазиту, які забезпечують захист від впливу світла в УФ/видимому діапазонах.

Одним із ключових результатів роботи є розробка безпосередньо систем пролонгованого вивільнення АФІ. Наноккомпозити забезпечують контрольоване

вивільнення АФІ, що дозволяє підтримувати терапевтичну концентрацію упродовж тривалого часу. Для інкапсульованої АЛК та МФ встановлено, що їх вивільнення з нанокompозиту у складі таблетованої форми досягає близько 60–80% упродовж 24 годин, тоді як у нативному (неінкапсульованому) стані цей процес завершується за 30–60 хвилин. Такий ефект досягається завдяки гальмуванню процесу дифузії молекул АФІ за рахунок капілярних сил ГНТ.

Дослідженнями встановлено, що зі збільшенням рН середовища, рівень вивільнення обох АФІ з нанокompозиту у складі таблетованої форми збільшується, що пояснюється кращою розчинністю їх у відповідних середовищах.

Дослідженням термостабільності встановлено, що інкапсульовані у галуазит АФІ, практично не деградують, тоді як без інкапсуляції АЛК зберігає близько 65,7% початкової маси, а МФ — 85,8%.

Таким чином на основі отриманих результатів досліджень розроблено рецептуру таблеток на основі синтезованих нанокompозитів ГНТ/АФІ та мікрокристалічної целюлози, стеарату магнію, кроскармелози та колоїдного кремнезему, яка відповідає вимогам Європейської Фармакопеї щодо фізико-механічних характеристик, демонструючи необхідний рівень фізико-механічних властивостей, та забезпечує контрольоване вивільнення досліджуваних АЛК та МФ з підвищеним рівнем термо- та фотостабільності щодо опромінення в УФ/видимому діапазонах.

Наукова новизна роботи полягає в наступному. *Вперше* розроблено інноваційний нанокompозит на основі галуазитних нанотрубок ГНТ/АФІ, що містить інкапсульовані світлочутливі АФІ — АЛК та МФ, який демонструє захист від деструктивного впливу підвищених температур та опромінення у видимому та УФ діапазонах зі збереженням після проведення стандартизованих тестувань ефективної концентрації АФІ на рівні не менше ніж 98%; *вперше* на основі нанокompозитів ГНТ/АЛК або ГНТ/МФ, мікроцелюлози, стеарату магнію, колоїдного кремнезему та кроскармелози розроблено склад таблетованої формуляції, яка за фізико-механічними показниками відповідає вимогам Європейської Фармакопеї, а галуазитний нанокompозит забезпечує

фармакокінетику контрольованого вивільнення АЛК та МФ; *встановлено*, що інкапсуляція АЛК та МФ в ГНТ за рахунок капілярних сил забезпечує пролонговане вивільнення на рівні до 80% АФІ з таблетованої форми протягом 24 годин, порівняно з неінкапсульованим станом, де вивільнення 90-100% АФІ відбувається за 15-30 хвилин; *показано*, що підвищення рН модельного середовища сприяє збільшенню рівня вивільнення обох АФІ із ГНТ завдяки підвищеній розчинності інгредієнтів у відповідних досліджуваних буферних розчинах.

Практична значимість підтверджується наступним. Розроблено методики хроматографічного визначення АЛК та МФ в водних розчинах методом рідинної хроматографії. Спосіб виготовлення таблеток на основі ГНТ/АЛК і ГНТ/МФ та мікрокристалічної целюлози з допоміжними компонентами є перспективним при виготовленні інноваційних фармацевтичних препаратів. Використання нанокompозиту ГНТ/АФІ на основі світлочутливих фармацевтичних інгредієнтів є потенційно новим підходом до використання таблетованих форм з АЛК та МФ. Результати досліджень впроваджені при викладанні дисципліни «Інноваційні хімічні технології органічних матеріалів. Частина 1. Функціональні матеріали та наносистеми» для студентів магістрів освітньо-професійної програми «Хімічні технології синтезу та фізико-хімічні властивості органічних матеріалів».

Ключові слова: наносистеми, галуазит, α -ліпоева кислота, моксифлоксацин гідрохлорид, нанокompозит, інкапсуляція, фотостабільність, термостабільність, контрольоване вивільнення, фотодеградація, нанотрубки, наночастинки.

Список публікацій здобувача:

Статті у науковому фаховому виданні України:

1. **Мельник А.С., Чигиринець О.Е.** Дослідження фотостабільності інкапсульованих в галуазиті α -ліпоевої кислоти та моксифлоксацину. *Вісник ХНТУ* № 2(85), 2023 р., С. 106-111. <https://doi.org/10.35546/kntu2078-4481.2023.2.14>. Фахове видання, Україна. ISSN 2078-4481. *Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень, обговорення отриманих результатів, оформлення результатів та написання статті.*

2. **Мельник А.,** Чигиринець О. Дослідження галуазиту як наноносія для фотозахисту активних фармацевтичних інгредієнтів у складі таблеток // *Вісник Хмельницького національного університету*. Серія: Технічні науки. Том 341 № 5 (2024): С.485-489. <https://doi.org/10.31891/2307-5732-2024-341-5-70>. Фахове видання, Україна. ISSN **2307-5732**. *Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень, обговорення отриманих результатів, оформлення результатів та написання статті.*

Статті у періодичних наукових виданнях, проіндексованих у базі Scopus:

3. **Melnyk A.S.,** Chyhyrynets O.E., Lazzara G. Degradation of moxifloxacin hydrochloride encapsulated in halloysite nanotubes under the influence of temperature and ultraviolet and visible light. *Voprosy khimii i khimicheskoi tekhnologii*, 2024, No. 3, pp.105-112. <https://doi.org/10.32434/0321-4095-2024-154-3-105-112>. Національне видання: Україна. Журнал цитується наукометричною базою SCOPUS. ISSN **0321-4095**. Четвертий квартиль **Q4**. *Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень, обговорення отриманих результатів, оформлення результатів та написання статті.*

4. **Melnyk A,** Chyhyrynets O, Lazzara G. Encapsulation of α -Lipoic Acid in Halloysite Nanotubes. *Applied Sciences*. 2023; 13(18):10214. <https://doi.org/10.3390/app131810214>. Іноземне видання: Швейцарія. Журнал цитується наукометричними базами SCOPUS і Web of Science, Inspec, CAPlus/SciFinder. ISSN: **2076-3417**. Перший квартиль **Q1**. *Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень, обговорення отриманих результатів, оформлення результатів та написання статті.*

Тези доповідей:

5. **Мельник А.С.,** Чигиринець О.Е. Застосування галуазиту як наноконтейнера для фармацевтичних препаратів на прикладі α -ліпоєвої кислоти. *Актуальні проблеми хімії та хімічної технології : матеріали I Міжнародної науково-практичної конференції*, 30 листопада 2022 р., м. Київ / Міністерство

освіти і науки України ; Національний університет харчових технологій. – Київ : НУХТ, 2022. – 344 с. *Особистий внесок здобувача – проведення експериментальних досліджень, обробка одержаних результатів, написання і подання тез.*

6. **Мельник А.С., Чигиринець О.Е.** Застосування галуазиту як наноконтейнера для фармацевтичних препаратів. *Наука в контексті глобальної трансформації суспільства.* Матеріали науково-практичної конференції (м. Полтава, 26-27 серпня 2022 р.). – Одеса: Видавництво «Молодий вчений», 2022. – 140 с. *Особистий внесок здобувача – проведення експериментальних досліджень, обробка одержаних результатів, написання і подання тез.*

7. **Мельник А.С., Чигиринець О.Е.** Дослідження кінетики вивільнення інкапсульованих α -ліпоєвої кислоти та моксифлоксацину гідрохлориду. *Науково-практичні розробки молодих учених в хімічній, харчовій та парфумерно-косметичній галузях промисловості:* Матеріали X Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених і студентів. – Хмельницький, ХНТУ, 2023. – 124 с. *Особистий внесок здобувача – проведення експериментальних досліджень, обробка одержаних результатів, написання і подання тез.*

8. **Melnyk A. S., Chyhyrynets O. E.** Study of the kinetics of release of the encapsulated α -lipoic acid. *Збірка тез доповідей Міжнародна конференція з хімії, хімічної технології та екології, присвяченій 125-річчю КПІ ім. Ігоря Сікорського* (26-29 вересня 2023 р., м. Київ) – 346 с. *Особистий внесок здобувача – проведення експериментальних досліджень, обробка одержаних результатів, написання і подання тез.*

9. **Мельник А.С., Чигиринець О.Е.** Дослідження кінетики вивільнення інкапсульованого моксифлоксацин гідрохлориду з нанотрубок галуазиту. *Стан і перспективи розвитку хімічної, харчової та парфумерно-косметичної галузей промисловості:* Матеріали VI Всеукраїнської науково-практичної конференції. – Хмельницький, ХНТУ, 2024. – 214 с. *Особистий внесок здобувача – проведення експериментальних досліджень, обробка одержаних результатів, написання і подання тез.*

10. **Melnyk A.S., Chyhyrynets O.E.** Development of the release kinetics of moxifloxacin hydrochloride from encapsulated halloysite nanotubes. *Науково-практичні розробки молодих учених в хімічній, харчовій та парфумерно-косметичній галузях промисловості: Матеріали XI Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених і здобувачів освіти. –Хмельницький, ХНТУ, 2024. – 193 с. Особистий внесок здобувача – проведення експериментальних досліджень, обробка одержаних результатів, написання і подання тез.*

ABSTRACT

Melnyk A. S. Nanocomposites based on halloysite nanotubes for photoprotection and prolonged release of active pharmaceutical ingredients. – Qualification work in the form of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 161 Chemical Technologies and Engineering. – National Technical University of Ukraine "Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute," Ministry of Education and Science of Ukraine, Kyiv, 2024.

The dissertation is devoted to the development of innovative nanocomposites based on halloysite nanotubes (HNT) for the protection of photosensitive active pharmaceutical ingredients (API) and the creation of prolonged-release systems. This problem is particularly relevant to the pharmaceutical industry, as many effective APIs, such as α -lipoic acid (ALA) and moxifloxacin hydrochloride (MF), exhibit low stability when exposed to light, temperature, and other aggressive environmental factors. The use of nanocomposites based on HNT-encapsulated APIs (HNT/API) as nanocarriers opens new opportunities for protecting APIs, enhancing their stability, and developing tablet forms with controlled release.

Several tasks were addressed within the framework of this work, including the development of a method for encapsulating APIs in HNTs, the investigation of the stability of encapsulated APIs under conditions of thermal destruction and photodegradation under ultraviolet (UV)/visible light exposure, the development of tablet forms based on the studied nanocomposites, and the analysis of API release kinetics from nanocomposites, including in tablet formulations, in model media with varying pH.

The API encapsulation method in HNTs was implemented via a vacuum loading technique, which allows the internal channels of the nanotubes to be filled with an API solution. This process ensures uniform distribution of the active substance in the nanotubes and the formation of a stable nanocomposite. The presence of APIs in the halloysite nanotubes was confirmed by transmission electron microscopy of the

nanocomposite. For comprehensive research on ALA and MF and the resulting pharmaceutical tablet forms, several modern methods were applied, ensuring a high level of accuracy and reproducibility of the obtained results. High-performance liquid chromatography (HPLC) was the primary approach used for API identification and monitoring of concentration changes, employing optimized filters and model chromatographic analysis solutions. This method allowed for the accurate determination of API concentration for subsequent analysis of the physical-chemical properties and stability of the studied substances under UV/visible radiation and elevated temperatures.

The stability of APIs was studied under UV/visible light exposure and thermal stress conditions. Photostability testing was conducted via two approaches: UV irradiation and staged irradiation under UV and visible light. Both aqueous suspensions of APIs encapsulated in halloysite and tablet forms based on HNT/APIs were irradiated under standardized conditions. This allowed for the determination of their resistance to light exposure according to international standards. Thermal stability was evaluated by maintaining the samples at an elevated temperature (60°C) for 24 hours, which established the level of API thermal degradation and their ability to retain effective concentrations under adverse conditions.

For the creation of tablet compositions, the physical-mechanical flow properties of halloysite were compared with those of microcrystalline cellulose, the main component used in forming pharmaceutical tablet forms. Measurements included the angle of repose, tapped density, and bulk density of halloysite and microcrystalline cellulose powders used for tablet formulation. It was established that halloysite does not lag behind microcrystalline cellulose in terms of flowability parameters, indicating its suitability for use in tablet compositions.

Considering the requirements for tablet forms in the pharmaceutical industry, a composite tablet composition based on HNT/APIs was developed. The tablet composition included the HNT/API nanocomposite (45%), microcrystalline cellulose (50%), magnesium stearate (2%), croscarmellose (2%), and colloidal silicon dioxide (1%). Scanning electron microscopy (SEM) was used to assess the morphology of the internal structure of HNT/API nanocomposites within the tablets. It was found that the HNTs with

encapsulated APIs were uniformly distributed and remained intact after tablet formation using the developed technology.

The physical-mechanical properties of the developed tablet composition, created based on halloysite nanocomposites, were studied using a series of tests. Tablet disintegration, hardness, friability, and abrasion resistance were evaluated, as these are critical parameters for compliance with pharmacopeial standards. The physical-mechanical properties of the developed composite tablets fully complied with pharmaceutical industry requirements.

The API release/dissolution kinetics from the tablets were studied in different model media simulating the pH of the human gastrointestinal tract. This approach allowed for the determination of the release rate and extent of APIs depending on the pH of gastrointestinal solutions.

The studies showed that APIs encapsulated in HNTs demonstrated significantly higher photostability compared to their native state. In particular, it was found that under UV irradiation, encapsulated ALA and MF retained about 84–98% of their effective concentration, whereas in their native state, the residual concentration after degradation reached 70–80%. The mechanism of increased API photostability is associated with the barrier properties of halloysite nanotubes, which provide protection against UV/visible light exposure.

One of the key results of the work is the development of systems for prolonged API release. Nanocomposites ensure controlled API release, allowing for the maintenance of therapeutic concentrations over extended periods. For encapsulated ALA and MF, it was established that their release from the nanocomposite in tablet form reached approximately 60–80% over 24 hours, whereas in the native (non-encapsulated) state, this process was completed within 30–60 minutes. This effect is achieved by slowing the diffusion process of API molecules due to the capillary forces of HNTs.

The studies demonstrated that with an increase in the pH of the medium, the release rate of both APIs from the nanocomposite in tablet form increased, explained by their better solubility in the corresponding media.

Thermal stability studies established that APIs encapsulated in halloysite practically do not degrade, whereas without encapsulation, ALA retained about 65.7% of its initial mass, and MF — 85.8%.

Thus, based on the obtained research results, a tablet formulation was developed based on synthesized HNT/API nanocomposites, microcrystalline cellulose, magnesium stearate, croscarmellose, and colloidal silicon dioxide. The formulation meets the requirements of the European Pharmacopeia regarding physical-mechanical characteristics, demonstrates the necessary level of physical-mechanical properties, and ensures controlled release of the studied ALA and MF with increased thermal and photostability under UV/visible light exposure.

The scientific novelty of this work lies in the development of an innovative nanocomposite based on HNT/API, which contains encapsulated photosensitive API — ALA and MF. This nanocomposite provides protection against the destructive effects of elevated temperatures and exposure to visible and UV radiation, maintaining an effective API concentration of no less than 98% after standardized testing. Additionally, a tablet formulation has been created using HNT/ALA or HNT/MF nanocomposites, microcrystalline cellulose, magnesium stearate, colloidal silica, and croscarmellose. This formulation meets the physical and mechanical standards of the European Pharmacopoeia, with the halloysite nanocomposite enabling controlled-release pharmacokinetics for ALA and MF. The study further demonstrates that encapsulation of ALA and MF within HNT through capillary forces results in prolonged release, achieving up to 80% of the APIs over 24 hours, compared to non-encapsulated API, which are released at 90-100% within 15-30 minutes. Moreover, it was found that increasing the pH of the model medium enhances the release of both API from HNT due to improved solubility in the respective buffer solutions.

The practical significance is confirmed by the following. Chromatographic methods for determining ALA and MF in aqueous solutions using liquid chromatography have been developed. The method for manufacturing tablets based on HNT/ALA and HNT/MF and microcrystalline cellulose with auxiliary components is promising for producing innovative pharmaceutical preparations. The use of HNT/API nanocomposites

based on photosensitive pharmaceutical ingredients represents a potentially novel approach to utilizing tablet forms with ALA and MF. The research results have been implemented in teaching the discipline “Innovative Chemical Technologies of Organic Materials. Part 1. Functional Materials and Nanosystems” for master's students of the educational-professional program “Chemical Technologies of Synthesis and Physical-Chemical Properties of Organic Materials.”

Keywords: nanosystems, halloysite, α -lipoic acid, moxifloxacin hydrochloride, nanocomposite, encapsulation, photostability, thermal stability, controlled release, photodegradation, nanotubes, nanoparticles.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	18
ВСТУП.....	19
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ СИСТЕМИ АДРЕСНОЇ ДОСТАВКИ ТА ФОТОЗАХИСТУ ЛІКІВ.....	26
1.1 Загальні принципи використання наночастинок в системах доставки ліків.....	26
1.1.1 Особливості технологій, що забезпечують пролонговане вивільнення ЛЗ.....	30
1.1.2. Принцип адресної доставки ліків.....	32
1.1.3 Доставка ЛЗ за допомогою наноконтейнерів.....	34
1.2 Галуазит як наноносій для транспортування органічних речовин та методи модифікації його поверхні.....	37
1.3 Фотодеструкція лікарських субстанцій та шляхи їх захисту від фотодеградації.....	56
Висновки до розділу 1.....	62
РОЗДІЛ 2. МЕТОДИКИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	65
2.1 Об'єкти досліджень.....	65
2.1.1 Активні фармацевтичні інгредієнти.....	65
2.1.2 Галуазитні нанотрубки.....	69
2.2 Методика завантажень фоточутливих речовин в галуазит.....	69
2.3 Рідинна хроматографія, як метод визначення АЛК та МФ.....	70
2.3.1 Тип хроматографування.....	70
2.3.2 Методика визначення концентрації АЛК.....	70
2.3.3 Методика визначення концентрації МФ.....	71
2.3.4 Методика визначення сумісності фільтру та проби.....	71
2.4 Мікроскопічні дослідження.....	72
2.5 Методологія отримання таблеток на основі галуазиту.....	73
2.5.1 Попередня обробка порошку.....	73

2.5.2	Склад композиційних таблеток.....	73
2.5.3	Процес ущільнення таблеток.....	75
2.5.4	Релаксація таблеток.....	75
2.5.5	Визначення параметрів таблеток.....	75
2.6	Тестування порошкових інгредієнтів для виготовлення таблетки.....	76
2.6.1	Визначення кута природного скосу.....	76
2.6.2	Визначення густини таблетки після усадки.....	76
2.6.3	Вимірювання об'ємної густини таблетки.....	77
2.6.4	Визначення індексу Карра.....	78
2.6.5	Визначення співвідношення Хауснера	78
2.7	Методи випробувань таблеток.....	79
2.7.1	Тест до розпаду таблеток.....	79
2.7.2	Тест на крихкість та стиранність.....	79
2.7.3	Вимірювання твердості/міцності на розрив таблеток та індексу крихкого руйнування.....	80
2.8	Дослідження кінетики вивільнення АФІ	81
2.8.1	Тест на вивільнення та розчинення АФІ з ГНТ.....	81
2.9	Фізико-хімічні дослідження стійкості інкапсульованих в галуазит АФІ під дією температури.....	83
2.10	Фізико-хімічні дослідження інкапсульованих в галуазит АФІ на стійкість під дією УФ.....	84
2.11	Фізико-хімічні дослідження стійкості на фотостабільність інкапсульованих в галуазит АФІ.....	84
РОЗДІЛ 3. ТЕРМО- ТА ФОТОСТАБІЛЬНІСТЬ АЛК ТА МФ.....		89
3.1	Мікроскопічні дослідження.....	89
3.2	Ідентифікація АФІ	90
3.3	Підбір мембранних фільтрів.....	94
3.4	Випробування АЛК та МФ на стабільність до УФ світла.....	95
3.5	Випробування АЛК та МФ на тестування фотостабільності.....	96
3.6	Випробування АЛК та МФ на термостабільність.....	97

Висновки до розділу 3.....	99
РОЗДІЛ 4. ТЕХНОЛОГІЯ ФОРМУВАННЯ ТАБЛЕТОК.....	102
4.1 Потік і компресійні властивості галуазиту.....	102
4.2 Технологічна схема для виготовлення таблеток на основі ГНТ.....	103
4.3 Опис ядра таблетки.....	109
Висновки до розділу 4.....	110
РОЗДІЛ 5. КІНЕТИКА ВИВІЛЬНЕННЯ ІНКАПСУЛЬОВАНИХ В ГАЛУАЗИТІ АФІ З ТАБЛЕТОК.....	112
5.1 Вивільнення АФІ з таблеток.....	112
5.2 Дослідження фотостабільності АФІ, інкапсульованих в ГНТ у складі таблеток.....	117
Висновки до розділу 5.....	120
ВИСНОВКИ.....	124
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	126
ДОДАТОК А.....	138
ДОДАТОК Б.....	139

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- ГНТ – галуазитні нанотрубки;
- АФІ – активні фармацевтичні інгредієнти;
- АЛК – α -ліпоева кислота;
- МФ – моксифлоксацин гідрохлорид;
- УФ – ультрафіолетовий;
- ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія;
- МКЦ – мікрокристалічна целюлоза;
- СЕМ – скануюча електронна мікроскопія;
- ТЕМ – трансмісійна електронна мікроскопія;
- ЛЗ – лікарський засіб;
- ЕР – Європейська Фармакопея;
- ЕР <2.9.36> – плинність порошків;
- ЕР <2.9.34> – насипна густина та густина після усадки порошків;
- ЕР <2.9.1> – розпадання таблеток і капсул;
- ЕР <2.9.7> – стираність таблеток без оболонки;
- ЕР <2.9.8> – стійкість таблеток до роздавлювання;
- ЕР <2.9.3> – тест «Розчинення» для твердих дозованих форм;
- ICH – Міжнародна рада з гармонізації технічних вимог до реєстрації фармацевтичних препаратів;
- RSD – стандартне відносне відхилення;
- USP – Американська Фармакопея;
- USP <1217> – міцність на розламування таблеток;
- USP <1216> – крихкість таблеток;
- BFI – індекс крихкого руйнування.

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Галуазит є природним мінералом з унікальними властивостями, який може бути використаний як ефективний носій для фоточутливих АФІ. Розробка нанокомпозитів на його основі дозволяє створювати матеріали нового покоління, що відкриває широкі можливості для інновацій у хімічній та фармацевтичній галузях. Використання нанокомпозитів галуазиту дозволяє створювати системи доставки ліків з контрольованим вивільненням, що особливо актуально для лікування хронічних захворювань, де важливо підтримувати стабільну концентрацію ліків в організмі протягом тривалого часу.

Проблема фотозахисту лікарських засобів є актуальною, оскільки багато препаратів є фоточутливими і можуть швидко деградувати під впливом світла. Наприклад, АЛК та МФ є такими фоточутливими АФІ, що потребують захисту від світла. Для забезпечення їх стабільності використовуються різні підходи, такі як пакування в непрозорі контейнери або додавання стабілізаторів. Однак, більш ефективним методом є інкапсуляція цих речовин у нанокомпозити, що дозволяє значно підвищити їхню фотостійкість.

Інкапсуляція АФІ у нанокомпозити галуазиту (ГНТ/АФІ) дозволяє захистити активні речовини від деградації під впливом зовнішніх факторів, зокрема світла. Завдяки своїм унікальним властивостям, нанокомпозити галуазиту можуть бути модифіковані для пролонгованого вивільнення ліків, що забезпечує стабільну терапевтичну концентрацію препарату в організмі. Це особливо важливо для фоточутливих речовин, таких як АЛК та МФ.

Отже, використання галуазиту для створення нанокомпозитів з фотозахистом відкриває нові перспективи у фармацевтиці. Це дозволяє підвищити ефективність та безпечність лікарських засобів, забезпечуючи їхню стабільність та контрольоване вивільнення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Робота виконана згідно з напрямком наукових досліджень кафедри фізичної хімії та ініціативної теми Державний реєстраційний номер: 0124U001965 «Фізико-хімія нанокомпозитних та дисперсних систем функціонального призначення».

Мета і завдання дослідження

Мета досліджень – довести ефективність використання галуазиту як наноносія для адресної доставки ліків з пролонгованим вивільненням фоточутливих АЛК та МФ.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

- Розробити методику хроматографічного визначення концентрації АЛК та МФ.
- Відпрацювати методику завантаження досліджуваних АФІ в ГНТ.
- Визначити рівень термостійкості та фотостабільності до опромінення у видимому та УФ-діапазоні для інкапсульованих в галуазит АЛК та МФ.
- Розробити склад таблеток на основі інкапсульованих в галуазиті АФІ та відпрацювати технологічну схему їх формування.
- Визначити фізико-механічні властивості та показники тестування таблеток, отриманих на основі галуазиту, щодо відповідності вимогам фармацевтичної галузі.
- Дослідити кінетику вивільнення АЛК та МФ при різних рН, що моделюють середовища шлунково-кишкового тракту людини.

Об'єкти досліджень – нанокомпозити для доставки ліків з контрольованим вивільненням на основі галуазита та світлочутливих АФІ АЛК та МФ.

Предмет досліджень – фотостійкість АЛК та МФ в нативному і в інкапсульованому стані в галуазиті та у складі композитних таблеток фармацевтичного призначення.

Методи дослідження

Для проведення комплексного дослідження АФІ та готових лікарських форм було застосовано низку методів і обладнання, які забезпечують високий рівень точності та відтворюваності результатів. Контроль зміни концентрації АФІ та ідентифікацію АЛК та МФ здійснювали методом рідинної хроматографії, використовуючи рідинний хроматограф Agilent 1290 Infinity II з мультисамплером, кюветою Agilent Max-Light, детектором DAD і насосом Flexible Pump. Це дозволяло отримувати точні кількісні показники для подальшого аналізу.

Тестування на УФ стабільність проводили шляхом опромінювання розчинів АФІ за допомогою ультрафіолетової лампи Fisher Scientific Long Wave (365 нм, 8 Вт), що дозволило визначити ступінь їхньої стійкості до УФ-випромінювання. Для більш детального дослідження фотостабільності використовували прилад Atlas SUNTEST CPS+, що забезпечує стандартизовані умови опромінювання та дозволяє оцінити стійкість речовин до світлового впливу відповідно до міжнародного протоколу Stability testing: photostability testing of new drug substances and products Q1B.

Тестування термостабільності зразків проводилося в умовах термостресу. Для цього використовували термошафу UNB200 Memmert, де зразки витримували при температурі 60 °C, що дозволяло оцінити їхню стабільність при підвищених температурних умовах.

Для центрифугування зразків з метою визначення осадкових характеристик застосовували центрифугу Multifuge X1 Pro General Use Thermo Scientific.

Морфологічний аналіз зразків здійснювали за допомогою електронної мікроскопії, яка дозволяє отримати високоякісні зображення та інформацію про розміри й структуру частинок. Використовували трансмісійний скануючий електронний мікроскоп Themis (Thermo Scientific) у режимах STEM та TEM, а також сканувальний електронний мікроскоп Hitachi S-4800 з робочою напругою 3,0 кВ.

Процес виготовлення таблеток проводився за допомогою автоматичного настільного пресу KORSCH, що забезпечував рівномірну форму та масу таблеток для подальших фізико-хімічних випробувань.

Фізико-механічні властивості таблеток оцінювали низкою тестів: Pharma Test PTZ 100 для визначення схильності до розпаду; Pharma Test PTF 300 для визначення крихкості та стираності; Pharma Test PTG-NIR для вимірювання кута природного скосу; Pharma Test PT-TD300 для визначення густини після усадки; Pharma Test PT-SV100 для визначення об'ємної густини. Для визначення механічної міцності таблеток застосовували Pharma Test WHT 4, що дозволяв вимірювати вагу, геометричні параметри та міцність на розрив.

Випробування на розчинення таблеток здійснювали за допомогою цифрового тестера розчинення ERWEKA DT 950, де для контролю відповідності параметрів застосовувався інтелектуальний помічник TestAssist. Підготовка хімічних реагентів для тестів на розчинення включала використання очищеної води з установки Milli Q, що забезпечує високу якість води. Для дегазації середовища розчинення, яке застосовувалося в тестах на розчинення, використовували MediPrep 821, що дозволяло уникнути впливу газів на результати випробувань.

Завдяки комплексному підходу в дослідженнях, що включав рідинну хроматографію, опромінення світлом в УФ- і видимому діапазоні та термостабільність, електронну мікроскопію, а також численні фізико-механічні та хімічні тестування, було забезпечено об'єктивну оцінку якості, стабільності, розчинності та структурних характеристик досліджуваних зразків. Це дозволило здійснити глибокий аналіз та забезпечити достовірність отриманих результатів для активних фармацевтичних інгредієнтів і готових лікарських форм.

Наукова новизна отриманих результатів

Наукова новизна отриманих результатів обґрунтована комплексом досліджень, спрямованих на розробку інноваційного нанокompозиту на основі галуазиту та активних фармацевтичних інгредієнтів з властивостями контрольованого вивільнення ліків, створення таблетованої форми на основі

ГНТ/АФІ, що відповідає вимогам Європейської Фармакопеї, та визначення рівня захисту від деструктивного впливу підвищених температур та опромінення у видимому/ультрафіолетовому діапазонах.

- *вперше* розроблено інноваційний нанокompозит на основі галуазитних нанотрубок ГНТ/АФІ, що містить інкапсульовані світлочутливі активні фармацевтичні інгредієнти — АЛК та МФ, який демонструє захист від деструктивного впливу підвищених температур та опромінення у видимому та УФ діапазонах зі збереженням після проведення стандартизованих тестувань ефективної концентрації АФІ на рівні не менше ніж 98%.

- *вперше* на основі нанокompозитів ГНТ/АЛК або ГНТ/МФ, мікроцелюлози, стеарату магнію, колоїдного кремнезему та кроскармелози розроблено склад таблетованої формуляції, яка за фізико-механічними показниками відповідає вимогам Європейської Фармакопеї, а галуазитний нанокompозит забезпечує фармакокінетику контрольованого вивільнення АЛК та МФ.

- *встановлено*, що інкапсуляція АЛК та МФ в ГНТ за рахунок капілярних сил забезпечує пролонговане вивільнення на рівні до 80% АФІ з таблетованої форми протягом 24 годин, порівняно з неінкапсульованим станом, де вивільнення 90-100% АФІ відбувається за 15-30 хвилин.

- *показано*, що підвищення рН модельного середовища сприяє збільшенню рівня вивільнення обох АФІ із ГНТ завдяки підвищеній розчинності інгредієнтів у відповідних досліджуваних буферних розчинах.

Практичне значення отриманих результатів

- Розроблено методики хроматографічного визначення АЛК та МФ в водних розчинах методом рідинної хроматографії.

- Розроблено спосіб виготовлення та композиційний склад таблеток на основі ГНТ/АФІ та мікрокристалічної целюлози з допоміжними компонентами, що має перспективи при виготовленні інноваційних фармацевтичних препаратів.

- Використання нанокомпозиту ГНТ/АФІ на основі світлочутливих фармацевтичних інгредієнтів є потенційно новим підходом до використання таблетованих форм з АЛК та МФ.

- Результати досліджень впроваджені при викладанні дисципліни «Інноваційні хімічні технології органічних матеріалів. Частина 1. Функціональні матеріали та наносистеми» для студентів магістрів освітньо-професійної програми «Хімічні технології синтезу та фізико-хімічні властивості органічних матеріалів».

Особистий внесок здобувача

Всі наукові результати, висновки і положення, що виносяться на захист, отримані здобувачем особисто. В наукових роботах, що були опубліковані у співавторстві, здобувач приймав участь у постановці завдань, проведенні безпосередньо експериментальних досліджень, обговоренні та узагальненні результатів, написанні та оформленні текстів статей. У публікаціях, що написано у співавторстві, внесок автора є основний. На наукових конференціях результати досліджень представлено здобувачем особисто. Результати досліджень обговорювались з науковим керівником, професором кафедри фізичної хімії, д.т.н. Чигиринець О.Е.

Апробація результатів дисертації:

Результати дисертації представлялись та обговорювались на 6 міжнародних конференціях. Наявний акт впровадження (ДОДАТОК А).

Публікації

За темою дисертації опубліковано 10 наукових праць у тому числі: 4 статті у наукових фахових виданнях, (з них 2 цитуються наукометричною базою даних SCOPUS, 2 статті входять до переліку фахових видань України), а також 6 доповідей на міжнародних конференціях.

Структура та обсяг дисертації

Дисертаційна робота викладена на 139 сторінках машинописного тексту, складається з вступу, п'яти розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та одного додатку. Обсяг основного тексту дисертації складає 107 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 7 таблицями та 23 рисунками. Список використаних джерел містить 105 найменування.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ СИСТЕМИ АДРЕСНОЇ ДОСТАВКИ ТА ФОТОЗАХИСТУ ЛІКІВ

1.1 Загальні принципи використання наночастинок в системах доставки ліків

В останні роки ми стали свідками небаченого до цього часу підйому в області досліджень та практичного застосування нанотехнологій та нанонауки. Існує зростаючий оптимізм щодо потенціалу нанотехнологій у медичній сфері, який обіцяє прориви у діагностиці та лікуванні різноманітних захворювань. Перспективи застосування цих технологій у медицині охоплюють широкий спектр, включаючи доставку медикаментів, діагностику *in vitro* та *in vivo*, використання нутрицевтиків і створення більш біосумісних матеріалів.

Наночастинки, зокрема, відіграють ключову роль у розробці нових медичних застосувань, хоча не всі наявні наразі наночастинки задовольняють медичні стандарти та цілі. Встановлено, що розмір наночастинок повинен становити до 100 нм за даними Королівського товариства та Королівської інженерної академії, 2004 рік. Привабливість наночастинок для медичного застосування полягає в їх унікальних характеристиках, таких як високе співвідношення поверхні до маси і квантові властивості, що дозволяють ефективно адсорбувати та транспортувати інші речовини. Ці особливості роблять наночастинки ідеальними "наноконтейнери" для використання в медицині, що спонукає до подальших досліджень для їх впровадження. Сьогодні ця область відома як "наномедицина", яка відкриває нові можливості для вирішення складних проблем у лікуванні [1].

Ключові напрямки досліджень у сфері нанобіотехнологій та наномедицини, що стосуються доставки медикаментів, охоплюють наступне: вдосконалене і більш точне цілеспрямоване доставлення лікарських засобів; мінімізація токсичності, при цьому зберігаючи лікувальну дію; підвищення безпеки та біосумісності; а також прискорення процесу розробки нових, безпечних фармацевтичних препаратів.

Наночастинки вирізняються своєю розгалуженою (функціональною) поверхнею, що дозволяє їм ефективно зв'язувати, адсорбувати та транспортувати

різні сполуки, включаючи лікарські засоби (ЛЗ), діагностичні зонди та білки. Однак, щоб повною мірою реалізувати потенціал нанотехнологій, необхідно подолати низку викликів. Ці виклики включають розуміння патофізіології захворювань, розробку більш точних діагностичних методів і покращення лікувальних стратегій. Незважаючи на те, що наночастинки характеризуються розмірами меншими за 0,1 мкм або 100 нм, для ефективної доставки ЛЗ використання наночастинок з розміром близьким до 100 нм вимагає завантаження достатньої кількості ЛЗ аби забезпечити терапевтичний ефект.

Модифікація поверхні наночастинок є ключовим елементом у процесі розробки методів доставки ЛЗ. Цей процес передбачає дослідження здатності наночастинок ефективно адсорбувати або інкапсулювати різні лікувальні агенти на своїй поверхні чи в порожнинах. Важливим аспектом є розуміння стабільності ЛЗ у складі наночастинок, особливо з огляду на фактори, які можуть вплинути на їх стабільність усередині людського організму [2].

Полімерні наночастинки, завдяки своїй біосумісності та біологічній розкладності, становлять особливий інтерес для адресної доставки ЛЗ. Виготовлені з таких матеріалів як фосфоліпіди, молочна кислота, декстрин та хітозан, ці наночастинки відзначаються здатністю легко розчинятися у водних розчинах, що імітують середовище людського тіла.

Завдяки своїй великій розмірній масштабності порівняно з нанометалевими частинками, полімерні наночастинки служать ефективними наноконтейнерами для транспортування ЛЗ. Їх структурна складність і наявність численних поверхневих активних місць дозволяють здійснити різноманітну поверхневу модифікацію, що відкриває можливості для прищеплення органічних молекул на внутрішні та зовнішні поверхні полімерів. Такий підхід дозволяє створювати наноконтейнери, прилаштовані до одночасного транспортування ЛЗ у їхніх внутрішніх порожнинах та на поверхні, що є ідеальним для одночасної доставки ліпофільних та гідрофільних речовин, зокрема використовуючи циклодекстрини та ліпосоми.

Використання наноконтейнерів у медичній терапії значно покращує стабільність інкапсульованих ЛЗ або біоактивних речовин, що є критичним

аспектом для підвищення ефективності лікувальних методик. Це досягається завдяки захисту вмісту наноконтейнерів від негативного впливу зовнішнього середовища, такого як кисень, волога, УФ випромінювання, температурні коливання та біологічні рідини з різним рН. Відомо, що ці фактори можуть сприяти хімічній деградації органічних речовин, що в свою чергу знижує ефективність ЛЗ.

Застосування передових технологій інкапсуляції у наноконтейнери дозволяє зберігати активні речовини, такі як антибіотики, біологічно активні компоненти, антибактеріальні препарати в стабільному стані, мінімізуючи або повністю виключаючи ризик їх деградації. Цей факт підтверджений численними дослідженнями, виконаними як на модельних системах, так і в рамках клінічних випробувань за участю людей, що свідчить про значне покращення якості та безпеки ЛЗ завдяки застосуванню нанотехнологій.

Інкапсуляція ЛЗ у наноконтейнери забезпечує значний прогрес у контролі над процесом вивільнення активних речовин, що є однією з ключових переваг технології інкапсуляції. Здатність точно керувати моментом і місцем вивільнення лікувальної речовини відіграє вирішальну роль в ефективності лікувального процесу. Наприклад, полімерні наночастинки можуть бути спеціально розроблені таким чином, щоб розчинятися або стати активними в певних середовищах тіла, відповідно до рН шлунку або кишківника, забезпечуючи цілеспрямовану доставку ліків [3].

Також сучасні технології дозволяють створювати наноконтейнери з можливістю контрольованого вивільнення ЛЗ у часі. Завдяки новим підходам в хімії можливе проєктування наноконтейнерів із здатністю відкривати або закривати доступ до активних речовин, дозволяючи точно регулювати швидкість їхнього вивільнення. Це може забезпечити тривале підтримання необхідної концентрації лікарської речовини в організмі або ж, за потреби, її швидке збільшення для створення високої терапевтичної концентрації.

Ці підходи дозволяють досягти поступового вивільнення ЛЗ, що відомо як ефект "форте", забезпечуючи стабільний терапевтичний ефект протягом доби та знижуючи необхідність в частих прийомах ліків. Водночас, у ситуаціях, коли

потрібне швидке вивільнення лікарської речовини, можливо використання спеціалізованих наноконтейнерів, які оптимізовані для цієї мети, підвищуючи швидкість вивільнення та тим самим ефективність лікування.

Адресна доставка ЛЗ відкриває нові перспективи у медицині, дозволяючи максимально зменшити негативний вплив токсичних ліків на організм пацієнта та збільшити ефективність лікування. Один із підходів до реалізації цього методу полягає у використанні полімерних наноносіїв, які розплавляються та вивільняють ЛЗ при температурах вище фізіологічно нормальної (вище 36,6°C). Це особливо ефективно для цілеспрямованого лікування запалень та пухлин, які часто супроводжуються локальним підвищенням температури.

Ще одним перспективним методом адресної доставки є використання наноносіїв, кон'югованих з магнітними частинками, такими як магнітні оксиди заліза. Цей підхід дозволяє направляти ЛЗ безпосередньо до потрібного місця в організмі за допомогою зовнішнього магнітного поля. Така техніка особливо корисна у лікуванні онкологічних захворювань, дозволяючи зосередити високу концентрацію ЛЗ прямо в пухлині, мінімізуючи вплив на здорові тканини.

Обидва ці підходи значно підвищують точність та ефективність терапевтичного впливу, відкриваючи шлях до більш цілеспрямованих і менш шкідливих форм лікування, що забезпечує значні переваги у боротьбі з різноманітними захворюваннями.

Підвищення розчинності органічних речовин, особливо тих, що мають лікувальні властивості, є значним викликом в фармацевтичній індустрії. Багато потужних ЛЗ мають обмежену розчинність у воді, що ускладнює їх доставку та абсорбцію в організмі людини. Використання нанотехнологій і зокрема інкапсуляції в наноконтейнери відіграє вирішальну роль у подоланні цієї проблеми.

Зменшення розміру частинок до нанорозмірів, наприклад, у формі нанокристалів, суттєво підвищує їх площу поверхні відносно об'єму. Це, у свою чергу, збільшує розчинність, оскільки більша площа поверхні частинок сприяє більш ефективній взаємодії з розчинником. В результаті активні речовини можуть

бути доставлені в організм більш ефективно, зменшуючи потрібну дозу і, відповідно, знижуючи ризик потенційних побічних ефектів.

Інкапсуляція в наноконтейнери не тільки підвищує розчинність, але й дозволяє більш точно контролювати доставку та вивільнення ЛЗ, забезпечуючи їх цілеспрямовану доставку та мінімізуючи небажаний вплив на здорові тканини. Такий підхід відкриває нові можливості для розробки ефективних лікарських формулярів, забезпечуючи кращу доступність та терапевтичну ефективність ЛЗ [4].

1.1.1 Особливості технологій, що забезпечують пролонговане вивільнення ЛЗ

Традиційні методи не здатні забезпечити високий рівень ефективності лікування за рахунок відсутності систем контролю за концентрацією АФІ, що часто за рахунок токсичності та нерівномірної концентрації ЛЗ у організмі людини сприяє появі побічних ефектів.

В контексті цього виклику у світі розвивається стратегія контрольованого вивільнення медичних препаратів, яка базується на фундаментальних принципах фармакокінетики та фармакодинаміки та призначена мінімізувати ризики та негативні наслідки від неконтрольованого прийому медикаментів.

Тому інтеграція систем поступового вивільнення в сучасну фармацевтику представляє собою значний інтерес до розробки більш ефективних та безпечних методів доставки ЛЗ.

В рамках фармакотерапевтичної практики системи поступового вивільнення ЛЗ спрямовані на оптимізацію терапевтичних концентрацій активних молекул в організмі з мінімізацією ризиків передозування. Ці системи, через свою здатність регулювати кінетику вивільнення ЛЗ, відкривають нові перспективи у підвищенні ефективності та безпеки медикаментозного лікування та забезпечення підвищеної зручності для пацієнтів.

Традиційні методи доставки, як-от пероральні, ін'єкційні та топічні, попри свою широку розповсюдженість, суттєво обмежені через варіабельність

біодоступності, коливання концентрацій ЛЗ у плазмі крові та потенційну токсичність.

На противагу, інноваційні методи, включаючи ліпосомальну доставку, наночастинки, мікроемульсії та трансдермальні пластирі тощо, демонструють здатність покращувати цілеспрямованість доставки ЛЗ, знижувати небажані побічні ефекти та забезпечувати більш стабільне вивільнення АФІ [5].

Системи поступового вивільнення представляють собою сучасний підхід до доставки ЛЗ, де активні компоненти інкапсульовані у матриці, яка контролює їх вивільнення за певний часовий інтервал. Такі системи можуть бути реалізовані за допомогою різноманітних біосумісних біорозкладних полімерів та органічних і неорганічних наночастинок, що дозволяє дозувати ЛЗ з оптимальною швидкістю.

Контрольоване вивільнення забезпечує стабільну концентрацію ЛЗ в організмі, мінімізуючи ризик терапевтичної недостатності або токсичності, пов'язаної з перевищенням оптимального терапевтичного вікна.

Рівномірне вивільнення мінімізує пікові концентрації, що знижує ймовірність побічних ефектів і покращує загальний профіль безпеки ЛЗ.

Системи поступового вивільнення зменшують частоту прийому медикаментів, покращуючи дотримання пацієнтами лікувального режиму та загалом сприяючи покращенню результатів лікування.

Захист організму від токсичних ефектів, спричинених передозуванням ЛЗ, є критично важливим аспектом сучасної фармакології та токсикології.

Сучасні біотехнологічні та інженерні підходи, такі як розробка смарт-дозаторів та систем персоналізованого моніторингу, відіграють ключову роль у запобіганні передозуванню. Ці технології дозволяють адаптувати лікування до індивідуальних потреб пацієнтів та забезпечують контроль за дотриманням терапевтичних режимів.

Реалізація та впровадження технологій поступового вивільнення потребує ретельного планування хімічної природи носія, профілю конкретного ЛЗ, що включає в себе оцінку біодоступності, терапевтичної широти дії, потенціалу

метаболічних взаємодій, а також фізіологічних та патофізіологічних станів, які можуть вплинути на метаболізм та екскрецію ЛЗ [6].

1.1.2. Принцип адресної доставки ліків

Адресна доставка ЛЗ є одним із найважливіших напрямів сучасної фармацевтичної науки. Основна мета цього підходу – доставити АФІ точно до ураженої ділянки організму, мінімізуючи системні побічні ефекти і підвищуючи ефективність лікування. У порівнянні з традиційними методами введення ліків, адресна доставка дозволяє знизити необхідну дозу препарату, забезпечуючи тривалу і контрольовану дію.

Цей підхід базується на використанні спеціальних носіїв, які здатні захищати активну речовину від зовнішніх впливів, регулювати її вивільнення і, за потреби, спрямовувати у конкретну ділянку тіла. У практиці застосовуються кілька ключових стратегій, серед яких найбільш поширеними є використання наноконтейнерів, полімерів, чутливих до рН, і модифікація ЛЗ магнітними частинками [7].

Одним із найпоширеніших методів адресної доставки є завантаження ЛЗ у наноконтейнери. До таких носіїв належать ліпосоми, ніосоми міцели, нанотрубки, полімерні наночастинки, циклодекстрини, дендримери та багато інших везикул різної хімічної природи. Кожен з таких наноносіїв має свої властивості завдяки унікальній хімічній природі, структурі, розмірам наночастинки та можливостями їх модифікації, які розширюють властивості до переносу АФІ з різною полярністю [8].

Ліпосоми, завдяки своїй біосумісності та здатності включати як гідрофільні, так і гідрофобні речовини, використовуються для транспортування протипухлинних препаратів. Одним із визнаних прикладів є препарат *Doxil*, у складі якого ліпосоми забезпечують доставку доксорубіцину до ракових клітин [9].

Міцели, завдяки своїй структурі, є ефективними носіями для гідрофобних ЛЗ. Вони утворюються в результаті самозбирання амфіфільних молекул і мають

гідрофобне ядро, здатне утримувати нерозчинні у воді препарати, такі як паклітаксел. Такий підхід забезпечує стабільність препарату у водному середовищі, підвищує його біодоступність і дозволяє доставляти ліки безпосередньо до уражених тканин. Міцели активно досліджуються в онкології, а також у терапії хронічних запальних захворювань [10].

Дендримери є інноваційними наноструктурами, які широко застосовуються для адресної доставки ЛЗ завдяки їхній унікальній гіллястій структурі та високій функціональності. Вони складаються з центрального ядра, розгалужених шарів полімерів, які закінчуються зовнішніми функціональними групами. Самі ці органічні групи можуть бути цілеспрямовано модифіковані для зв'язування з різними АФІ або для таргетування специфічних тканин.

Дендримери забезпечують ефективне інкапсулювання ЛЗ у їх внутрішній структурі або ж хімічне зв'язування АФІ на поверхні. Завдяки високій розчинності у воді та здатності проходити через біологічні мембрани, вони є ідеальними носіями для доставки антибіотиків, протиракових препаратів і антивірусних засобів. Наприклад, дендримери на основі поліамідаміну (РАМАМ) досліджуються для доставки антиретровірусного препарату зидовудину, де їх використання сприяє зниженню токсичності та підвищенню терапевтичного ефекту.

Особлива структура дендримерів також дозволяє використовувати їх як носії для доставки генетичних матеріалів, таких як ДНК або РНК, що відкриває перспективи у генній терапії. Окрім цього, їх функціоналізовані поверхневі групи можна модифікувати для таргетованого транспортування ліків у пухлинні тканини або до клітин-мішеней при запальних захворюваннях [11].

Іншою важливою стратегією є використання полімерів, які розчиняються у специфічних відділах шлунково-кишкового тракту. Цей підхід заснований на тому, що різні полімери реагують на певні значення рН середовища. Наприклад, полімери на основі метакрилатів (*Eudragit*) розчиняються лише при досягненні певного значення рН, що дозволяє доставляти ЛЗ до конкретних відділів кишечника. Так, *Eudragit L100* розчиняється при рН понад 6, забезпечуючи вивільнення препарату в тонкому кишечнику, тоді як *Eudragit S100* розчиняється

при рН понад 7, забезпечуючи доставку в товстий кишечник. Така технологія використовується, зокрема, у препаратах для лікування виразкового коліту або хвороби Крона. Окрім цього, полімери на основі ацетату целюлози або гідроксипропілметилцелюлози (HPMCAS) дозволяють вирішувати завдання доставки обмежено розчинних ЛЗ, таких як ітраконазол [12].

Третій підхід, що набуває популярності – це модифікація ЛЗ магнітними наночастинками. Ці частинки дозволяють спрямовувати ліки до потрібної ділянки організму під впливом зовнішнього магнітного поля. Магнітні наночастинки, наприклад, на основі оксиду заліза (Fe_3O_4), можуть бути певним чином функціоналізовані з метою взаємодії з конкретними клітинами чи тканинами людини. Це особливо ефективно при лікуванні пухлин, коли магнітне поле дозволяє зосередити дію препарату в ураженій ділянці. Гібридні системи, такі як магнітні ліпосоми, використовуються також для транспортування ліків через гематоенцефалічний бар'єр, що відкриває нові можливості для лікування захворювань нервової системи [13].

Таким чином, сучасні технології адресної доставки базуються на комбінуванні інноваційних матеріалів і механізмів транспортування. Результати досліджень у цій сфері підтверджують ефективність таких підходів у лікуванні онкологічних, запальних і метаболічних захворювань. Постійне вдосконалення носіїв та методів доставки дозволяє розширювати сфери застосування адресної доставки ЛЗ і підвищувати її ефективність.

1.1.3 Доставка ЛЗ за допомогою наноконтейнерів

Ліпосоми є найпоширенішим наноконтейнером для доставки активних речовин завдяки своїм властивостям, що нагадують природні клітинні мембрани. Ці наноконтейнери є сферичними везикулами, які формуються при самоорганізації амфіфільних молекул ліпідів у водному середовищі. Завдяки наявності гідрофільних та гідрофобних сегментів, ліпосоми можуть інкапсулювати як водорозчинні, так і жиророзчинні лікарські засоби, що є їх значною перевагою.

Фосфоліпіди, такі як фосфатидилхолін, є основними компонентами ліпосом, що забезпечує їхню високу біосумісність і мінімальну імуноактивність, сприяючи безпечному використанню у терапії [14-16].

Особливістю ліпосом є їх здатність до цільової доставки ЛЗ за рахунок цілеспрямованої модифікації її поверхні. Наприклад, поверхнева модифікація ПЕГ (поліетиленгліколь) підвищує час циркуляції ліпосом у крові, зменшуючи вплив імунної системи. Така ПЕГілізація, а також можливість приєднання антитіл до поверхні ліпосом, дозволяє адресувати їх до певних клітин, підвищуючи ефективність доставки. Контрольоване вивільнення АФІ, що інкапсульовані в ліпосомах, забезпечує пролонговану дію ЛЗ. Крім того, захист інкапсульованих речовин від ферментативної та оксидативної деградації підвищує біодоступність ЛЗ і значно знижує побічні ефекти [17-19].

Серед ліпідних наноносіїв вагоме місце посідають кубосоми, які представляють собою нанорозмірні структури, що базуються на ліотропних рідкокристалічних кубічних фазах. Вони формуються при додаванні до води ліотропних ліпідів, таких як гліцеролмоностеарат, які утворюють стабільну тривимірну структуру з внутрішніми водними каналами. Ця особливість також дозволяє кубосомам інкапсульовати гідрофільні та гідрофобні речовини, що робить їх універсальними наноносіями [20-23].

Кубосоми завдяки стабільності їхньої структури та біосумісності можуть бути використані для цільової доставки ЛЗ до пухлинних клітин або інших специфічних тканин. Однак складність виробництва кубосом та необхідність точного контролю умов синтезу залишаються важливими технічними обмеженнями для їх широкого використання у медичній практиці [24-26].

Одним із розповсюджених наноносіїв біологічно активних речовин та ЛЗ є дендримери. Це високоорганізовані макромолекули з чітко визначеною молекулярною архітектурою, що складаються з центрального ядра, генерацій (шарів) та функціональних груп на периферії. Їхня унікальна деревоподібна структура дозволяє включати велику кількість активних груп, що сприяє багатофункціональності дендримерів, зокрема в терапевтичних системах. Завдяки

передбачуваній молекулярній вазі та контрольованій формі, дендримери демонструють стабільність у фізіологічних середовищах та здатність до специфічної взаємодії з клітинами [27-29].

Дендримери широко використовуються для доставки антибіотиків, генів, а також вакцин. Їхня поверхня може бути функціоналізована різними групами, що дозволяє налаштовувати їх властивості для конкретних цілей, зокрема для подолання бар'єрів проникнення у клітини організму людини. Незважаючи на ці переваги, токсичність дендримерів є актуальною проблемою, оскільки залежно від їхнього розміру і функціональних груп вони можуть взаємодіяти з клітинними мембранами, порушуючи їхню цілісність. Тому для медичного застосування потрібна подальша хімічна модифікація дендримерів, спрямована на підвищення їхньої біосумісності та безпечності [30-32].

Широко розповсюдженими та біодоступним серед наноносіїв для адресної доставки є циклодекстрини. Циклодекстрини є циклічними олігосахаридами, що містять від 6 до 8 глюкозних залишків, з'єднаних α -1,4-глікозидними зв'язками. Їхня структура має конічну форму з гідрофільною зовнішньою поверхнею та гідрофобною внутрішньою порожниною, що дозволяє їм утворювати комплекси включення лише з гідрофобними молекулами. Ця здатність сприяє підвищенню розчинності ЛЗ, які важко розчиняються у воді, а також забезпечує їхній захист від зовнішніх факторів, зокрема, від фотодеструкції [33-35].

Введення циклодекстринів у склад фармацевтичних формул сприяє покращенню біодоступності активних компонентів, оскільки дозволяє подолати бар'єри розчинності та проникності. Циклодекстрини з модифікованою структурою, наприклад, метильовані або гідроксипропільовані, демонструють покращені властивості для інкапсуляції різних речовин. При цьому важливо враховувати їхню обмежену розчинність та потенційну токсичність при високих концентраціях, що обмежує їх застосування у деяких фармацевтичних продуктах [36-38].

Серед наноносіїв, що можуть бути використаними для доставки різноманітних біологічно активних речовин та фармацевтичних інгредієнтів,

відомі і інші наноструктури, серед яких тверді ліпідні наночастинки, ніосомі, наносфери на основі мезопористого кремнезему, наночастинки благородних металів та оксидів [39].

Незважаючи на видатні властивості зазначених наноконтейнерів, дуже мало відомостей про їх ефективність для захисту від фотодеструкції, яка залишається актуальною для багатьох органічних сполук. Вплив УФ та видимого світла призводить до руйнування молекулярної структури багатьох біологічно активних речовин та лікувальних субстанцій, що обмежує їхнє використання та знижує ефективність лікування. У багатьох випадках саме фотодеструкція є основною причиною дестабілізації ЛЗ, що вимагає розробки спеціальних захисних систем, які б могли запобігти цьому явищу [40].

На відміну від наноносіїв, таких як ліпосомі, циклодекстрини, дендримери тощо, існують нанопористі матеріали природного походження. Серед них виділяється галуазит, який має принципові відмінності.

По-перше, це природний матеріал, який утворюється в природних умовах без додаткових хімічних модифікацій, що робить його екологічно безпечним і доступним для масштабного використання.

По-друге, його структура має унікальні властивості: галуазит складається з нанотрубок з порожниною всередині, яка може бути використана для інкапсуляції різноманітних АФІ, забезпечуючи їх захист і контрольоване вивільнення.

По-третє, цей матеріал демонструє високу хімічну стійкість, теплову стабільність і сумісність з багатьма біологічними системами, що робить його перспективним для застосування в фармацевтиці, косметології, а також у створенні нанокомпозитів [41-43].

1.2 Галуазит як наноносій для транспортування органічних речовин та методи модифікації його поверхні

Галуазит, гідратований алюмосилікат із трубчастою структурою, виявився перспективним матеріалом у ролі наноносія для транспортування органічних

речовин. Завдяки своїм унікальним фізико-хімічним властивостям, він залучає увагу дослідників у різних областях, від медицини до сільськогосподарських технологій. Особлива структура галуазиту дозволяє ефективно адсорбувати і десорбувати органічні молекули, що робить його кандидатом для використання у системах контрольованого вивільнення.

Модифікація поверхні галуазиту відіграє ключову роль у підвищенні його ефективності як наноносія. Методи модифікації включають хімічне графітування, іонне обмінне насичення, термічну обробку та нанесення функціональних покриттів. Ці процеси сприяють введенню функціональних груп на поверхню галуазиту, покращуючи його селективність, адсорбційну здатність і сумісність з органічними речовинами [44].

Загальна характеристика галуазита. Галуазит є одним із видів глинистих мінералів, що належить до підкатегорії шаруватих силікатів. Одна з його найбільш розповсюджених форм - це нанорозмірні трубчасті структури, відомі як ГНТ. Ці трубки формуються через специфічне згортання шарів галуазиту, які складаються з одного шару кремнекисневих тетраедрів і одного шару алюмогідроксильних октаедрів, утворюючи двошарову структуру як наведено на рисунку 1.1. Зовнішній діаметр цих нанотрубок варіюється від 40 до 70 нм, внутрішній діаметр - від 10 до 20 нм, а їх довжина може досягати від 500 до 1500 нм. Процес формування трубчастих структур відбувається за певних геологічних умов і є результатом специфічного складання глинистих шарів у пропорції 1:1. Хімічно галуазит схожий на каолінит, проте відрізняється наявністю моношару молекул води між одиничними шарами, маючи структурну формулу $\text{Al}_2(\text{OH})_4\text{Si}_2\text{O}_5 \cdot n\text{H}_2\text{O}$. Гідратована версія галуазиту, звана галуазит-(10 Å), містить один шар молекул води між шарами мінералу, в той час як його зневоднена форма, галуазит-(7Å), може бути сформована за допомогою обережного нагрівання або в умовах зниженого тиску через втрату міжшарових молекул води. Великі поклади галуазиту були виявлені у таких країнах, як Австралія, США, Китай, Нова Зеландія, Мексика та Бразилія [45].

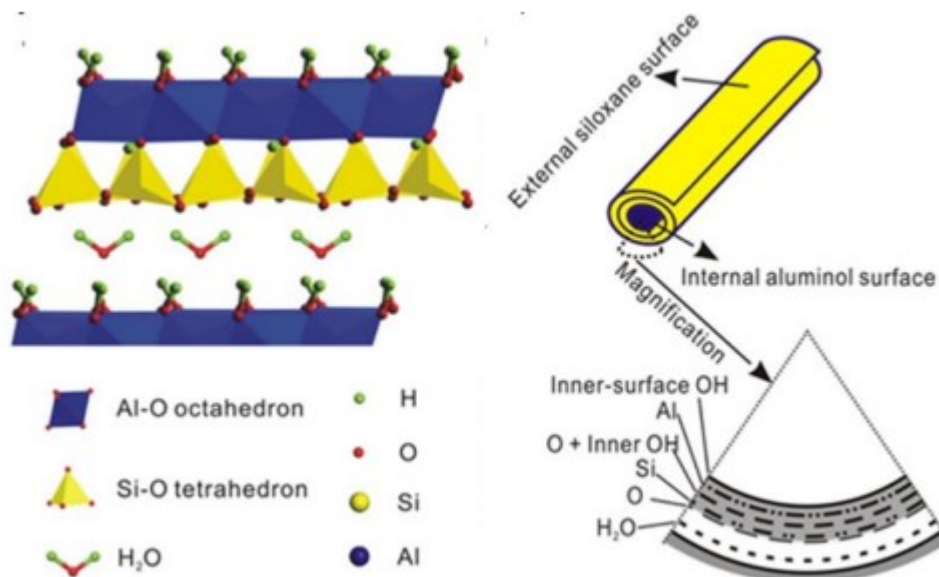


Рисунок 1.1 Будова галуазитних нанотрубок [46]

Упродовж останнього десятиліття, зацікавленість у галуазиті знову зросла, оскільки дослідження та патентування, пов'язані з цим мінералом, набули нового розмаху. Хоча його нанорозмірні властивості були відкриті ще у 1950-х роках за допомогою методів спектроскопії, сучасний відновлений інтерес до галуазиту можна пояснити стрімким прогресом у сфері нанотехнологій протягом останніх двох десятиліть. Це прискорення технологічного розвитку сприяло збільшенню уваги до природних наноматеріалів.

Галуазит вирізняється своєю доступністю з приблизною ціною в 4 долари за кілограм, хоча вартість може зрости через процеси очищення. Щорічний видобуток цього матеріалу досягає тисяч тонн, що вказує на можливість його масового промислового використання, на відміну від карбонових нанотрубок, які коштують близько 500 доларів за кілограм. Однак економічна вигода - це лише один з аспектів [47].

Галуазит має унікальну одновимірну трубчасту структуру з мезо- (2–50 нм) та макропорами (більше 50 нм), що надає йому переваги порівняно з багатьма синтетичними пористими матеріалами. Така структура розширює потенціал його використання, включаючи іммобілізацію великих молекул, таких як ферменти і АФІ. Важливо також те, що галуазит демонструє різну реакційну здатність на

зовнішній, внутрішній та міжшарових поверхнях, що відкриває шляхи для його гнучкої хімічної модифікації. Крім того, його висока біосумісність і низька цитотоксичність роблять його безпечним для застосування у різних областях.

За останні два десятиліття спостерігалась значна активність у дослідженнях галуазиту, повернувши увагу до його нових властивостей та потенціалу застосування. Одним із перспективних напрямів є використання галуазиту як наноконтейнера для інкапсуляції та контрольованого вивільнення АФІ, зокрема, ЛЗ. Ця особливість робить галуазит привабливим для медичної фармакології та інших сфер, де потрібне дозоване доставлення активних компонентів.

Додатково, галуазит знайшов своє застосування в якості нанонаповнювача в глинополімерних нанокомпозитах, покращуючи їх властивості, такі як міцність, термостабільність та бар'єрні характеристики. Також було розроблено методики перетворення пластинчастого каоліну на галуазитоподібні нанотрубки, розширюючи можливості отримання цієї форми галуазиту.

Ключові фундаментальні властивості галуазиту, такі як його структурна стабільність у різних умовах, зокрема при нагріванні або в кислотних чи лужних розчинах, а також його доступність до поверхневої модифікації, були предметом глибокого вивчення. Ці дослідження підкреслюють універсальність галуазиту і відкривають нові перспективи для його використання в наукових та промислових застосуваннях [48].

Властивості галуазиту. Трубчаста мікроструктура галуазиту характеризується високим співвідношенням сторін, що відображає значну різницю між довжиною та товщиною нанотрубок. Це дає ГНТ переваги, зокрема, велику питому поверхню. За даними вимірювань, модуль пружності ГНТ досягає 140 ГПа, що є високим показником, хоча й нижчим від теоретично можливих значень 230–340 ГПа для деяких інших наноматеріалів. Водний розчин ГНТ, що містить 5% маси нанотрубок, має середній розмір частинок приблизно 143 нм, із загальним варіюванням розмірів від 50 до 400 нм.

ГНТ мають унікальну трубчасту мікроструктуру, яка робить їх придатними для інкапсуляції АФІ. Завантаження цих речовин може відбуватися під вакуумом

або шляхом імерсії в спеціалізовані розчини. ЛЗ, такі як тетрациклін, холін та нікотинамідаденіндинуклеотид, були ефективно інкапсульовані в ГНТ, використовуючи методику, яка полягає в насиченому розчині під вакуумом [49].

Процес вивільнення ЛЗ з ГНТ може тривати значно довше — в 30–100 разів довше, порівняно з традиційними методами доставки або іншими носіями. Це робить ГНТ особливо цінними для застосувань, де потрібне контрольоване і тривале вивільнення АФІ. Крім того, застосування полімерного покриття на поверхні лікарсько-завантажених ГНТ може додатково уповільнити вивільнення АФІ, забезпечуючи ще більшу контрольованість та тривалість терапевтичного ефекту. Такі характеристики відкривають широкі перспективи для ГНТ у медичній фармації та доставці ЛЗ.

ГНТ, завдяки своїй унікальній трубчастій структурі та здатності інкапсульовати різноманітні речовини, можуть бути використані як нанорозмірні реактори, що дозволяє проводити хімічні реакції на молекулярному рівні з високим ступенем контролю. Завантаження реагентів в ГНТ і стимулювання в них хімічних реакцій відкриває нові можливості для синтезу складних органічних сполук, наноматеріалів і для проведення каталітичних процесів з високою ефективністю та специфічністю.

Застосування ГНТ як порожнистих ферментативних нанореакторів є особливо обнадійливим напрямком. Ферменти, завантажені в такі нанотрубки, можуть бути захищені від деструктивного зовнішнього середовища, при цьому їх каталітична активність зберігається. Це дозволяє проводити біохімічні реакції в умовах, де звичайні ферменти могли б швидко втратити свою активність, наприклад, при високій температурі, в присутності розчинників або при крайніх рН. Такий підхід може відкрити нові шляхи для біотехнологічних застосувань, включаючи виробництво ЛЗ, біокаталіз і очищення води [50].

Галуазитні нанотрубки виявляють певну гідрофобність, завдяки специфічному розташуванню алюмінатів (Al–ОН груп) всередині структури, тоді як на зовнішній поверхні переважно знаходяться силоксанові (Si–O–Si) групи, з деякими силанолами/алюмінолами, які з'являються на краях. Це відмінно відрізняє

їх від інших наноалюмосилікатів, які мають більший вміст гідроксильних груп на своїй поверхні та, відповідно, більш гідрофільні властивості.

Використання пошарової збірки, як методу організації нанотрубок та полієфірімідів, є прикладом техніки, що дозволяє максимально використати цю властивість. Через негативний заряд ГНТ можна ефективно притягувати катіонні полімери, тим самим створюючи щільні й однорідні шари полімеру навколо нанотрубок. Це сприяє формуванню високоорганізованих і функціонально багатих структур, що можуть значно покращити властивості нанокомпозитів, такі як механічна міцність, термічна стабільність та електрична провідність.

Механізм формування трубчастої структури галуазиту, дає уявлення про складність природних процесів на атомному рівні. Цей процес починається з атомного напруження, викликаного невідповідністю розмірів між кремнекислотними тетраедрами та алюмогідроксильними октаедрами в одиничному шарі галуазиту. Розміри цих структурних компонентів відрізняються, що веде до виникнення напруги, особливо в області зв'язків між атомами алюмінію та кисню.

Індуковане таким чином напруження, яке не може бути повністю зняте через взаємодії з міжшаровими молекулами води, особливо в області апікального кисню, веде до мікроскопічних змін в структурі. Кремнійкисневі тетраедри в одиничному шарі реагують на це напруження невеликим обертанням, що, зрештою, призводить до закручування шару та формування трубчастої структури [51].

Цей процес ілюструє, як властивості матеріалів на мікроскопічному рівні, включаючи їх кристалічну структуру та міжатомні взаємодії, визначають їх макроскопічну морфологію та функціональність. У випадку галуазиту, така трубчаста структура забезпечує унікальні властивості, що робить його корисним у широкому спектрі застосувань, від полімерних композитів до каталізаторів та носіїв для контрольованого вивільнення ЛЗ.

Детальне розуміння процесу формування природного галуазиту спонукало вчених до розробки методів, які імітують ці природні процеси для перетворення каолініту, що має пластинчасту структуру, на ГНТ. Ці синтетичні ГНТ

відрізняються високою якістю та однорідною морфологією, що робить їх привабливими для промислового застосування.

Синтез ГНТ з каолініту включає кілька ключових етапів, які відтворюють умови, необхідні для перетворення пластинчастої структури на трубчасту. Цей процес може включати хімічну або термічну обробку, гідротермальний синтез, чи комбінацію цих методів, щоб спричинити згортання каолінітових пластинок у трубчасті структури, схожі на природний галуазит.

Розробка ефективних та вартісно ефективних методів синтезу ГНТ має велике значення для їх більш широкого використання в промисловості, оскільки вони пропонують ряд переваг порівняно з природним галуазитом, зокрема високу чистоту, однорідність і відтворюваність властивостей. Це відкриває дорогу до нових застосувань у полімерних композитах, каталізі, фармацевтиці та інших галузях [52].

Функціоналізація галуазитних нанотрубок. Оптимізація розподілу ГНТ та передача навантажень в полімерних нанокомпозитах відіграє вирішальну роль для підвищення механічних та термічних характеристик фінального продукту. Ключовим аспектом у цьому процесі є функціоналізація ГНТ, яка значно покращує взаємодію між нанотрубками та полімерною основою, забезпечуючи ефективне перенесення навантажень і запобігаючи ковзанню між різними фазами.

Процес очищення ГНТ включає видалення домішок, таких як кварц, каолінит, іліт, польовий шпат, перліт, та металеві іони, які присутні через безпосереднє видобуток з природних джерел. Основний метод очищення базується на процедурі диспергування, центрифугування та сушіння. Спочатку готують 10% водну суспензію, поступово додаючи порошок галуазиту до деіонізованої води з подальшим перемішуванням. Для збільшення дисперсності частинок, суміш нагрівають до 60°C на протязі 12 годин з постійним перемішуванням. Потім, цю суміш центрифугують, тричі промивають дистильованою водою і сушать на повітрі при 60°C протягом 12 годин, отримуючи зневоднену форму ГНТ, відому як ГНТ-7Å. Для видалення утворених агрегатів і підвищення стабільності в водному середовищі, сухі нанотрубки просівають і до суспензії може бути доданий

гексаметафосфат натрію. Цікавим фактом є те, що в штаті Юта, США, існують майже чисті родовища галуазиту, що не потребують додаткового очищення перед застосуванням [53].

Ковалентна функціоналізація використовує гідроксильні групи на внутрішніх та зовнішніх поверхнях ГНТ для хімічного з'єднання з іншими молекулами, покращуючи їх властивості та взаємодію з матеріалами. Цей процес може призвести до таких змін: зниження полярності поверхні нанотрубок, екранування гідроксильних груп на поверхні, модифікації хімічного складу поверхні за рахунок додавання вуглеводневих ланцюгів, та створення нових функціональних груп на поверхні. Такі модифікації покращують дисперсію нанотрубок у розчинниках і полімерах, підвищуючи їхню сумісність і забезпечуючи кращу міжфазну адгезію.

Силанове зв'язування представляє собою розповсюджений метод ковалентної модифікації ГНТ, який полягає у конденсації між гідролізованими силанами та поверхневими гідроксильними групами на ГНТ. Цей процес особливо актуальний для алюмініюльних груп, що розташовані на внутрішніх поверхнях трубок, а також для алюмініюльних та силанюльних груп, розміщених на краях або дефектах зовнішньої поверхні. Така модифікація внутрішньої поверхні нанотрубок може використовуватися для іммобілізації та цілеспрямованої доставки ЛЗ або біологічно активних речовин, забезпечуючи контрольоване вивільнення, в той час як зміни зовнішньої поверхні та країв мають значення для застосувань у сфері нанокомпозитів [54].

Незважаючи на те, що силанова поверхня ГНТ традиційно вважається малореакційною, дослідження вказують на можливість модифікації гідроксильних груп, особливо в місцях дефектів. Реакції приєднання силанів можуть проводитися у середовищі толуолу або водно-спиртовій суміші. Для виготовлення полімерних композитів на основі ГНТ можливе прищеплення різноманітних силанів, що розширює спектр їх властивостей та потенційних застосувань.

Дослідники виявили, що модифікація ГНТ за допомогою приєднання органосилану APTES (3-амінопропілтріетоксисилан) включає складний механізм,

галуазиту через процес силанізації. Після успішного приєднання аміногруп до поверхні ГНТ, ці аміногрупи подальше модифікують до карбоксильних груп. Цей перехід може бути здійснений через різноманітні хімічні реакції, зокрема через окиснення аміногруп [56].

Такий підхід дозволяє використовувати ГНТ в ширшому спектрі застосувань, включаючи каталіз, біомедичні матеріали, сенсори та інші технологічні області, де специфічні функціональні групи на поверхні матеріалу можуть відігравати ключову роль [57].

Поверхнева трансплантована полімеризація представляє собою ефективний метод для прищеплення полімерних ланцюгів до поверхні ГНТ, розширюючи їхні потенційні застосування. Один з прикладів такої модифікації включає прищеплення ланцюгів полі(бутилен-адипату) (РВА) до гідроксильних груп на поверхні ГНТ через двоетапний процес як зазначено на рисунку 1.3.

На першому етапі, гідроксильні групи на поверхні ГНТ реагують з диметиладипатом через реакцію конденсації, використовуючи цю реакцію для створення "якорних точок" на поверхні нанотрубок. Далі, до системи додають додатковий диметиладипат і 1,4-бутандіол, що призводить до утворення полімерних або олігомерних ефірних ланцюгів, які координуються з цими якорними точками, тим самим формуючи прищеплені полімерні структури на поверхні ГНТ [58].

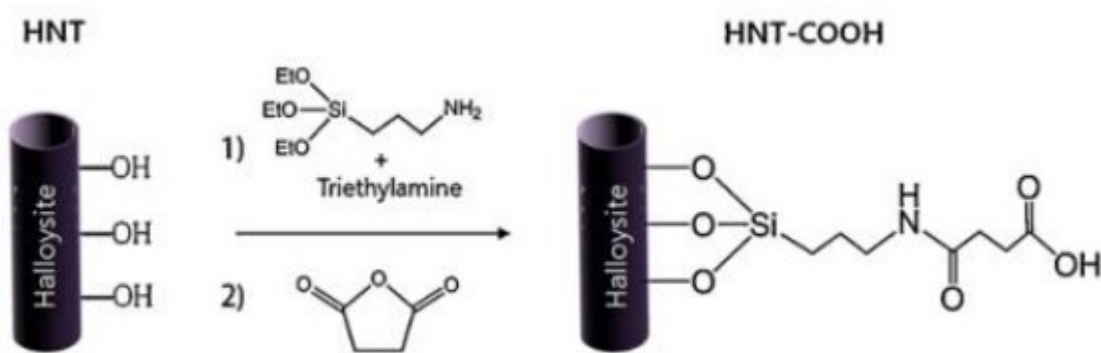


Рисунок 1.3 Модифікація ГНТ з додаванням поверхневих карбоксильних групи [59]

Така модифікація має кілька важливих переваг. Зокрема, додавання РВА до ГНТ може значно покращити міжфазну адгезію між нанотрубками та полімерними матрицями, в які вони включені. Це покращення адгезії може сприяти більш ефективній передачі навантаження між матрицею та наповнювачем, що, у свою чергу, покращує механічні властивості нанокompозиту. Також, залежно від прищепленого полімеру, можливе покращення інших властивостей, таких як термічна стабільність, гідрофобність поверхні та сумісність з різними полімерними матрицями.

Атомно-трансферна радикальна полімеризація може слугувати методом для модифікації поверхні ГНТ або для безпосереднього створення галузитно-полімерних нанокompозитів. Наприклад, до ГНТ було додано полістирол (ПС) та поліакрилонітрил (ПАН), утворюючи нанокompозитні трубки. Такі ГНТ, модифіковані полімерами, можуть бути перетворені на вуглець-ГНТ через процес карбонізації. Під час плазмової полімеризації використовують плазмові джерела для генерації газового розряду, що забезпечує енергію для активації або розщеплення газоподібних чи рідких мономерів, часто з вініловими групами, запускаючи полімеризацію. Ця техніка застосовна для модифікації властивостей поверхні ГНТ. Дослідники використали пірол і тіофен як мономері для плазмової полімеризації на ГНТ, роблячи їх більш гідрофобними та менш полярними порівняно з немодифікованими нанотрубками [60].

Ковалентне приєднання фосфонової кислоти є ефективним методом для розривання та внесення міжшарових модифікацій в ГНТ. Використовуючи фенілфосфонову кислоту (ФФК), можливо досягти експансії та інтеркаляції цих нанотрубок за рахунок реакції дегідратації між гідроксильними групами на поверхні нанотрубок та фосфонатними групами ФФК. Ця обробка призводить до збільшення базальних відстаней з 7,2 Å до 15,1 Å, що змінює морфологію нанотрубок. Завдяки використанню ФФК покращується розсіювання ГНТ та їхні механічні властивості. Крім того, внутрішні порожнини ГНТ можуть бути модифіковані з використанням октадецилфосфонової кислоти, розширюючи

потенціал їх застосування. Такі модифіковані ГНТ стають корисними для очищення води, а також для іммобілізації та контрольованого вивільнення ЛЗ.

Нековалентна функціоналізація, яка базується на переносі електронів, виявляється особливо корисною для модифікації ГНТ, враховуючи обмежену кількість гідроксильних груп на їх поверхні, що звужує можливості для ковалентного зв'язування. Ця стратегія включає адсорбцію металів, таких як алюміній, залізо, та інших перехідних металів з доступними електронними орбіталями, на поверхню нанотрубок. Такі метали сприяють електронним взаємодіям, які не вимагають утворення стабільних ковалентних зв'язків, але все ж дозволяють змінювати хімічні та фізичні властивості нанотрубок. Цей метод відкриває нові можливості для покращення каталітичних властивостей, електропровідності, та застосування нанотрубок в сенсорних технологіях, не завдаючи шкоди їх структурній цілісності [61].

Нековалентна функціоналізація ГНТ за допомогою водневого зв'язку представляє собою ефективний підхід до модифікації їхніх властивостей, не змінюючи при цьому їхньої структури. Органічні сполуки, які мають здатність формувати водневі зв'язки, можуть взаємодіяти з поверхнею ГНТ, утворюючи стабільні асоціати. Це взаємодіяння може бути використане для створення високоорганізованих структур всередині полімерних матриць через процес самоорганізації, що, в свою чергу, призводить до покращення механічних характеристик полімерних композитів. Введення органічних молекул та ГНТ у полімерні матриці сприяє формуванню наповненої мережі, що значно підвищує модуль пружності та інші важливі механічні показники нанокомпозитів. Такий підхід відкриває нові можливості для розробки полімерних матеріалів з покращеними властивостями для широкого спектру застосувань.

Нековалентна функціоналізація через електростатичні взаємодії відкриває можливості для контролю вивільнення ЛЗ із нанокомпозитів. Використання катіонних полімерів, як-от хітозан, для покриття ГНТ, дозволяє створити композитні матеріали, в яких полімери зв'язуються з негативно зарядженою поверхнею трубок через електростатичне притягання. Така взаємодія не лише

сприяє стабілізації композиту, але й дозволяє регулювання процесу вивільнення АФІ, зробивши його більш поступовим [62].

Це особливо важливо в фармацевтичній індустрії та медичних дослідженнях, де контрольоване вивільнення ЛЗ може значно підвищити ефективність лікування, мінімізуючи побічні ефекти та забезпечуючи тривалу дію. Такі нанокompозити можуть знайти застосування не лише в медицині, але й в косметології, сільському господарстві, і навіть у створенні екологічно чистих пакувальних матеріалів, які здатні розкладатися в природних умовах, вивільняючи корисні речовини.

Інтеркаляція ГНТ солями та органічними сполуками відкриває можливості для покращення властивостей полімерних композитів. На відміну від інших типів глин, ГНТ не вимагають обов'язкової попередньої інтеркаляції для їх використання в полімерах, завдяки їхній унікальній трубчастій мікроструктурі та здатності до ефективної дисперсії. Це робить їх особливо привабливими для створення композитних матеріалів з покращеними механічними властивостями [63].

Зокрема, механохімічна інтеркаляція сечовини в ГНТ демонструє значний потенціал для зміцнення полімерних матриць. Цей процес не тільки підвищує взаємодію між полімером та наповнювачем, але й може призвести до змін у структурі та властивостях кінцевого композитного матеріалу, забезпечуючи кращі механічні характеристики порівняно з немодифікованими ГНТ.

При термічній обробці галуазиту спостерігаються структурно-морфологічні зміни, схожі на ті, що відбуваються в каолініті, через їх структурну та хімічну подібність. Процес починається з дегідроксилювання, яке відбувається в діапазоні температур між 600°C і 850°C, під час якого видаляється більшість гідроксильних груп. Це дегідроксилювання призводить до фундаментальних змін у первинній структурі мінералу.

При подальшому підвищенні температури до 1400°C утворюються муліт та кристобаліт як кінцеві рівноважні продукти. Муліт (алюмосилікат алюмінію) і кристобаліт (одна з кристалічних форм діоксиду кремнію) є важливими фазами для керамічної промисловості, забезпечуючи матеріалам високу термічну стабільність та механічну міцність.

Ці перетворення відіграють роль у процесах виробництва вогнетривкої кераміки, керамічних покриттів та інших матеріалів, де потрібна висока стійкість до температур та механічних впливів. Розуміння цих змін допомагає у вдосконаленні матеріалів та технологій їх обробки.

Дослідження морфологічних, текстурних характеристик і реакційної здатності поверхні кальцинованого галуазиту відкриває нові перспективи для розробки матеріалів із унікальними властивостями. Значні зміни в пористості під час прожарювання, особливо відзначені у трубчастому галуазиті, відрізняються від поведінки каолініту, що має пластиноподібну непористу структуру. Збереження грубої трубчастої морфології та мезопористості галуазиту при температурах до 900 °C, а також збільшення питомої площі та об'єму пор при прожарюванні до 900 °C свідчать про високу термічну стійкість цього матеріалу.

Ці результати надзвичайно важливі для розробки нових керамічних та нанокомпозитних матеріалів, де галуазит може слугувати основою або посилювальним елементом. Також це відкриває можливості для інкапсуляції АФІ всередину нанотрубок галуазиту для подальшого контрольованого вивільнення, що може бути корисним у фармацевтиці, агрокультури та інших областях. Вигин та закриття кінців нанотрубок при температурі близько 1100 °C можуть слугувати механізмом для захисту вкладених матеріалів від зовнішнього середовища, тим самим розширюючи функціональність галуазиту як носія [64].

Області використання галуазитних нанотрубок. Цей підхід, який використовують науковці, демонструє великий потенціал ГНТ як наноконтейнерів для зберігання, доставки та контрольованого вивільнення макромолекул, що робить їх придатними для широкого спектра застосувань, зокрема в медицині, агрохімії та матеріалознавстві. Заповнення ГНТ насиченими розчинами активних речовин, таких як антибіотики, ДНК, білки чи ферменти, і подальше їх промивання та сушіння дозволяє створювати стабільні в часі системи з контрольованим виділенням вмісту.

Додавання "пробок", які фізично закривають отвори нанотрубок, може значно продовжити час виділення вмісту, забезпечуючи більшу гнучкість у

керуванні процесами доставки та виділення макромолекул. Методики створення таких пробок, включно зі зануренням у розплавлений полімер, нанесенням тонких шарів полімеру або формуванням дифузійних бар'єрів з полікатионів/поліаніонів, відкривають додаткові можливості для оптимізації процесів виділення.

Застосування ГНТ не обмежується лише біомедициною. Їх можна використовувати для розробки антикорозійних і вогнезахисних матеріалів, де повільне і контрольоване вивільнення захисних речовин може значно покращити довговічність і надійність захисту.

Виявлення низької токсичності галуазиту та його безпеки навіть при високих концентраціях у клітинних культурах та експериментах *in vivo* на нематодах відіграє ключову роль у розробці нових медичних та фармацевтичних застосувань цього матеріалу. Біосумісність галуазиту, яка дозволяє йому безпечно контактувати з живою тканиною, розширює можливості його використання у ЛЗ для перорального застосування, лікуванні ран, захворюваннях шкіри, стоматології та інших медичних доменів [65].

Особливо перспективним є використання ГНТ, заповнених антибактеріальними речовинами, для створення кісткових імплантатів, забезпечуючи тривале вивільнення препаратів, що може сприяти запобіганню інфекціям у постопераційний період. Такий підхід може значно підвищити успішність імплантацій та скоротити потребу в повторних медичних втручаннях.

Однак, хоча галуазит і демонструє обнадійливі результати в багатьох медичних застосуваннях, дослідники попереджають про його небіорозкладність, що обмежує його використання до застосувань, де нанотрубки не потребують виведення з організму через кровотік, таких як внутрішньовенне введення. Ця особливість робить важливим ретельний вибір застосувань галуазиту, щоб гарантувати його безпеку та ефективність при використанні в медичних та фармацевтичних продуктах.

Використання ГНТ як носіїв каталізаторів відкриває можливості для каталітичної хімії, особливо у великомасштабних промислових процесах, таких як переробка нафти. Цікавим є підхід до створення каталітичних систем за допомогою

ГНТ, який дозволяє використовувати два варіанти розміщення каталізаторів: або іммобілізація наночастинок каталізатора на зовнішній поверхні ГНТ, або синтез каталізаторів у формі нанострижнів безпосередньо всередині нанотрубок.

Ця гнучкість в розміщенні каталізаторів дозволяє створювати двокомпонентні каталітичні системи, де один тип каталізатора розташований на поверхні, а інший – всередині ГНТ. Такий підхід може значно покращити ефективність каталітичних процесів, дозволяючи одночасно проводити різні реакції у взаємопов'язаних місцях каталізу.

Перевага ГНТ також полягає у їх доступності та низькій вартості, що робить їх привабливими для застосування в промисловості, зокрема в нафтопереробці, де потрібні великі об'єми каталізаторів. ГНТ можуть служити як високоефективні, так і економічно вигідні носії каталізаторів.

Окрім нафтопереробної промисловості, потенційні застосування ГНТ як носіїв каталізаторів можуть включати екологічно чисті технології, такі як обробка стічних вод, видалення забруднювачів з повітря та виробництво чистих енергоносіїв.

ГНТ вирізняються унікальною комбінацією трубчастої форми, високого аспектного відношення, природної доступності, розмаїтості функцій, відмінної біосумісності та чудової механічної стійкості. Такий набір властивостей забезпечує їм механічні, термальні та біологічні характеристики за доступною ціною в полімерних нанокомпозитах на основі галуазиту. В результаті, ГНТ представляють значний інтерес як наночастинки для створення високопродуктивних полімерних композитів та мультифункціональних нанокомпозитів [66].

Окрім природних характеристик ГНТ, розподіл часток у середовищі та взаємодії на межі фаз становлять два ключові аспекти, що формують властивості полімерних нанокомпозитів. Важливість функціоналізації поверхні нанотрубок для їх інтеграції та використання з метою поліпшення механічних, термічних і біологічних характеристик композитів не можна недооцінювати. Різні методи функціоналізації, як ковалентні, так і нековалентні, мають свої переваги, і вибір способу залежить від типу полімерної основи та економічності процесу. ГНТ

можна ефективно комбінувати з багатьма полімерами за допомогою стандартних методів та технік. Методи обробки полімерних нанокомпозитів з галуазитом включають техніки змішування в розчинах, обробку розплавом, полімеризацію безпосередньо в середовищі, витягування з розплаву та послідовне нанесення шарів. Основна мета обробки полягає у досягненні якісного розподілу нанотрубок і ефективних взаємодій на межі фаз між галуазитом і полімерами.

Нанокомпозити, що базуються на комбінації ГНТ з полімерами, вирізняються значним поліпшенням механічних, термальних і вогнестійких характеристик. Додатково, такі матеріали проявляють особливі властивості у процесі кристалізації. Вплив на зміцнення полімеру мають такі фактори, як концентрація наповнювача, стан його диспергування та адгезія між фазами. Для досягнення максимального ефекту від армування необхідно адаптувати міжфазне сполучення до унікальних характеристик ГНТ.

Нанокомпозити на основі ГНТ та полімерів виявляють високу біосумісність та здатність до тривалого вивільнення АФІ, що робить їх потенційно новими кандидатами для застосування в області тканинної інженерії та як лікарські препарати пролонгованого вивільнення [67].

Використання галуазиту для фотозахисту. Фотодеградація є серйозною проблемою у фармацевтиці, оскільки вона спричиняє розкладання активних фармацевтичних інгредієнтів під впливом УФ та видимого світла. Цей процес супроводжується втратою терапевтичної ефективності, утворенням токсичних побічних продуктів і скороченням терміну придатності препаратів. Наприклад, нестабільні антибіотики, антиоксиданти, вітаміни та гормональні препарати особливо схильні до фотодеградації, що значно ускладнює їх зберігання та використання.

У фармацевтичній промисловості для захисту АФІ від впливу світла застосовуються різні технології. Одним із поширених методів є використання ультрафіолетових абсорберів, що включає додавання до препаратів спеціальних сполук, здатних ефективно поглинати УФ випромінювання.

Також широко застосовуються світлостабілізатори — інгібітори, які перешкоджають ініціюванню деструктивних процесів під впливом світла. Ці речовини забезпечують стабільність АФІ і знижують ризик їхнього руйнування.

Значну роль відіграє використання захисних упаковок. Для цього фармацевтичні засоби зберігають у світлонепроникних матеріалах, що створюють фізичний бар'єр і захищають АФІ від прямого контакту зі світлом.

Ще одним інноваційним підходом є інкапсуляція, яка передбачає фізичну ізоляцію активних інгредієнтів у наночастинках, ліпосомах, циклодекстринах або інших матрицях. Цей метод не лише захищає АФІ від світла, але й може сприяти контрольованому вивільненню діючих речовин, що підвищує ефективність препаратів [68].

Незважаючи на ефективність цих методів, вони мають певні обмеження, такі як висока вартість, складність масштабування, вплив на біодоступність АФІ та недостатній рівень захисту у випадках комбінованих впливів світла, кисню й температури. У цьому контексті застосування нових наноматеріалів, зокрема галуазиту, є перспективним напрямом, що поєднує в собі економічну ефективність, простоту застосування та високий рівень захисту.

Однією з ключових переваг галуазиту є здатність до інкапсуляції молекул ЛЗ у внутрішніх порожнинах його нанотрубок. Цей процес створює захисний мікросередовищний бар'єр, який ізолює активні речовини від УФ випромінювання, кисню та вологи. Крім того, галуазит володіє високою стійкістю до УФ променів, розсіюючи їх і зменшуючи інтенсивність впливу на інкапсульовані речовини.

Важливо зазначити, що цей матеріал відрізняється хімічною інертністю, що дозволяє використовувати його у фармацевтичних системах без ризику небажаних хімічних взаємодій із лікарськими компонентами. Також його біосумісність та екологічна безпечність є додатковими перевагами для широкого впровадження у фармацевтичне виробництво [69].

Попри наявність досліджень щодо загальної інкапсуляції АФІ за допомогою галуазиту, його потенціал для захисту від фотодеградації залишається недостатньо

вивченим. Зокрема, механізми впливу галуазиту на кінетику фотохімічних реакцій в комплексних фармацевтичних системах потребують подальшого аналізу.

Особливої уваги заслуговують світлочутливі сполуки, такі як АЛК та МФ. МФ, як антибіотик широкого спектра дії, демонструє високу терапевтичну ефективність, проте схильність до фотодеструкції значно знижує його стабільність та ефективність. Водночас АЛК, відомий антиоксидант, активно використовується в медичній практиці завдяки своїм регуляторним властивостям в окислювальних процесах, проте її нестійкість до дії світла значно обмежує фармацевтичні можливості.

Таким чином, застосування галуазиту як захисного матеріалу відкриває нові перспективи для підвищення стабільності світлочутливих препаратів. Однак для повноцінної реалізації його потенціалу необхідні подальші наукові дослідження, спрямовані на вивчення механізмів фотозахисту та кінетики деградаційних процесів у присутності галуазиту.

Важливим аспектом є захист ЛЗ від фотодеструкції. Фотодеструкція — це процес розкладу або руйнування молекул активних речовин під впливом світлового випромінювання, зокрема УФ. Вона призводить до втрати терапевтичної активності, утворення токсичних продуктів і зниження стабільності препаратів.

Для запобігання фотодеструкції застосовують різні підходи, серед яких:

- використання захисних упаковок з матеріалів, що блокують УФ-випромінювання;
- введення до складу препаратів стабілізаторів або антиоксидантів;
- інкапсуляція активних речовин у наноматеріали, які екранують світло або забезпечують контрольоване вивільнення.

Серед таких наноматеріалів перспективним є галуазит. Завдяки своїй унікальній нанотрубковій структурі, він здатний ефективно захищати активні речовини від впливу світла, температури та окиснення. Однак, незважаючи на очевидні переваги, галуазит залишається недостатньо вивченим наноносієм [70].

Тому робота, спрямована на дослідження його властивостей, механізмів взаємодії з активними речовинами та оптимізацію методів його використання, є

актуальною та відкриває нові перспективи для створення інноваційних лікарських форм.

1.3 Фотодеструкція лікарських субстанцій та шляхи їх захисту від фотодеградації

Фотодеструкція лікарських субстанцій є серйозною проблемою, що впливає на їхню ефективність, безпечність і термін зберігання. Багато АФІ під впливом світла зазнають хімічних змін, які знижують терапевтичну активність або призводять до утворення токсичних продуктів розпаду. Ця проблема стосується широкого спектра препаратів, включно з антибіотиками, вітамінами та іншими біологічно активними сполуками, і потребує інноваційних рішень для забезпечення їхньої стабільності.

Фотодеструкція є наслідком вразливості багатьох органічних речовин до впливу світла, що знижує їхню стабільність і скорочує термін зберігання. Це питання є критичним не лише для ЛЗ, але й для полімерів, барвників та інших матеріалів. Дослідження механізмів фотодеградації є ключем до розуміння основних хімічних процесів і розробки ефективних технологій захисту [71].

Фотодеструкція — це здатність хімічних сполук до розкладу під впливом світла, особливо УФ випромінювання. Механізм фотодеградації включає поглинання фотонів молекулою, що переводить її у збуджений стан.

Фотодеструкція органічних речовин є багатоступеневим процесом, який запускається під впливом світлового випромінювання. Цей процес є важливим як у природних, так і в техногенних системах, адже він визначає поведінку органічних молекул під впливом світла та наслідки їхньої деградації. Основний механізм фотодеструкції можна умовно розділити на кілька ключових етапів: абсорбція світла, утворення збуджених станів молекул, хімічні перетворення у збудженому стані та утворення кінцевих продуктів деградації [72].

На першому етапі молекули органічних речовин поглинають фотони видимого або УФ світла. Енергія світла достатня для збудження електронів

молекули, що призводить до переходу молекули з основного у збуджений стан. Процес абсорбції світла є можливим завдяки наявності хромофорів — специфічних функціональних груп, які здатні поглинати світло у видимій чи УФ частинах спектру. Хромофори зазвичай включають ароматичні кільця, подвійні зв'язки або інші структурні елементи, які можуть ефективно поглинати енергію світла.

У збудженому стані молекула стає значно реакційно здатнішою. Це зумовлено тим, що електрони перебувають на вищих енергетичних рівнях, а хімічні зв'язки в молекулі стають слабшими. У цьому стані можливі різноманітні фотохімічні процеси, зокрема розрив хімічних зв'язків, перенесення електронів та утворення вільних радикалів. Збуджені молекули можуть взаємодіяти з молекулами оточуючого середовища, такими як кисень, вода або інші реагенти, що додатково каталізує процес деградації. У присутності кисню часто відбувається утворення активних форм кисню, таких як супероксидний аніон-радикал, гідроксильний радикал або синглетний кисень, які є потужними окисниками.

Особливе значення в механізмі фотодеструкції має розрив хімічних зв'язків у молекулі. Висока енергія УФ світла дозволяє ініціювати розрив зв'язків C–C, C–H, C–O чи інших, що призводить до утворення вільних радикалів або іон-радикалів. Ці частинки, у свою чергу, можуть ініціювати ланцюгові реакції, в яких беруть участь інші молекули, спричиняючи подальшу деградацію [73].

Утворені вільні радикали є одним із ключових елементів фотохімічної деградації. Наприклад, у молекулах з ароматичною структурою руйнування одного з подвійних зв'язків може призвести до перетворення ароматичного кільця в менш стабільну структуру. Цей процес супроводжується окисненням і утворенням карбонільних або карбоксильних груп. У складних органічних молекулах, таких як полімери, цей механізм може призвести до значного зниження їхньої міцності, стійкості до зовнішніх впливів або до зміни кольору.

Продукти фотодеструкції зазвичай є менш стабільними, ніж вихідна речовина, і часто мають погіршені властивості. Наприклад, у фармацевтичній сфері фотодеструкція може призвести до утворення токсичних побічних продуктів, які суттєво впливають на безпеку препарату. У екології фотодеструкція органічних

забруднювачів може бути як позитивним, так і негативним явищем: з одного боку, це сприяє розкладу небезпечних речовин, а з іншого — утворені побічні продукти можуть бути ще більш токсичними.

На фотодеструкцію впливають численні фактори, серед яких інтенсивність і довжина хвилі світла, наявність кисню, температура, вологість і навіть домішки в системі. Так, наприклад, короткохвильове УФ-випромінювання (UV-C) є більш енергоємним і може спричиняти руйнування навіть стабільних молекул, тоді як довгохвильове випромінювання (UV-A) зазвичай впливає лише на молекули з високою фоточутливістю [74].

У дослідженнях фотодеструкції органічних сполук широко використовуються методи хроматографії, спектрофотометрії та мас-спектрометрії для ідентифікації проміжних і кінцевих продуктів. Це дозволяє не лише детально вивчити механізм фотодеструкції, а й розробляти ефективні методи фотозахисту, такі як використання антиоксидантів, наноматеріалів або модифікація молекулярної структури речовин.

Таким чином, фотодеструкція органічних сполук є багатфакторним процесом, що охоплює широкий спектр фотохімічних реакцій. Її розуміння має критичне значення у фармацевтиці, хімічній промисловості, екології та суміжних галузях, оскільки дозволяє прогнозувати поведінку органічних речовин під впливом світла та розробляти методи їх захисту [75-77].

Актуальність даної проблеми підтверджує наявність реального інтересу, що відображений у численних наукових публікаціях. Так, за даними наукових баз пошук статей за 10 років (2008-2018) за ключовими словами «photostability and drugs» виявив 1303 результати, а за словами «photodegradation of drugs» виявлено 3392 результати [78].

Для захисту органічних речовин від фотодеградації застосовують різні підходи. Одним із найбільш ефективних методів є використання фотозахисних агентів або наночастинок, які здатні екранувати молекули від УФ-випромінювання або стабілізувати їх у збудженому стані.

Серед сучасних підходів до фотозахисту органічних речовин широко використовуються ряд наносистем та наноносіїв, які виконують роль контейнерів, що захищають молекули від світла, запобігаючи їхній фотодеградації. Наприклад, ліпосоми створюють бар'єр між органічною речовиною і навколишнім середовищем, зменшуючи вплив УФ-випромінювання.

Покращення фотостабільності ретинолу, як зазначено авторами [79], досягнуто шляхом інкапсуляції у ліпосомальні наноконтейнери. Завдяки подвійним ліпідним шарам, молекула була надійно ізольована та захищена від УФ-випромінювання, що підвищило її стабільність у косметичних і фармацевтичних препаратах.

Згідно з [80], інкапсуляція паклітакселу в міцели на основі Pluronic F127 дозволила знизити фотодеструкцію препарату на 75%. Ці наноструктури формували захисне ядро для гідрофобних молекул, підвищуючи фотостабільність без втрати фармакологічної активності.

Дослідження авторів [81] продемонструвало успішну розробку гібридних функціональних наноматеріалів на основі протопорфірину-IX (PrIX) і ГНТ. У даній роботі молекули PrIX адсорбувалися на поверхні ГНТ з різним ступенем агрегування. Автори запропонували можливе пояснення механізму адсорбції PrIX на поверхні ГНТ. Результати дослідження також показали, що адсорбція PrIX на ГНТ, а також ступінь агрегування молекул, може бути контрольована зміною співвідношення концентрацій PrIX і ГНТ.

Цікаво, що фотодеградаційні експерименти виявили: після деградації ізольованих мономерів спектри фотолюмінесценції та криві фотодеградації свідчать про існування співвідношення між залишковими мономерами та димерами, за якого фотодеградація PrIX/ГНТ суттєво знижується, що призводить до формування більш фотостабільної системи. Таким чином, системи PrIX/ГНТ можуть сприяти розробці більш ефективних пристроїв і процесів на основі порфіринів, а також допоможуть краще зрозуміти процеси агрегування та формування супрамолекулярних структур порфіринів.

Полімерні наночастинки PLGA (полі-лактид-ко-гліколід) широко використовуються для інкапсуляції чутливих сполук, завдяки їх біосумісності, біорозкладності та здатності захищати активні речовини від зовнішніх факторів. Наприклад, автори роботи [82] продемонстрували, що інкапсуляція куркуміну в PLGA наночастинки дозволила збільшити його фотостабільність на 75%, значно зменшивши деградацію під впливом УФ-випромінювання. Це забезпечило збереження антиоксидантних властивостей куркуміну та покращило його стабільність під час зберігання.

Наноматеріал, такий як діоксид титану, добре зарекомендував себе як фотозахисний агент. Його здатність відбивати й поглинати УФ-випромінювання значно знижує фотодеструкцію [83].

Галуазит є перспективним матеріалом для фотозахисту, хоча досліджень у цій галузі небагато. Одним із напрямків є модифікація його нанотрубок для інкапсуляції органічних молекул, що знижує їхню чутливість до УФ-випромінювання. Тому подальші дослідження слід спрямовувати на більш глибокі дослідження механізму фотозахисту за допомогою інкапсуляції в ГНТ.

Галуазит, природний наноматеріал з унікальною трубчастою структурою, привертає увагу дослідників як ефективний засіб для захисту від УФ випромінювання та запобігання фотодеградації. Його здатність інкапсулювати різноманітні сполуки робить його перспективним для застосування в різних галузях.

У дослідженні [84] було продемонстровано, що галуазит може ефективно інкапсулювати кератин, забезпечуючи його стабільність та тривалу дію в косметичних засобах. Це дозволяє зменшити негативний вплив УФ-випромінювання на шкіру та підвищити ефективність сонцезахисних продуктів [85].

Інше дослідження [86] показало, що галуазит здатний захищати фоточутливі лікарські засоби від деградації під впливом світла. Інкапсуляція активних молекул у нанотрубки галуазиту зменшила їхню фотодеградацію, зберігаючи терапевтичну ефективність препаратів.

Крім того, [87] дослідили синтез гібридних нанотрубок Halloysite@polyaniline (HA@PANI) шляхом хімічної полімеризації аніліну безпосередньо на поверхні ГНТ. У процесі синтезу регулювання таких параметрів, як кислота-допant, рН та співвідношення маси аніліну (ANI) і галуазиту, дозволило отримати поліанілін (PANI) із контрольованими станами окислення, рівнем допування та вмістом, які вбудовуються у структуру нанотрубок галуазиту.

Кислотність реакційної системи регулювали додаванням різних кислот-допantів, таких як HCl, H₂SO₄, HNO₃, та H₃PO₄. Експерименти з адсорбції показали, що синтезовані гібридні нанотрубки HA@PANI ефективно адсорбують Cr(VI) оксианіони, а здатність до адсорбції залежить від використаної кислоти-допantu, рН середовища та співвідношення ANI до ГНТ. Зокрема, найвищу адсорбційну здатність було зафіксовано для HA@PANI, синтезованого з використанням HCl як допantu за рН 0,5 та співвідношенням мас ANI і ГНТ у 204% (HP/0.5/204%-HCl).

Крім адсорбційних властивостей, дослідження виявили, що гібридні нанотрубки HA@PANI можуть забезпечувати захист від фотодеградації чутливих до світла речовин. Зокрема, структура HA@PANI сприяє стабілізації молекул шляхом їх ефективного закріплення на поверхні нанотрубок і одночасного екранування УФ-випромінювання. Цей ефект особливо важливий для збереження стабільності органічних сполук, які можуть розкладатися під дією світла.

Повторне допування HA@PANI кислотами HNO₃, H₂SO₄, або H₃PO₄ демонструє зміну адсорбційної та захисної здатності, що підкреслює можливість тонкого налаштування матеріалу для конкретних потреб. Наприклад, HP/0.5/204%-HCl забезпечує найвищу стабільність для фоточутливих молекул, адсорбованих на його поверхні, та ефективно знижує фотодеструкцію.

Аналіз FT-IR та XPS після адсорбції Cr(VI) підтвердив, що основними адсорбційними центрами є амін/імінові групи ($-NH^+ / =N^+ -$), які також можуть взаємодіяти з фоточутливими речовинами, запобігаючи їх розпаду шляхом електростатичного притягування та захисту від окислення. Ці результати свідчать про значний потенціал HA@PANI для використання не лише у водоочищенні, але

й для стабілізації фотолабільних речовин у фармацевтичній, косметичній і харчовій промисловості.

Висновки до розділу 1

Сучасні системи доставки ЛЗ спрямовані на підвищення ефективності та безпеки терапевтичних засобів. Вони забезпечують контрольоване вивільнення діючих речовин, покращують їх біодоступність та мінімізують побічні ефекти. Основними цілями таких систем є досягнення цільових клітин, подолання біологічних бар'єрів та зниження дози ЛЗ, що зменшує ризик токсичності.

Галуазит є одним із перспективних наноносіїв для доставки ліків. Завдяки своїм унікальним фізико-хімічним властивостям, таким як велика питома поверхня, пористість та здатність до функціоналізації, ГНТ можуть ефективно вміщувати та вивільняти різноманітні терапевтичні агенти. Це робить їх ідеальними для застосування в наномедицині, особливо для лікування захворювань, які потребують тривалого та контрольованого вивільнення ЛЗ.

Однак, фотонестабільні речовини, які руйнуються під дією світла, потребують спеціального захисту для забезпечення їх стабільності та ефективності. В цьому контексті, ГНТ можуть виконувати роль захисного контейнера, який запобігає деградації фоточутливих молекул.

Тому напрямок дослідження можливості захисту фотонестабільних речовин за допомогою завантаження в ГНТ є актуальним.

Результати аналізу наукової літератури, проведеного при підготовці даного розділу, наведено в наступних публікаціях.

Статті:

1. **Мельник А.С., Чигиринець О.Е.** Дослідження фотостабільності інкапсульованих в галуазиті α -ліпоевої кислоти та моксифлоксацину. *Вісник ХНТУ № 2(85), 2023 р., с. 106-111.* <https://doi.org/10.35546/kntu2078-4481.2023.2.14>. Фахове видання, Україна. ISSN 2078-4481. *Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень, обговорення отриманих результатів, оформлення результатів та написання статті.*

2. **Мельник А.,** Чигиринець О. Дослідження галуазиту як наноносія для фотозахисту активних фармацевтичних інгредієнтів у складі таблеток // *Вісник Хмельницького національного університету*. Серія: Технічні науки. Том 341 № 5 (2024): С.485-489. <https://doi.org/10.31891/2307-5732-2024-341-5-70>. Фахове видання, Україна. ISSN 2307-5732. *Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень, обговорення отриманих результатів, оформлення результатів та написання статті.*

3. **Melnyk A.S.,** Chyhyrynets O.E., Lazzara G. Degradation of moxifloxacin hydrochloride encapsulated in halloysite nanotubes under the influence of temperature and ultraviolet and visible light. *Voprosy khimii i khimicheskoi tekhnologii*, 2024, No. 3, pp.105-112. <https://doi.org/10.32434/0321-4095-2024-154-3-105-112>. Національне видання: Україна. Журнал цитується наукометричною базою SCOPUS. ISSN 0321-4095. Третій квартиль **Q4**. *Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень, обговорення отриманих результатів, оформлення результатів та написання статті.*

4. **Melnyk A,** Chyhyrynets O, Lazzara G. Encapsulation of α -Lipoic Acid in Halloysite Nanotubes. *Applied Sciences*. 2023; 13(18):10214. <https://doi.org/10.3390/app131810214>. Іноземне видання: Швейцарія. Журнал цитується наукометричними базами SCOPUS і Web of Science, Inspec, CAPlus/SciFinder. ISSN: 2076-3417. Перший квартиль **Q1**. *Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень, обговорення отриманих результатів, оформлення результатів та написання статті.*

Тези доповідей:

5. **Мельник А.С.,** Чигиринець О.Е. Застосування галуазиту як наноконтейнера для фармацевтичних препаратів на прикладі α -ліпоєвої кислоти. *Актуальні проблеми хімії та хімічної технології : матеріали I Міжнародної науково-практичної конференції*, 30 листопада 2022 р., м. Київ / Міністерство освіти і науки України ; Національний університет харчових технологій. – Київ :

НУХТ, 2022. – 344 с. *Особистий внесок здобувача – проведення експериментальних досліджень, обробка одержаних результатів, написання і подання тез.*

6. **Мельник А.С., Чигиринець О.Е.** Застосування галуазиту як наноконтейнера для фармацевтичних препаратів. *Наука в контексті глобальної трансформації суспільства*. Матеріали науково-практичної конференції (м. Полтава, 26-27 серпня 2022 р.). – Одеса: Видавництво «Молодий вчений», 2022. – 140 с. *Особистий внесок здобувача – проведення експериментальних досліджень, обробка одержаних результатів, написання і подання тез.*

РОЗДІЛ 2

МЕТОДИКИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Об'єкти досліджень

2.1.1-Активні фармацевтичні інгредієнти

АЛК є важливою органічною сполукою, що відіграє критичну роль у мітохондріальному метаболізмі енергії і служить потужним антиоксидантом. З хімічної точки зору, вона має молекулярну формулу $C_8H_{14}O_2S_2$ і молекулярну масу 206,33 г/моль. Структурно це органічна сполука сірки, що містить дисульфідний зв'язок, який може відновлюватися до двох сульфгідрильних (-SH) груп, утворюючи дигідроліпоєву кислоту. Це робить АЛК унікальною, оскільки вона може діяти як у водному середовищі, так і в ліпідних мембранах, що розширює її функціональні можливості в клітині.

У природі АЛК існує у двох стереоізомерних формах: R- та S-ізомери як зазначено на рисунку 2.1. R-ізомер є природною формою, яка біологічно активна та виконує коензимні функції в декількох ензимних комплексах. У хімічних синтезах часто отримують рацемат АЛК, що містить рівні частки обох ізомерів, однак для терапевтичного застосування зазвичай перевагу надають R-ізомеру через його більшу біоактивність.

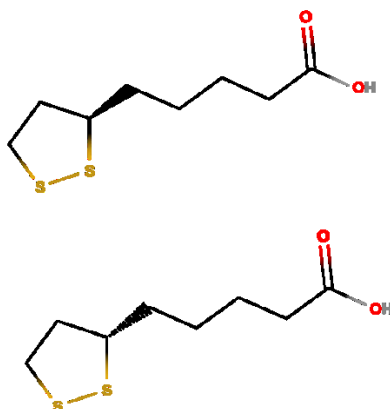


Рисунок 2.1 Структурна формула α -ліпоєвої кислоти у двох формах : а – R форма , в – S – форма.

Фізико-хімічні властивості АЛК є важливими для розуміння її поведінки в різних середовищах:

- *Точка плавлення:* 60-62°C
- *Кислотність (pKa):* Близько 4,7 для тиольної групи, що вказує на її схильність до утворення сульфгідрильної форми в слабнокислому середовищі.
- *Розчинність:* АЛК помірно розчиняється у воді (залежно від температури та рН середовища), проте краще розчиняється в органічних розчинниках, таких як етанол, ацетон, та метанол.
- *Стабільність:* Сполука є відносно стабільною за нормальних умов, однак може піддаватися деградації під впливом високих температур та при контакті з кислотами або лугами.

Однією з важливих хімічних реакцій, яку АЛК може виконувати, є відновлення дисульфідних зв'язків, що дозволяє їй виступати як потужний антиоксидант. Вона може нейтралізувати вільні радикали та окислювальні речовини, такі як пероксид водню, та сприяти регенерації інших антиоксидантів, таких як вітамін С та вітамін Е.

З точки зору біохімії, АЛК діє як коензим у процесах, що залучаються до окислення альфа-кетокислот, зокрема, у піруватдегідрогеназному комплексі та альфа-кетоглутаратдегідрогеназному комплексі. Ці ферментативні системи є важливими для перетворення глюкози та інших джерел вуглецю в енергію у формі аденозинтрифосфату (АТФ).

Що стосується практичної хімії, АЛК має важливе значення у синтетичній хімії для отримання різних органічних сполук сірки. Її здатність до відновлення та окислення може бути використана в реакціях для створення функціональних сульфгідрильних груп, що є корисним у біоорганічній хімії.

АЛК було придбано у постачальника EP Reference Standards. Цей постачальник гарантує високу якість та відповідність стандартам Європейської Фармакопеї, що є важливим для проведення наукових досліджень та експериментів у фармацевтичній та біохімічній галузях.

Вибір АЛК як об'єкта досліджень обумовлений її унікальними біологічними властивостями, зокрема потужною антиоксидантною активністю. Проте її фотонестабільність обмежує застосування у багатьох сферах, що робить вирішення цієї проблеми надзвичайно актуальним. Дослідження спрямовані на розробку методів стабілізації АЛК, зокрема шляхом створення нанокомпозитів, здатних захистити її від руйнівного впливу світла та забезпечити ефективне вивільнення у цільових системах.

МФ — це синтетична сполука, яка належить до класу фторхінолонів четвертого покоління. Вона відома своїми антибактеріальними властивостями і є важливим агентом у лікуванні інфекцій, спричинених широким спектром мікроорганізмів. З хімічної точки зору, МФ має центральний хінолоновий кістяк із заміщеннями, які забезпечують унікальні властивості цієї молекули.

Молекула МФ має хімічну структуру, що включає кілька важливих функціональних груп як зазначено на рис. 2.2:

- *Фтор* в положенні С-6 хінолонового ядра збільшує проникність сполуки через бактеріальні клітинні мембрани, що підсилює її ефективність проти бактерій.
- *Метоксигрупа* в положенні С-8 надає МФ стабільність проти деградації та зменшує можливість розвитку резистентності у мікроорганізмів.
- *Діоксиміненова група* в положенні С-7 взаємодіє з активними центрами бактеріальних ферментів, таких як ДНК-гіраза і топоізомераза IV, що є важливим для інгібування їх активності.

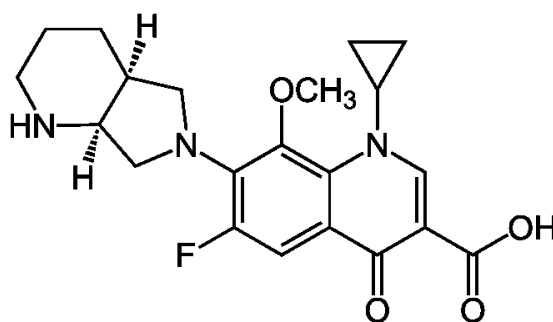


Рисунок 2.2 Структурна формула МФ

Хімічні та фізико-хімічні властивості МФ є ключовими для його фармакологічної активності:

- *Молекулярна формула:* $C_{21}H_{24}FN_3O_4 \cdot HCl$.
- *Молекулярна маса:* 437,9 г/моль (гідрохлоридна форма).
- *Структурна формула:* Центральне хінолонове ядро з фтором, метоксигрупою і діоксиміненовою групою на специфічних позиціях забезпечують високий рівень проникності в клітини бактерій і міцне зв'язування з мішенями ферментів.
- *Точка плавлення:* 255-260°C (для гідрохлоридної форми).
- *Розчинність:* МФ є добре розчинним у воді, що дозволяє застосовувати його в різних фармакологічних формах. Також він добре розчиняється в органічних розчинниках, таких як етанол і метанол.
- *Ліпофільність:* Високий коефіцієнт розподілу між водною та ліпідною фазами сприяє широкому розподілу в організмі, забезпечуючи високу ефективність МФ у тканинах.

Механізм дії МФ пов'язаний із блокуванням функціонування бактеріальних ферментів ДНК-гірази та топоізомерази IV. Ці ферменти є ключовими для процесів реплікації, транскрипції і репарації ДНК у бактерій. При інгібуванні цих ферментів МФ призводить до порушення функціонування ДНК, що, в свою чергу, спричиняє гибель бактерій.

Біологічна активність МФ ґрунтується на його високій здатності до проникнення в клітини і взаємодії з бактеріальними мішенями. Його ефективність проти грампозитивних, грамнегативних та атипових патогенів забезпечується завдяки хімічній будові, яка підсилює селективність і зменшує шанси розвитку резистентності у бактерій.

МФ був придбаний у EP Reference Standards, що гарантує відповідність його якості міжнародним фармакопейним стандартам, що є важливим для використання у наукових дослідженнях.

МФ був обраний в якості об'єкта досліджень, оскільки він широко використовується у медичній практиці як ефективний антибактеріальний препарат.

Проте суттєва втрата його активності під впливом фотоопромінення створює потребу у пошуку методів стабілізації. Дослідження спрямовані на розробку захисних систем, які мінімізують фотодеградацію МФ, зокрема через використання нанокompозитів, здатних забезпечити його стабільність та ефективність у різних умовах.

2.1.2 Галуазитні нанотрубки

ГНТ є унікальним класом наноматеріалів на основі природного мінералу галуазиту — алюмосилікатного мінералу з мікропористою структурою, що належить до групи філосилікатів. Його хімічна формула — $\text{Al}_2\text{Si}_2\text{O}_5(\text{OH})_4$. Цей мінерал має природні вузькі канали або трубки на молекулярному рівні, що робить його привабливим для широкого спектра застосувань у сфері нанотехнологій.

Галуазит придбаний у постачальника Sigma-Aldrich (код 685445-100G). Його молекулярна маса становить 294,19 г/моль, густина — 2,53 г/см³, а об'єм пор — 1,26–1,34 мл/г.

2.2 Методика завантажень фоточутливих речовин в галуазит

Для завантаження в ГНТ АЛК та МФ у дослідженні використовувався вакуумний метод. Спочатку була утворена густа паста з суміші розчину препарату та галуазиту у співвідношенні 2:1. Потім до цієї суспензії подавався вакуум, що сприяло видаленню повітря з поверхні галуазиту та нанотрубок. Після появи на поверхні суспензії бульбашок, які свідчили про повне видалення повітря, простір всередині нанотрубок заміщувався розчином досліджуваних речовин. Цей процес повторювався кілька разів, щоб повністю заповнити трубки галуазиту препаратами. Після завершення вакуумного циклу суміш центрифугувалась, декантувалась та сушилась під вакуумом. Таким чином, вакуумний метод дозволив ефективно завантажити галуазитові нанотрубки досліджуваним препаратом [88-95].

2.3 Рідинна хроматографія, як метод визначення АЛК та МФ

2.3.1 Тип хроматографування

Для досліджень обрана обернено-фазна хроматографія, під час якої гідрофобні речовини, розчинені в полярному розчиннику, взаємодіють з нерухомою фазою. Рідка фаза складається з водного буфера, що містить органічний модифікатор, розчинений у воді, і цей модифікатор утворює рідку поверхню між двома фазами, рухома є полярною, а нерухома – гідрофобною.

Сорбент для ідентифікації АЛК та МФ в хроматографії складається з основної матриці, до якої «пришиті» органічні ліганди, які представляють собою алкіловані вуглеводневі ланцюги.

Ліпофільне середовище стаціонарної частини хроматографічної системи підбирали таким чином, щоб притягувати молекули органічного модифікатора до утворення рідкої адсорбційної фази. В якості матричних покриттів використовували октадецильні та фенольні групи.

Для ідентифікації АЛК та МФ використано рідинний хроматограф Agilent 1290 Infinity II. Мультисамплер 1290 Infinity II. Кювета Agilent Max-Light з довжиною оптичного шляху 60 мм. DAD детектор, насос 1290 Infinity II Flexible Pump.

2.3.2 Методика визначення концентрації АЛК

Як розчинник використали суміш очищеної води з метанолом у співвідношенні 1:1. Для приготування розчину порівняння 15 мг АЛК (EP Reference Standards) розчиняли у 5 мл метанолу та доводили розчинником до об'єму 50,0 мл. Для досліджуваних розчинів відбирали аліквоту 5,0 мл зразку та доводили розчинником до об'єму 20,0 мл, потім 2,0 мл отриманого розчину доводили до об'єму 20,0 мл розчинником.

Хроматографування проводили на рідинному хроматографі з діодноматричним спектрофотометричним детектором. Ідентифікацію піку АЛК

проводили за допомогою хроматографічної колонки Zorbax C-18. В якості рухомої фази використали ацетонітрил та 0,2 М розчин калій дигідрофосфату. Швидкість потоку рухомої фази складала 1,7 мл/хв. Температура хроматографічної колонки – 30 °С. Оптична густина поглинання 220 нм. Об'єм проби, що вводився 10 мкл. Концентрацію АЛК визначали за відгуком (mAU—milli Absorbance Unit) детектора хроматографа.

2.3.3 Методика визначення концентрації МФ

Для приготування розчинника використали 0,50 г тетрабутиламонію гідросульфату і 1,0 г калію дигідрофосфату та розчинили в 500 мл води. До одержаного розчину додали 2 мл фосфорної кислоти і 0,050 г натрію сульфіту безводного і довели водою до 1000 мл.

Для приготування розчину порівняння 17 мг МФ (EP Reference Standards) розчиняли у 50 мл розчинника та доводили розчинником до об'єму 100,0 мл. Для досліджуваних розчинів відбирали аліквоту 2,0 мл зразку та доводили розчинником до об'єму 100,0 мл.

Хроматографування проводили на рідинному хроматографі зі спектрофотометричним детектором. Ідентифікацію піку МФ проводили за допомогою хроматографічної колонки Inertsil Phenyl. В якості рухомої фази використали метанол та розчин, що містить 0,5 г/л тетрабутиламонію гідросульфату, 1,0 г/л калію дигідрофосфату і 3,4 г/л фосфорної кислоти. Швидкість потоку рухомої фази складала 1,5 мл/хв. Температура хроматографічної колонки – 45 °С. Оптична густина поглинання 293 нм. Об'єм проби, що вводився 10 мкл. Концентрацію МФ визначали за відгуком (у mAU-milli Absorbance Unit) детектора хроматографа.

2.3.4 Методика визначення сумісності фільтру та проби

При виконанні хроматографічного аналізу необхідним етапом є підбір фільтрів, оскільки вони забезпечують чистоту проби, видаляючи небажані

частинки або мікроорганізми, які можуть спотворити результати аналізу. Правильний вибір фільтра має вирішальне значення для забезпечення сумісності матеріалу фільтра з пробою, аби уникнути небажаних взаємодій, що можуть призвести до втрат АФІ або утворення побічних речовин.

Вибір фільтра відбувався наступним чином: розчин пропускали через обраний фільтр, збираючи фільтрат, який потім піддавався аналізу. Використовуючи ВЕРХ, проводився детальний аналіз фільтрату для ідентифікації та кількісної оцінки компонентів розчину. Порівняння хроматограм до і після фільтрації дозволяло виявити будь-які потенційні зміни в розчині, зокрема втрати АФІ або появу нових речовин, які могли утворитися через контакт з фільтруючим матеріалом.

Останнім етапом була оцінка отриманих хроматограм з метою виявлення будь-яких змін у піках, що могло свідчити про небажану взаємодію між розчином і фільтруючим матеріалом. Таким чином, цей процес підбору дозволяє визначити придатність використання конкретного фільтра для очищення фармацевтичних розчинів, що є важливим для забезпечення точності та надійності результатів хроматографічного аналізу.

2.4 Мікроскопічні дослідження

Сучасні методи візуалізації, включаючи скануючу електронну мікроскопію (СЕМ) та трансмісійну електронну мікроскопію (ТЕМ), відіграють ключову роль у дослідженні інтеракції між АФІ та ГНТ. Використання СЕМ та ТЕМ дозволяє не тільки підтвердити завантаження АФІ у нанотрубки, але й оцінює розподіл, концентрацію та стабільність активних речовин в них. Завдяки високій роздільній здатності, СЕМ та ТЕМ забезпечують детальне вивчення морфологічних та структурних змін у нанотрубках, дозволяючи візуалізувати їх внутрішню та зовнішню структуру, а також оцінювати стан АФІ всередині.

В даній роботі використано:

- Трансмісійний скануючий електронний мікроскоп (С/ТЕМ) Themis, компанія FEI (Thermo Scientific). Електронна гармата з катодом із польовою емісією Шотки. Гранична роздільна здатність: $0,7\text{\AA}$ у режимах TEM/СТЕМ при застосуванні коректора зображення та зонда. Діапазон напруги, що прискорює, від 60 до 300 кВ. HAADF-детектор. Розташовані на осі потрібні детектори DF1/DF2/BF. Камера Ceta 16M. Камери Gatan US1000/US4000. Серія енергетичних фільтрів Gatan. Super-X: високочутлива безвіконна система EDX-детекторів (запатентована технологія). Детектор EDS $0,13\text{ srad}$ тілесний кут
- Сканувальний електронний мікроскоп Hitachi S-4800field, робоча напруга 3.0 kV.

2.5 Методологія отримання таблеток на основі галуазиту

2.5.1 Попередня обробка порошку

Основними компонентами таблеток є вихідні порошки, які перед ущільненням мають пройти етап попередньої обробки. Цей процес включав сушіння галуазиту у вакуумі протягом 24 годин та інших допоміжних компонентів у сушильній шафі. Така обробка необхідна для видалення вологи з порошку, що може значно вплинути на якість ущільнення та однорідність маси таблеток. Волога є одним із головних факторів, що впливають на адгезію порошку, а також на його реологічні властивості, що, в свою чергу, впливає на процес ущільнення та якість готових таблеток.

2.5.2 Склад композиційних таблеток

Порошки пресували з метою отримання таблеток діаметром 6 мм і вагою близько 100 мг. Такі параметри було обрано з урахуванням стандартних вимог до дозування та зручності прийому таблеток. Після аналізу науково-технічної літератури, основних складових, що використовуються у фармацевтичній

промисловості, а також властивостей і вимог до таблетованих форм, було розроблено оптимальний склад для композиційних таблеток.

Цей склад включає 45 мг галуазиту з АФІ, 50 мг мікрокристалічної целюлози для стабілізації структури, 2 мг натрію кроскармелози для поліпшення розчинності, 2 мг стеарату магнію як мастила для пресування і 1 мг колоїдного діоксиду кремнію для посилення стабільності. Усі компоненти ретельно підібрані для забезпечення надійної механічної міцності, стабільності та ефективного вивільнення АФІ, що відповідає фармацевтичним стандартам для таблетованих форм.

Вибір складових таблеток обумовлений їх функціональними властивостями, необхідними для забезпечення відповідних характеристик ЛЗ та ефективного вивільнення АФІ.

Призначення кожного з компонентів наступні:

- *Галуазит з АФІ* (45 мг) виступає в ролі носія діючої речовини, сприяючи поступовому вивільненню препарату, що важливо для тривалого терапевтичного ефекту.
- *Мікрокристалічна целюлоза* (50 мг) забезпечує механічну стійкість таблетки, надаючи їй достатню щільність і компактність. Целюлоза також покращує процес пресування, утворюючи стабільну структуру таблетки.
- *Натрій кроскармелоза* (2 мг) є дезінтегратором, що сприяє швидкому розпаданню таблетки при потраплянні у рідину, тим самим забезпечуючи швидке вивільнення діючої речовини в організмі.
- *Стеарат магнію* (2 мг) виконує роль ковзального агента, зменшуючи тертя між частинками при пресуванні та полегшуючи процес формування таблетки.
- *Колоїдний діоксид кремнію* (1 мг) використовується як антифрикційний агент, що перешкоджає злипанню частинок і забезпечує рівномірність розподілу компонентів в суміші.

2.5.3 Процес ущільнення таблеток

Ущільнення порошку у матриці здійснювалося шляхом прикладання тиску протягом 30 секунд. Для дослідження впливу сили ущільнення на якість таблеток було використано шість різних рівнів тиску: 60, 120, 180, 240, 300 і 360 МПа. Вибір такого діапазону сил ущільнення дозволив оцінити оптимальні умови для формування міцних та однорідних таблеток, а також забезпечити необхідні реологічні властивості таблеток. Виготовлення таблеток здійснювали з використанням автоматичного однопуансонного настільного пресу KORSCH.

В подальших дослідженнях для отримання таблеток використовували тиск 180 МПа, як найбільш оптимальний на основі результатів попередніх досліджень, які показали, що саме цей рівень тиску забезпечує найкращі реологічні властивості таблеток, їхню міцність та однорідність.

2.5.4 Релаксація таблеток

Після процесу ущільнення таблетки були витримані протягом 12 годин для релаксації. Цей етап є важливим для забезпечення стабільності форми та розмірів таблеток, а також для мінімізації внутрішніх напружень, що можуть спричинити їх розтріскування або деформацію.

2.5.5 Визначення параметрів таблеток

Завершальним етапом методики було вимірювання ваги та розмірів таблеток після релаксації. Ці виміри дозволили оцінити однорідність сформованих таблеток та відповідність кінцевих продуктів встановленим специфікаціям. Точність і відтворюваність параметрів, таких як маса та розміри, є критично важливими для забезпечення стабільності, ефективності та безпеки лікарських засобів.

У підсумку, детальний аналіз кожного етапу методики отримання таблеток дозволяє визначити оптимальні умови для виробництва високоякісних лікарських препаратів, що відповідають всім необхідним фармацевтичним стандартам.

2.6 Тестування порошкових інгредієнтів для виготовлення таблетки

2.6.1 Визначення кута природного скосу

Однією з ключових властивостей, що визначає поведінку порошків у різноманітних процесах виробництва та обробки, є кут природного скосу. Він відображає когезійні та адгезійні взаємодії між частинками порошку та впливає на їх здатність до ущільнення, розсипання та потоку.

В роботі використано метод ближнього інфрачервоного випромінювання (БЛЧ) в Pharma Test PTG-NIR , що відкриває можливості для детального дослідження властивостей порошку, в тому числі кута природного скосу.

Процес вимірювання кута скосу проходив у кілька етапів. Спочатку проводили ретельну підготовку зразків, що забезпечує його однорідність та відповідність заданим параметрам для тестування. Далі, порошок поміщали у спеціально обладнаний відсік приладу, де відбувалося власне вимірювання. Проходячи крізь зразок БЛЧ взаємодіє з матеріалом, дозволяючи визначити кут скосу. Тестування виконано відповідно до вимог EP <2.9.36>.

2.6.2 Визначення густини таблетки після усадки

Густина після усадки є визначальною характеристикою для оцінки якості таблетованих лікарських форм. Вона інформує нас про ступінь усадки матеріалу після його компресії в таблетку, що, в свою чергу, може вплинути на такі важливі параметри, як розчинність, швидкість розпаду, і, в кінцевому підсумку, біодоступність активних речовин.

Після підготовки зразку, вимірювання маси та об'єму, введення необхідних даних, зразок поміщали у відсік для тестування на приладі Pharma Test PT-TD300. Прилад автоматично вимірював густину після усадки, використовуючи заздалегідь задані параметри тестування. Тестування виконано відповідно до вимог ЕР <2.9.34>.

2.6.3 Вимірювання об'ємної густини таблетки

Метод вимірювання об'ємної густини є ключовим процесом в фармацевтичній промисловості, оскільки дозволяє точно визначити масу порошку або гранул, яка займає певний об'єм.

Об'ємна густина впливає на поведінку порошоків при їх обробці та компресії в таблетки. Знання об'ємної густини допомагає у визначенні оптимальних умов для міксування, гранулювання та таблетування, забезпечуючи однорідність та ефективність лікарської форми. Надмірно щільні або занадто розсипчасті таблетки можуть мати змінену швидкість розпаду та абсорбції, що впливає на терапевтичний ефект.

Після підготовки зразка, виконується вимірювання об'ємної густини. Зразок акуратно поміщали у мірний циліндр або інший відповідний контейнер обладнання Pharma Test PT-SV100. Важливим було забезпечення рівномірного заповнення контейнера без утискання або надмірного ущільнення порошку, що може вплинути на результати тесту.

Після заповнення контейнера зразком, виконували вирівнювання поверхні порошку для забезпечення точного об'єму. Маса заповненого контейнера визначалася за допомогою точних електронних ваг, що дозволяє розрахувати об'ємну густину як відношення маси порошку до його об'єму.

Тестування виконано відповідно до вимог ЕР <2.9.34>.

2.6.4 Визначення індексу Карра

Індекс Карра або індекс стисливості порошку використовують у фармацевтичній індустрії для визначення ступеню ущільнення порошкових матеріалів при виробництві таблеток. Цей індекс допомагає оцінити ризик неправильного дозування або проблеми з однорідністю порошку, впливаючи на якість і ефективність кінцевого продукту. Визначення індексу Карра дозволяє підібрати оптимальні умови пресування. Розраховується за наступною формулою:

$$C = 100 \times \frac{\rho_T - \rho_B}{\rho_T}$$

де ρ_B – об’ємна густина порошку, г/см³, ρ_T - насипна густина порошку після усадки, г/см³ [105].

2.6.5 Визначення співвідношення Хауснера

Співвідношення Хауснера – це показник, який використовується для оцінки ступеня упаковки порошків та їх здатності до плинності для виробничих процесів, таких як таблетування, капсулювання та заповнення порошкових сумішей. Значення цього коефіцієнта дозволяє оцінити плинність порошків: нижчі значення вказують на кращу плинність і меншу схильність до агломерації, тоді як вищі значення свідчать про погану плинність і вищу ймовірність утворення згустків. Розрахунок співвідношення Хауснера здійснювали за формулою [105]:

$$H = \frac{\rho_T}{\rho_B}$$

2.7 Методи випробувань таблеток

2.7.1 Тест до розпаду таблеток

Цей тест критично важливий для оцінки швидкості, з якою таблетка розпадається у певних середовищах (наприклад, у шлунково-кишковому тракті), що впливає на швидкість вивільнення активних інгредієнтів і, отже, на ефективність лікарського засобу. Вимірювання схильності до розпаду допомагає визначити оптимальні формуляції та умови виробництва.

Для проведення тесту використали спеціалізоване обладнання, а саме апарат для вимірювання розпаду Pharma Test PTZ 100, який імітує умови шлунково-кишкового тракту. Таблетки поміщаються у кошики, які занурюються в рідину та здійснюють рухи вверх-вниз, імітуючи перистальтику кишківника. Тестування виконано відповідно до вимог EP <2.9.1>.

2.7.2 Тест на крихкість та стиранність

Тест на крихкість та стиранність є важливими параметрами у контролі якості фармацевтичних таблеток, які допомагають оцінити їх фізичну стійкість при транспортуванні, зберіганні та використанні. Апарат Pharma Test PTF 300 є приладом, який призначений для проведення цих тестів.

Тест на стиранність визначає кількість поверхневого матеріалу, який стирається з таблетки під час механічного тертя. Таблетки поміщаються в спеціальний барабан, який обертається на задану кількість обертів. Після тестування, стирання вимірюється як відсоток втрати ваги таблетки, що дозволяє оцінити її поверхневу стійкість до зносу. Тестування виконано відповідно до вимог EP <2.9.7>.

2.7.3 Вимірювання твердості/міцності на розрив таблеток та індексу крихкого руйнування

Перед вимірюванням твердості кожна таблетка зважується, а її геометричні параметри, такі як діаметр та товщина, ретельно вимірюються. Ці дані необхідні для забезпечення точності тестування та для можливості кореляції фізичних характеристик з міцністю на розрив. Вимірювання твердості та всіх інших параметрів проводиться за допомогою Pharma Test WHT 4. Цей пристрій застосовує контрольований тиск до таблетки до моменту її розриву, фіксуючи при цьому максимальну силу, яку таблетка може витримати.

Аналіз отриманих даних дає змогу визначити відповідність таблеток встановленим стандартам твердості. Наприклад, надто тверді таблетки можуть мати проблеми з розчинністю та абсорбцією, тоді як надто м'які можуть легко розсипатися. Таким чином, це дослідження дозволяє не тільки гарантувати якість продукції, але й оптимізувати процеси її виробництва та покращити формули лікарських засобів. Тестування виконано відповідно до вимоги ЕР <2.9.8>.

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

$$\sigma = \frac{2P}{\pi Dt}$$

де P - це міцність таблетки на розлам, Н, D - діаметр таблетки, м; t - товщина таблетки, м [103].

Для розрахунку індексу крихкого руйнування (BFI) було використано модифікований набір пуансонів та матриць. Цей набір складався з верхньої та нижньої сторін, кожна з яких мала отвір та штифт, розташований по центру. За допомогою цього набору були створені компакти з центрально розташованим отвором діаметром приблизно 1,0 мм. Цей отвір слугував дефектом концентрації напружень під час випробування на розтяг. Потім визначали значення BFI для

таблеток, які були спресовані для досягнення однакової міцності на розрив і пористості. Розрахунок індексу крихкого руйнування здійснено за формулою:

$$BFI = 0.5 \times \left(\frac{T}{T_0} - 1 \right)$$

У розрахунках використовується межа міцності на розрив таблетки з отвором (Т, Па) і межа міцності на розрив цілої таблетки (Т₀, Па) [103].

2.8 Дослідження кінетики вивільнення АФІ

Дослідженні кінетики вивільнення АФІ мають вирішальне значення для розробки ефективних лікарських форм. Поняття кінетики вивільнення АФІ охоплює вивчення швидкості та механізму, за якими АФІ відділяються від лікарської форми та стають доступними для абсорбції в біологічну систему. Важливість цього аспекту полягає у можливості контролювати профіль вивільнення ЛЗ, що дозволяє досягти оптимальної терапевтичної дії.

2.8.1 Тест на вивільнення та розчинення АФІ з ГНТ

Методика випробувань, що була використана у нашому дослідженні, розроблена з урахуванням вимог ЕР <2.9.3>. Це передбачало проведення серії експериментів, метою яких було оцінити рівень вивільнення АФІ АЛК та МФ з ГНТ.

Для цього було використано спеціалізований тестер з обертовими лопатями, який зі швидкістю 100 обертів на хвилину забезпечував однорідне змішування буферного розчину з ЛЗ. Об'єм середовища для дослідження рівня вивільнення АФІ складав 900 мл, температура підтримувалася на рівні $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$, що є близьким до фізіологічних умов людського організму.

Тестування на вивільнення АФІ з таблеток проводилося на цифровому тестері розчинення ERWEKA DT 950, обладнаному автоматичною системою

введення таблеток та автоматичною станцією збору проб ASS-9. Моніторинг у режимі реального часу здійснювався за допомогою програмного забезпечення TestAssist.

Основу експериментального середовища склали буферні розчини різного pH: 1,2 (0,1M HCl), 4,5 (ацетатний буфер) та 6,8 (фосфатний буфер). Це дозволило нам моделювати умови різних ділянок травного тракту людського організму.

Протягом дослідження автоматично відбирали проби на аналіз через 4, 8, 12, 16, 20 та 24 години після початку тестування. Це дало можливість оцінити кінетику розчинення препаратів у динаміці.

Для підготовки хімічних реагентів та середовищ для розчинення було використано воду найвищого ступеня очищення, отриману з установки Milli Q. Дегазація розчинів виконувалася за допомогою системи підготовки середовища та дегазації PT-DDS4 від Pharma Test шляхом нагрівання до $40 \pm 2^\circ\text{C}$, фільтрації під вакуумом та перемішування під вакуумом, що є критично важливим для запобігання впливу розчинених газів на результати вимірювань.

Визначення вмісту АФІ у пробах проводилося за допомогою ВЕРХ в УФ-області, що дозволило з високою точністю оцінити їх концентрацію в середовищі розчинення.

Аналіз отриманих даних включав оцінку відсотка від номінального вмісту речовин у випробувальних зразках. Ключовим аспектом аналізу став розрахунок фактору подібності (f_2), який дозволив оцінити кінетичну подібність профілів розчинення. Завдяки цьому ми могли зробити висновки щодо якості та ефективності досліджуваних препаратів.

Фактор подібності визначали за формулою:

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \left(1/n \right)_{t=1}^n (R_{(t)} - T_{(t)})^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

де: n - кількість точок контролю; $R_{(t)}$ - середнє значення кількісного визначення АФІ, яке перейшло в розчин в кожній вказаній точці відбору; $T_{(t)}$ -

середнє значення кількісного визначення АФІ, яке перейшло в розчин в кожній вказаній точці відбору, при дослідженні таблетки з галуазитом в тесті фотостабільності [104].

2.9 Фізико-хімічні дослідження стійкості інкапсульованих в галуазит АФІ під дією температури

В рамках експериментального дослідження було проведено оцінку термостабільності двох АФІ: порошкоподібної АЛК, відомої своїми антиоксидантними властивостями та широким застосуванням у лікуванні та профілактиці різноманітних станів, та МФ, ефективного антибіотика широкого спектра дії. Для покращення термічної стабільності цих інгредієнтів та з метою вивчення можливості їхнього довготривалого зберігання без втрати лікарських властивостей використовувався галуазит – натуральний мінерал, що проявляє властивості носія та стабілізатора.

Тестування проводилось у термошафі Memmert UNB 200 за температури 60°C протягом 24 годин, яка суттєво перевищує звичайні умови зберігання ЛЗ. Вибір такої високої температури обумовлений необхідністю виконати стрес-тестування інгредієнтів для ідентифікації потенційних деградаційних шляхів та оцінки меж їхньої стабільності. За рекомендаціями Міжнародної конференції з гармонізації технічних вимог до реєстрації ЛЗ для людей (ICH) прискорені випробування на стабільність зазвичай проводяться при температурі 40°C та відносній вологості 75% RH. Однак, для проведення додаткового стрес-тестування, що дозволяє оцінити стійкість до екстремальних умов, може бути застосована температура 60°C. Тестували як окремо нанокомпозит ГНТ/АФІ, так і ГНТ/АФІ у складі таблетованої форми.

2.10 Фізико-хімічні дослідження інкапсульованих в галуазит АФІ на стійкість під дією УФ

Процес тестування включав використання стандартизованих умов опромінення, які передбачають експозицію зразків під джерелом УФ світла Fisher Scientific Long Wave (365 nm, 8 Вт) протягом 24 годин. Визначення ступеня деградації АФІ після фотоекспозиції проводилось за допомогою ВЕРХ, що дозволяє ідентифікувати зміни у хімічному складі розчинів, а також кількісно оцінити втрату ефективної концентрації АФІ.

Подальші дослідження ефективної концентрації відбувалися шляхом екстрагування в розчин (методика згідно з п. 2.3 стандартної процедури). Після екстрагування зразки піддавалися хроматографічному аналізу для визначення концентрації залишкових АФІ. Це дозволило кількісно оцінити залишкову ефективність АФІ після впливу УФ-випромінювання.

2.11 Фізико-хімічні дослідження стійкості на фотостабільність інкапсульованих в галуазит АФІ

Методологія випробувань на фотостабільність базувалася на рекомендаціях Міжнародної конференції з гармонізації технічних вимог до реєстрації ЛЗ для людей, зокрема, на настанові ІСН Q1В "Фотостабільність лікарських засобів та продуктів". Згідно з цими рекомендаціями, суспензії або таблетовані форми на основі ГНТ/АФІ були піддані впливу видимого та УФ випромінювання з метою оцінки рівня стійкості цих речовин до впливу світла.

Фізико-хімічні дослідження стійкості АФІ, інкапсульованих у галуазит, під дією випробування на фотостабільність є важливим етапом у дослідженні нових ЛЗ. Такі дослідження спрямовані на вивчення впливу видимого та УФ світла на стабільність і деградацію активних компонентів, що особливо актуально для речовин, які можуть змінювати свої властивості під впливом світлових факторів. Стійкість до світла є критичним аспектом для багатьох фармацевтичних продуктів,

оскільки вплив УФ та видимого світла може призводити до деградації, що, в свою чергу, впливає на ефективність та безпеку препарату.

Випробування фотостабільності ґрунтується на рекомендаціях Міжнародної конференції з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських засобів для людей, а саме на положеннях керівництва ICH Q1B «Випробування фотостабільності нових речовин та лікарських засобів». Це керівництво регламентує умови та вимоги до проведення експериментів, що імітують вплив природного сонячного освітлення на зразки. Дослідження фотостабільності охоплює вплив як видимого світла, так і УФ-випромінювання, що здатне спричинити розпад молекул активних інгредієнтів.

Світло, зокрема УФ його частина, відоме своєю здатністю викликати фотохімічні реакції, які можуть значно змінювати структуру та властивості фармацевтичних речовин. Це особливо стосується складних молекул, таких як АЛК та МФ, що можуть зазнавати фотодеградацію, ізомеризацію тощо [99,100].

Для проведення випробувань фотостабільності було обрано дві моделі АФІ: АЛК та МФ. Обидва інгредієнти інкапсулювано у галуазит — природний нанотрубчастий матеріал, що має потенціал захищати активні молекули від впливу зовнішніх факторів, включно зі світловим випромінюванням. Галуазит, завдяки своїй структурі, може виступати не лише бар'єром для світла, але й мати додаткові адсорбційні властивості, що можуть впливати на фотостабільність інкапсульованих речовин.

Зразки АЛК та МФ були піддані впливу світла, що максимально наближене до природного сонячного освітлення, з використанням спеціалізованої камери для фотостабільності Atlas Suntest CPS+. Цей прилад дозволяє забезпечити рівномірний вплив світла на всю площу зразків, що є критичним для отримання надійних та відтворюваних результатів. Параметри впливу були обрані згідно з вимогами ICH Q1B: зразки піддавалися видимому світлу з освітленістю не менше 1.2 мільйона люкс-годин та ультрафіолетовому випромінюванню з інтенсивністю не менше 200 ват-годин на квадратний метр.

Для визначення зміни ефективної концентрації зразків АФІ та ГНТ/АФІ після опромінення було проведено дослідження шляхом екстрагування та хроматографічного визначення концентрацій АФІ в розчині. Для визначення концентрації АФІ використовували метод ВЕРХ відповідно до пункту 2.3.

Результати експериментальних досліджень даного розділу представлено в наступних публікаціях.

Статті:

1. **Мельник А.С., Чигиринець О.Е.** Дослідження фотостабільності інкапсульованих в галуазиті α -ліпоєвої кислоти та моксифлоксацину. *Вісник ХНТУ* № 2(85), 2023 р., с. 106-111. <https://doi.org/10.35546/kntu2078-4481.2023.2.14>. Фахове видання, Україна. **ISSN 2078-4481**. *Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень, обговорення отриманих результатів, оформлення результатів та написання статті.*
2. **Мельник А., Чигиринець О.** Дослідження галуазиту як наноносія для фотозахисту активних фармацевтичних інгредієнтів у складі таблеток // *Вісник Хмельницького національного університету*. Серія: Технічні науки. Том 341 № 5 (2024): С.485-489. <https://doi.org/10.31891/2307-5732-2024-341-5-70>. Фахове видання, Україна. **ISSN 2307-5732**. *Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень, обговорення отриманих результатів, оформлення результатів та написання статті.*
3. **Melnyk A.S., Chyhyrynets O.E., Lazzara G.** Degradation of moxifloxacin hydrochloride encapsulated in halloysite nanotubes under the influence of temperature and ultraviolet and visible light. *Voprosy khimii i khimicheskoi tekhnologii*, 2024, No. 3, pp.105-112. <https://doi.org/10.32434/0321-4095-2024-154-3-105-112>. Національне видання: Україна. Журнал цитується наукометричною базою SCOPUS. **ISSN 0321-4095**. Третій квартиль **Q4**. *Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень, обговорення отриманих результатів, оформлення результатів та написання статті.*

4. **Melnyk A**, Chyhyrynets O, Lazzara G. Encapsulation of α -Lipoic Acid in Halloysite Nanotubes. *Applied Sciences*. 2023; 13(18):10214. <https://doi.org/10.3390/app131810214>. Іноземне видання: Швейцарія. Журнал цитується наукометричними базами SCOPUS і Web of Science, Inspec, CAPlus/SciFinder. ISSN: 2076-3417. Перший квартиль **Q1**. *Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень, обговорення отриманих результатів, оформлення результатів та написання статті.*

Тези доповідей:

5. **Мельник А.С.,** Чигиринець О.Е. Застосування галуазиту як наноконтейнера для фармацевтичних препаратів на прикладі α -ліпоєвої кислоти. *Актуальні проблеми хімії та хімічної технології : матеріали I Міжнародної науково-практичної конференції*, 30 листопада 2022 р., м. Київ / Міністерство освіти і науки України ; Національний університет харчових технологій. – Київ : НУХТ, 2022. – 344 с. *Особистий внесок здобувача – проведення експериментальних досліджень, обробка одержаних результатів, написання і подання тез.*

6. **Мельник А.С.,** Чигиринець О.Е. Застосування галуазиту як наноконтейнера для фармацевтичних препаратів. *Наука в контексті глобальної трансформації суспільства*. Матеріали науково-практичної конференції (м. Полтава, 26-27 серпня 2022 р.). – Одеса: Видавництво «Молодий вчений», 2022. – 140 с. *Особистий внесок здобувача – проведення експериментальних досліджень, обробка одержаних результатів, написання і подання тез.*

7. **Мельник А.С.,** Чигиринець О.Е. Дослідження кінетики вивільнення інкапсульованих α -ліпоєвої кислоти та моксифлоксацину гідрохлориду. *Науково-практичні розробки молодих учених в хімічній, харчовій та парфумерно-косметичній галузях промисловості: Матеріали X Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених і студентів*. – Хмельницький, ХНТУ, 2023. – 124 с. *Особистий внесок здобувача – проведення експериментальних досліджень, обробка одержаних результатів, написання і подання тез.*

8. **Melnyk A. S., Chyhyrynets O. E.** Study of the kinetics of release of the encapsulated α -lipoic acid. *Збірка тез доповідей Міжнародна конференція з хімії, хімічної технології та екології, присвяченій 125-річчю КПІ ім. Ігоря Сікорського* (26-29 вересня 2023 р., м. Київ) – 346 с. *Особистий внесок здобувача – проведення експериментальних досліджень, обробка одержаних результатів, написання і подання тез.*

9. **Мельник А.С., Чигиринець О.Е.** Дослідження кінетики вивільнення інкапсульованого моксифлоксацин гідрохлориду з нанотрубок галуазиту. *Стан і перспективи розвитку хімічної, харчової та парфумерно-косметичної галузей промисловості: Матеріали VI Всеукраїнської науково-практичної конференції.* – Хмельницький, ХНТУ, 2024. – 214 с. *Особистий внесок здобувача – проведення експериментальних досліджень, обробка одержаних результатів, написання і подання тез.*

РОЗДІЛ 3

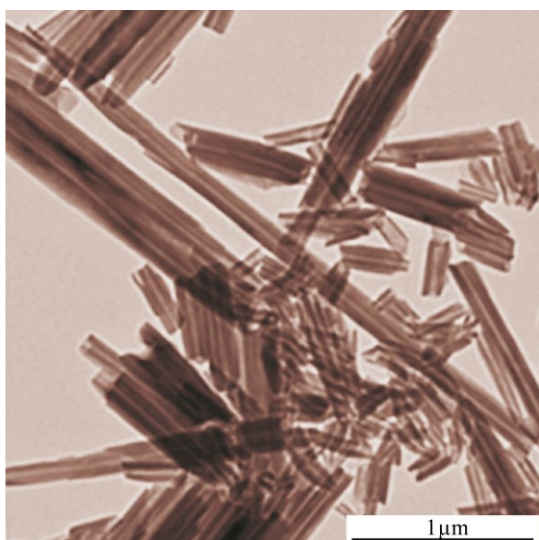
ТЕРМО- ТА ФОТОСТАБІЛЬНІСТЬ АЛК ТА МФ

3.1 Мікроскопічні дослідження

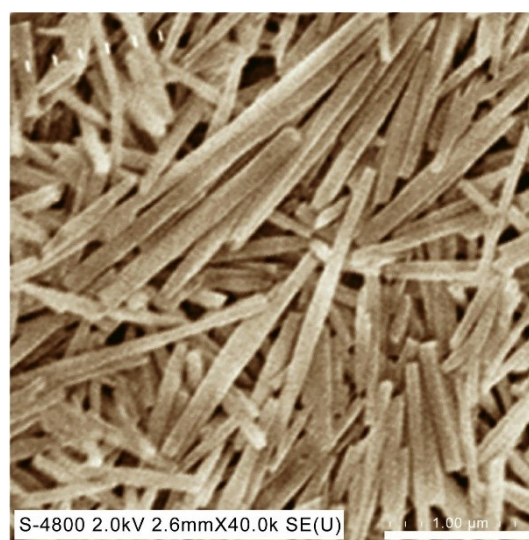
На рисунку 3.1 представлені мікроскопічні зображення галуазиту, отримані за допомогою TEM (а) та SEM (б). Видно, що структура галуазиту має трубчасту морфологію з характерною довжиною трубок у межах від 1 до 2 мкм та зовнішнім діаметром від 50 до 200 нм, що підтверджується SEM та TEM-зображеннями. Дана морфологія галуазиту ідеально підходить для інкапсуляції АФІ завдяки наявності порожнистого каналу, що дозволяє зберігати та контролювати вивільнення препаратів.

На рисунку 3.2 показані TEM-зображення АЛК та МФ, інкапсульованих у трубчасту структуру галуазиту. У зображенні (а) добре видно завантаження АЛК у внутрішній канал галуазиту, що забезпечує стабільне включення препарату в нанотрубки. Зображення (б) демонструє МФ, рівномірно розподілений у трубках галуазиту, що вказує на ефективне завантаження та можливість контролю його вивільнення.

Для отримання високоякісних результатів використано метод вакуумного завантаження, що дозволяє максимально проникнути активним речовинам у внутрішню порожнину трубок галуазиту, забезпечуючи рівномірне заповнення по всій довжині нанотрубок. Такий підхід дозволяє уникнути агрегації молекул препарату на поверхні та сприяє рівномірному розподілу АФІ всередині наноматеріалу, що є важливим для дослідження подальшого контрольованого вивільнення.

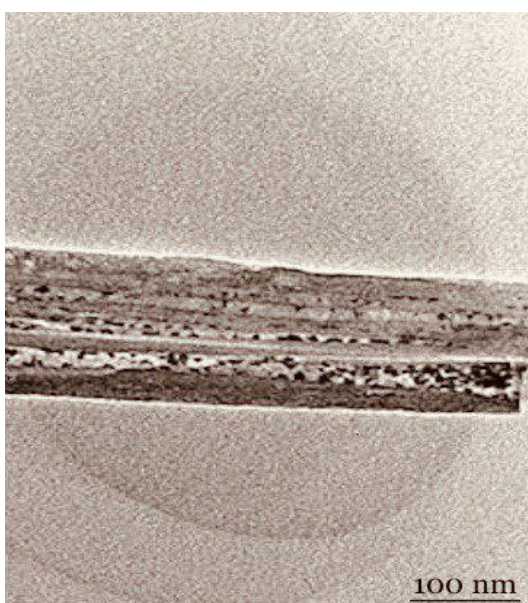


а

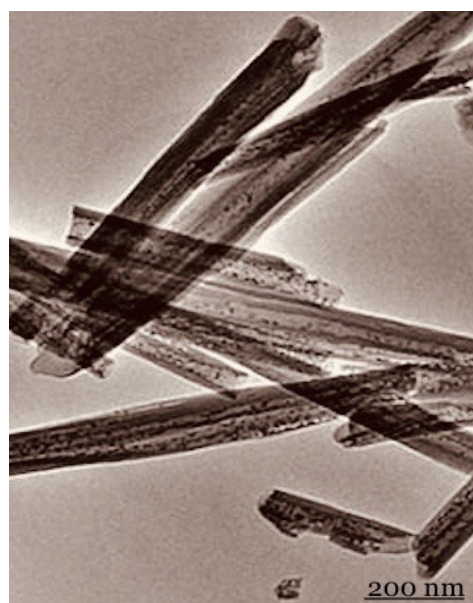


б

Рисунок 3.1 Мікроскопічні зображення галуазиту : а - TEM , б – СЕМ



а



б

Рисунок 3.2 Мікроскопічні зображення TEM: а – ГНТ/АЛК, б – ГНТ/МФ

3.2 Ідентифікація АФІ

Підбір оптимальних параметрів хроматографування відіграє ключову роль у аналізі АФІ АЛК та МФ. Швидкість потоку впливає на час аналізу і роздільну здатність. Занадто висока швидкість може зменшити роздільну здатність, тоді як

занадто низька швидкість збільшує час аналізу. Склад рухомої фази, а саме буферна система з різними комбінаціями органічних розчинників (наприклад, ацетонітрил, метанол) в різних співвідношеннях для досягнення кращого розділення. Хроматографічні колонки з меншим розміром частинок забезпечують кращу роздільну здатність, але потребують вищого тиску. Вибір розміру пор залежить від молекулярного розміру аналізованих сполук. Коротші хроматографічні колонки забезпечують швидший аналіз, але можуть зменшити роздільну здатність. Вибір внутрішнього діаметра впливає на чутливість і тиск у системі.

У ході дослідження хроматографічні умови для ефективного розділення обох досліджених компонентів були оптимізовані. Дослідницькі дії були використані для ідентифікації АЛК. ВЕРХ з УФ детектуванням є методом, який використано в даному дослідженні.

Хроматограма з АЛК представлена на рисунку 3.3, а час виходу піку становить приблизно 2,7 хв. Придатність хроматографічної системи щодо характеристики ідентифікованого піку відповідає вимогам ЕР 11.3, результати представлені в таблиці 3.1, що свідчить про те, що розроблена нами методика може давати коректні та вірні значення.

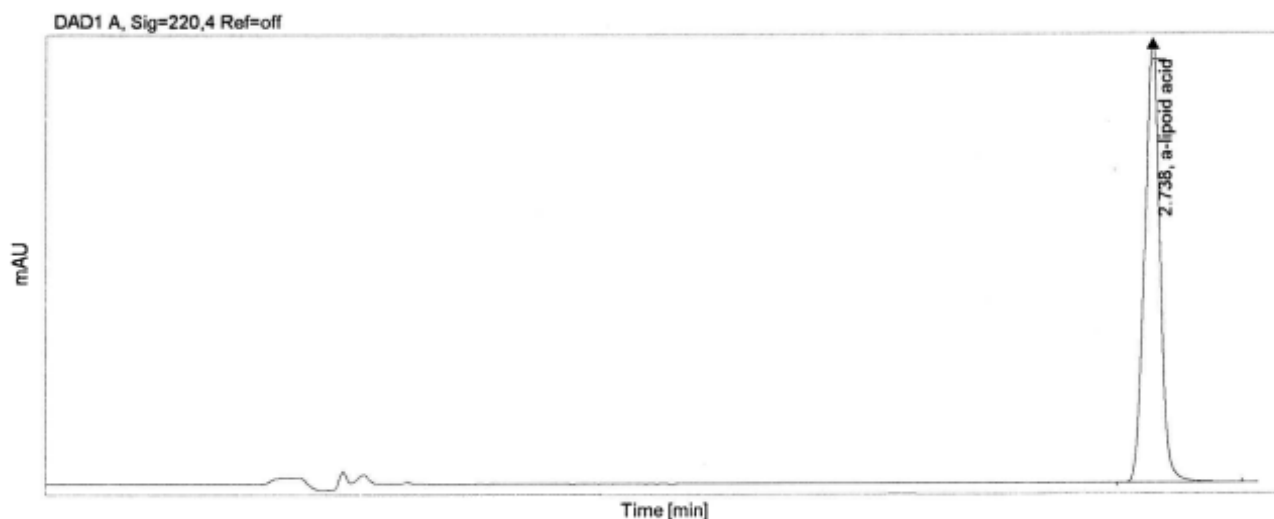


Рисунок 3.3 Хроматограма ідентифікації α -ліпоєвої кислоти

Таблиця 3.1 - Характеристики піку АЛК

Назва зразка	Час утримування (хв)	Площа піку	Висота піку	Коефіцієнт симетрії	Теоретичні тарілки (за ЕР)
α -ліпоєва кислота	2.738	718.83	270.829	1.0	25769

Ідентифікацію МФ проведено за допомогою високоефективної рідинної хроматографії з УФ детектуванням. Хроматограма МФ та характеристики її піку представлена на рисунку 3.4 та в таблиці 3.2, час виходу піку становить приблизно 7,4 хв. Придатність хроматографічної системи відповідає вимогам ЕР 11.3 щодо характеристик ідентифікованого піку. Це підтверджує той факт, що розроблена в роботі методика забезпечує коректні та достовірні результати.

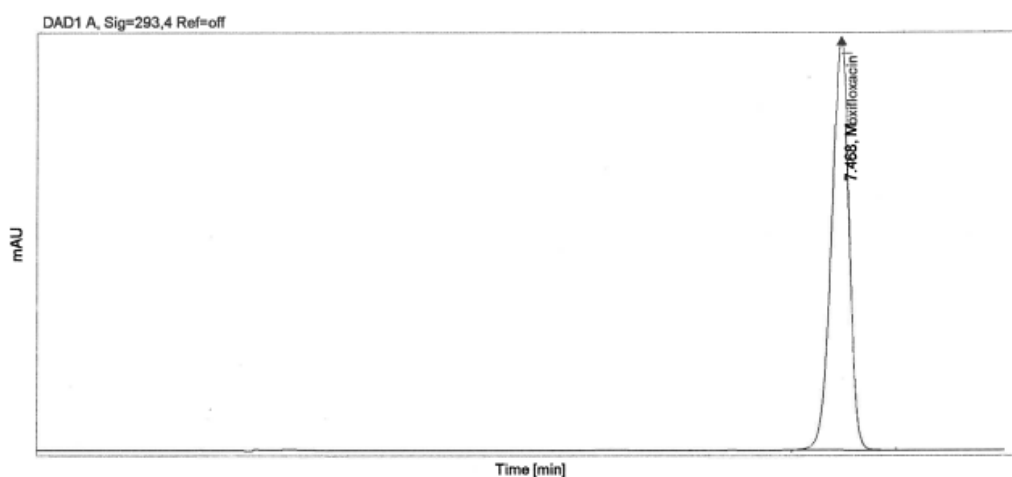


Рисунок 3.4 Хроматограма ідентифікації МФ

Таблиця 3.2 - Характеристики піку МФ

Назва зразка	Час утримування (хв)	Площа піку	Висота піку	Коефіцієнт симетрії	Теоретичні тарілки (за Європейською Фармакопеею, ЕР)
моксифлоксацин	7.468	1296.55	115.810	1.0	10402

Відповідно до вимог EP 11.3, відносне відхилення часу утримання піку (ΔRT) у трьох послідовних інжекціях повинно бути не більше 2%, а стандартне відносне відхилення площі піку (RSD) — не перевищувати 0,67%. Показники середнього значення хроматограм АЛК та МФ значно нижчі цих меж та наведені у таблиці 3.3 та 3.4 відповідно.

Таблиця 3.3 - Характеристики піків АЛК при 3 послідовних інжекціях

ΔRT (min), %	RSD, %	Коефіцієнт симетрії	Теоретичні тарілки (за Європейською Фармакопеею, EP)
0,01	0,14	1.0	25574

Таблиця 3.4 - Характеристики піків МФ при 3 послідовних інжекціях

ΔRT (min), %	RSD, %	Коефіцієнт симетрії	Теоретичні тарілки (за Європейською Фармакопеею, EP)
0,01	0,03	1.0	10402

Відповідність критеріям EP 11.3 щодо придатності хроматографічної системи для кількісного аналізу АФІ підтверджується коефіцієнтом симетрії, який має бути в межах 0,8–1,5, результати наведені у таблиці 3.3 та 3.4. Показник «теоретичні тарілки», як наведено у таблиці 3.3 та 3.4, забезпечує ефективне розділення компоненту від розчинника та продуктів деградації в хроматографічній колонці, і повинен становити щонайменше 1000. У нашому випадку цей показник перевищує необхідний мінімум у 10 разів, що свідчить про високу точність визначення піку.

Отже, обрана хроматографічна система повністю відповідає вимогам EP 11.3, а методика дозволяє отримувати достовірні результати змін концентрації АФІ. Такий підхід забезпечує визначення концентрації незмінного інгредієнта після проведення тестувань.

3.3 Підбір мембранних фільтрів

Для забезпечення ефективного очищення зразків та підвищення точності аналізу АФІ у даному дослідженні виконано тестування з відокремлення АЛК та МФ від галуазиту за допомогою мембранних фільтрів Agilent. Двошарові мембранні фільтри використовуються для очищення розчину зразку. Такий фільтр складається з двох частин – попередній грубий фільтр зі скловолокну та, власне, мембранний фільтр. Префільтр складається з борсилікатних скловолокон. Він хімічно інертний та стійкий до більшості розчинників. Наявність у конструкції префільтру з великою площею поверхні забезпечує його велику ємність та можливість багаторазового використання.

Дане дослідження було необхідним для того, щоб встановити який з типів фільтрів найкраще підходить для відокремлення АЛК та МФ від галуазиту. В ході лабораторних досліджень взято: 1 - PVDF 0.45 mkm, 2 - PTFE 0.45 mkm, 3 - Nylon 0.45 mkm, 4 - PES 0.1 mkm. Було визначено, що мембранний фільтр Agilent PES 0.1 mkm найкраще підходив для виконання поставлених задач. Коректність результатів становила понад 99,74%.

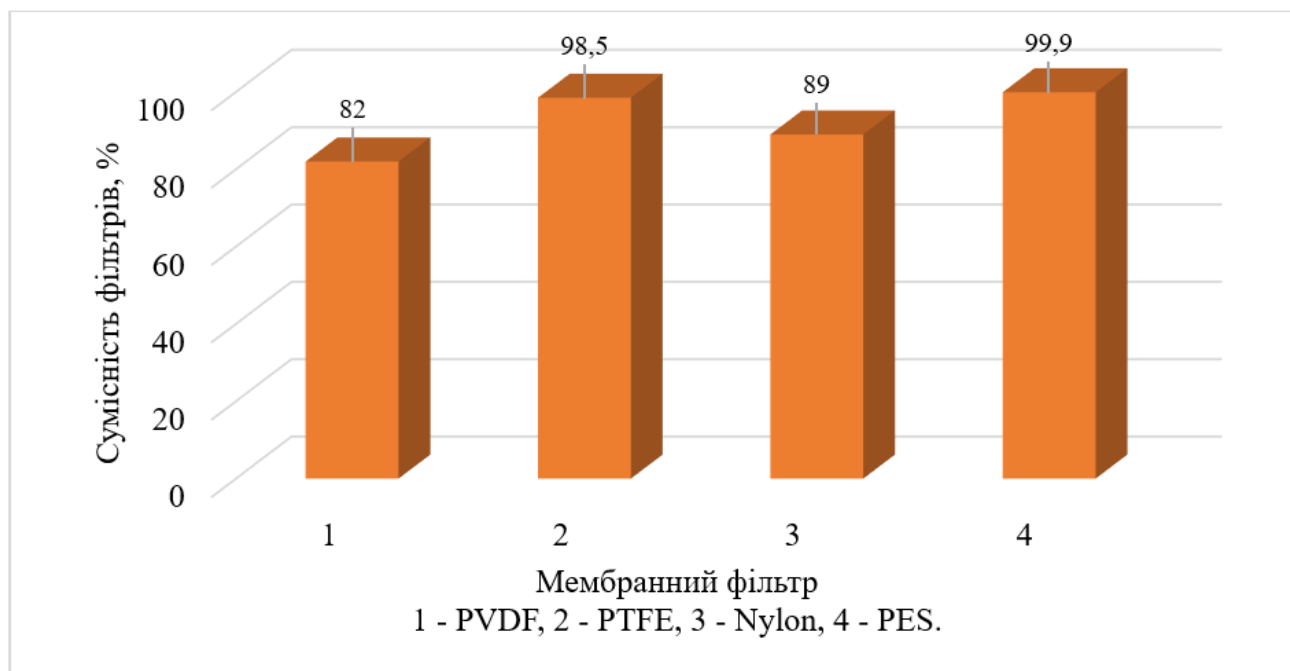


Рисунок 3.5 Тест на відокремлення АЛК та МФ від галуазиту

3.4 Випробування АЛК та МФ на стабільність до УФ світла

У дослідженні аналізувалася стабільність АЛК та МФ як наведено на рисунку 3.6 та 3.7 відповідно під впливом УФ світла протягом 24 годин, як у вільному розчині (методика згідно з п. 2.3.2), так і у складі нанокompозиту з галуазитом. Результати показують, що концентрація АЛК в нативному стані в розчині після доби опромінення знизилася на 54,2%, при цьому більше половини цієї втрати відбулося протягом перших 12 годин. Однак, коли АЛК була включена до складу галуазиту, її стабільність значно покращилася, зі збереженням 84,4% від початкової концентрації після 24 годин опромінення.

Паралельно МФ опромінений у вільному стані в розчині (методика згідно з п. 2.3.3), демонстрував зниження концентрації на 15,3% за добу, з основною втратою більше ніж на 11% протягом перших 12 годин. У композиті з галуазитом, ця втрата була значно меншою, зі збереженням 98,1% від початкової концентрації після 24 годин опромінення.

Таким чином, включення до складу галуазиту суттєво зменшує швидкість деградації обох речовин під впливом УФ світла, зберігаючи значно більшу частину їх початкової концентрації.

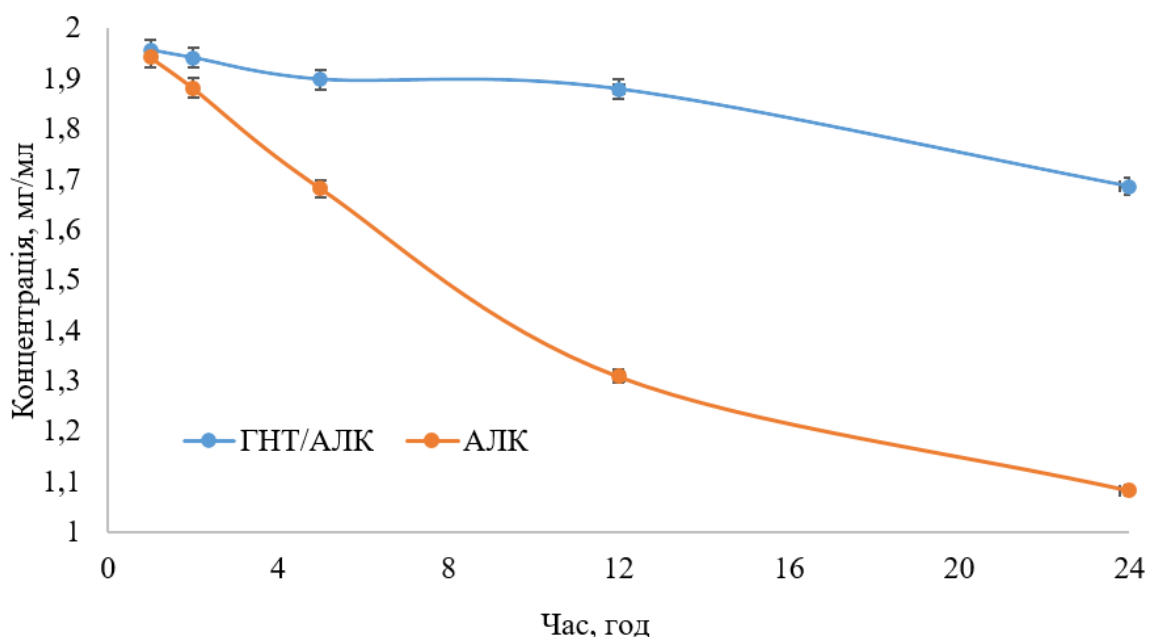


Рисунок 3.6 Деградація АЛК під впливом УФ-випромінювання

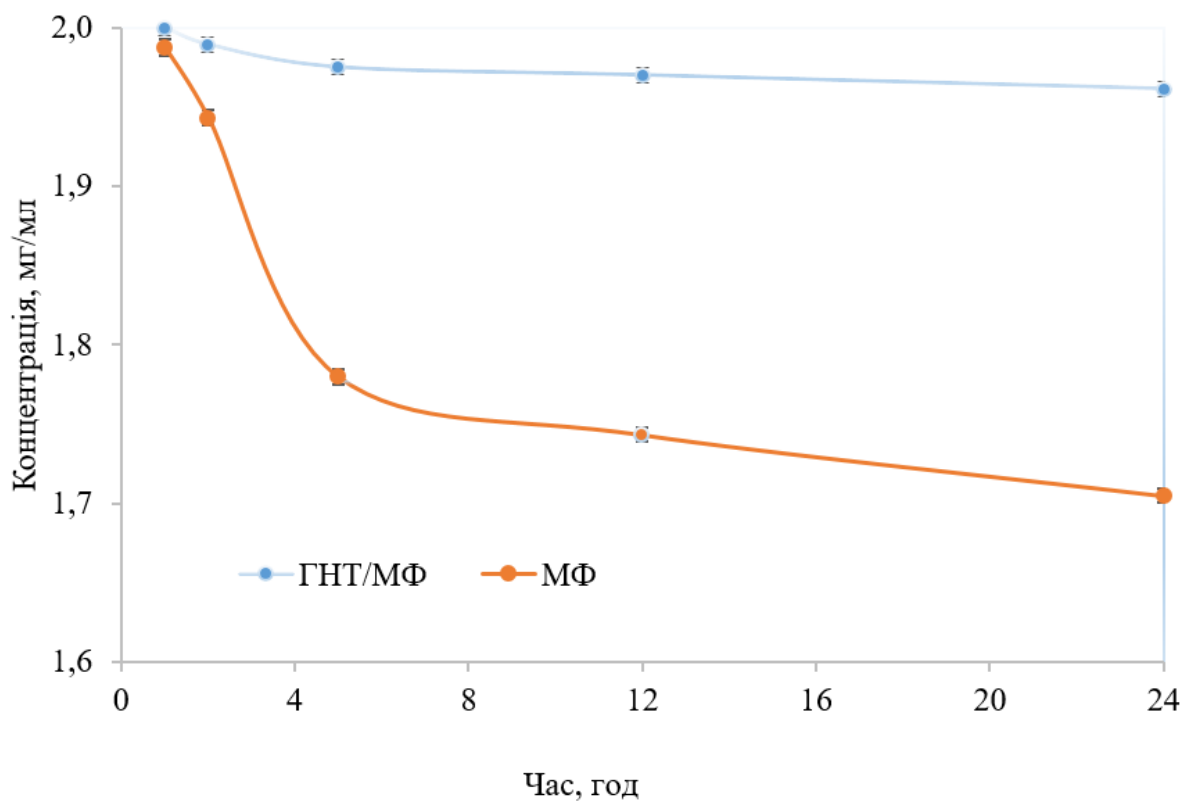


Рисунок 3.7 Деградація МФ під впливом УФ-випромінювання

3.5 Випробування АЛК та МФ на тестування фотостабільності

Тест на фотостабільність протягом доби для АЛК та МФ, завантажених до ГНТ, показав, що галузит є ефективним захисним матеріалом від фотодеструкції, забезпечуючи захист на рівні 98,5% для АЛК та 99,9% для МФ. Проте, випробування цих речовин у нативному стані без інкапсуляції в нанотрубки свідчать про їх деградацію: залишковий вміст АЛК в суспензії після випробувань становить 82,0%, тоді як для МФ цей показник становить 89,0%. Результати обох тестів представлені на діаграмі, рис. 3.8.

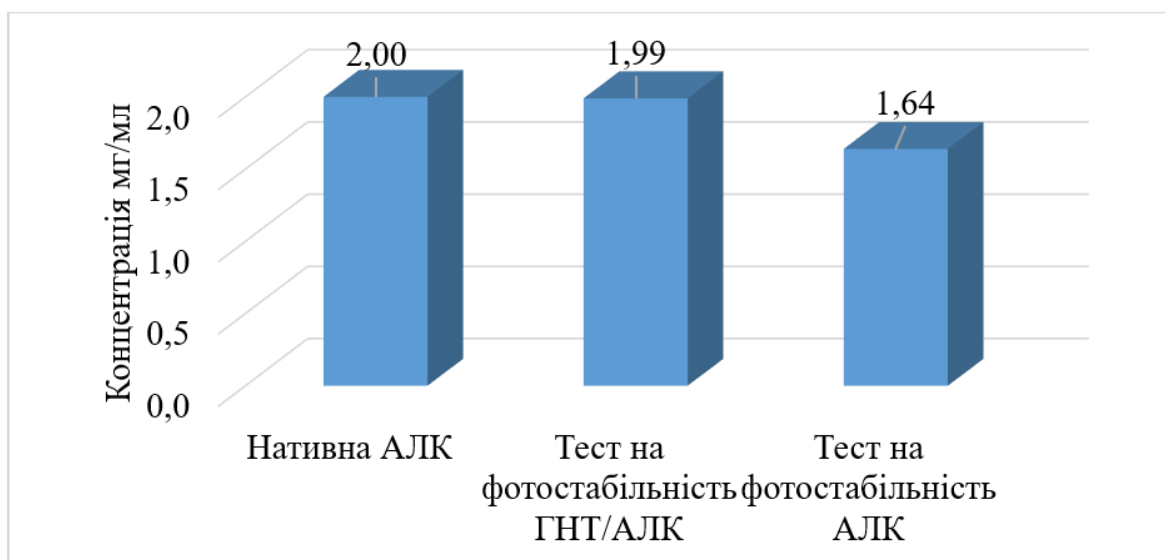


Рисунок 3.8 Випробування АЛК на тестування фотостабільності

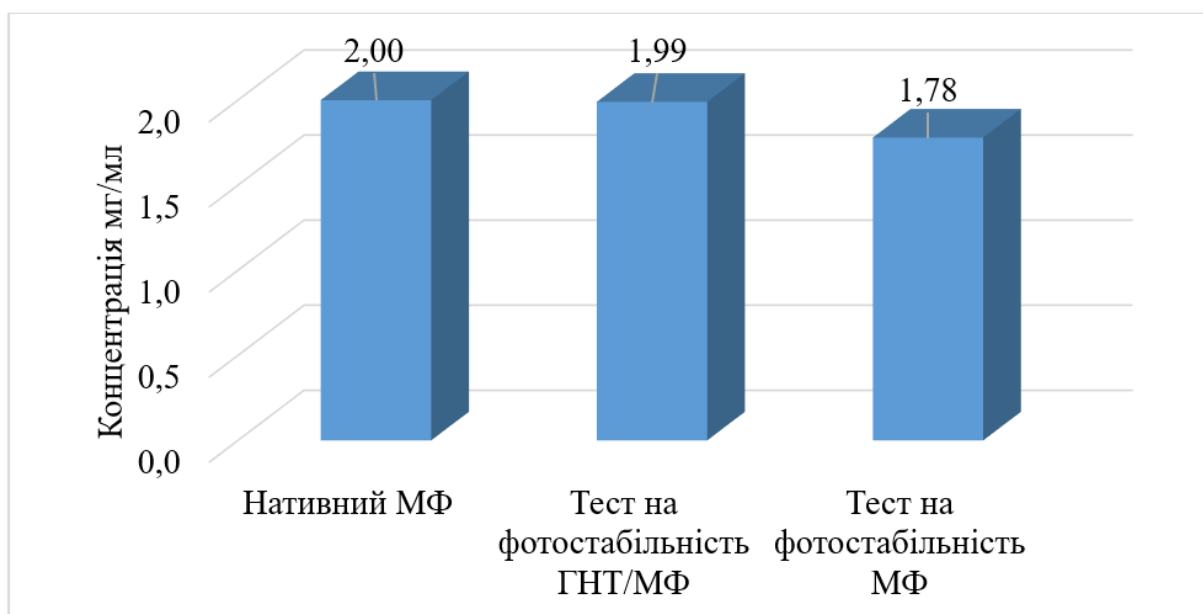


Рисунок 3.9 Випробування МФ на тестування фотостабільності

3.6 Випробування АЛК та МФ на термостабільність

Піддавши порошкоподібні маси АЛК та МФ температурному стресу при температурі 60 °C протягом 1, 12, та 24 годин, було отримано наступні результати. У незавантаженому в галузит стані АЛК швидко деградувала, з залишковим вмістом 65,7% після доби, тоді як МФ мав залишковий вміст 85,8%. Однак,

завантаження цих речовин у ГНТ запобігало їх деградації, демонструючи практично незмінну концентрацію після випробувань, що свідчить про високу ефективність ГНТ як захисного агента від температурного стресу для обох сполук.

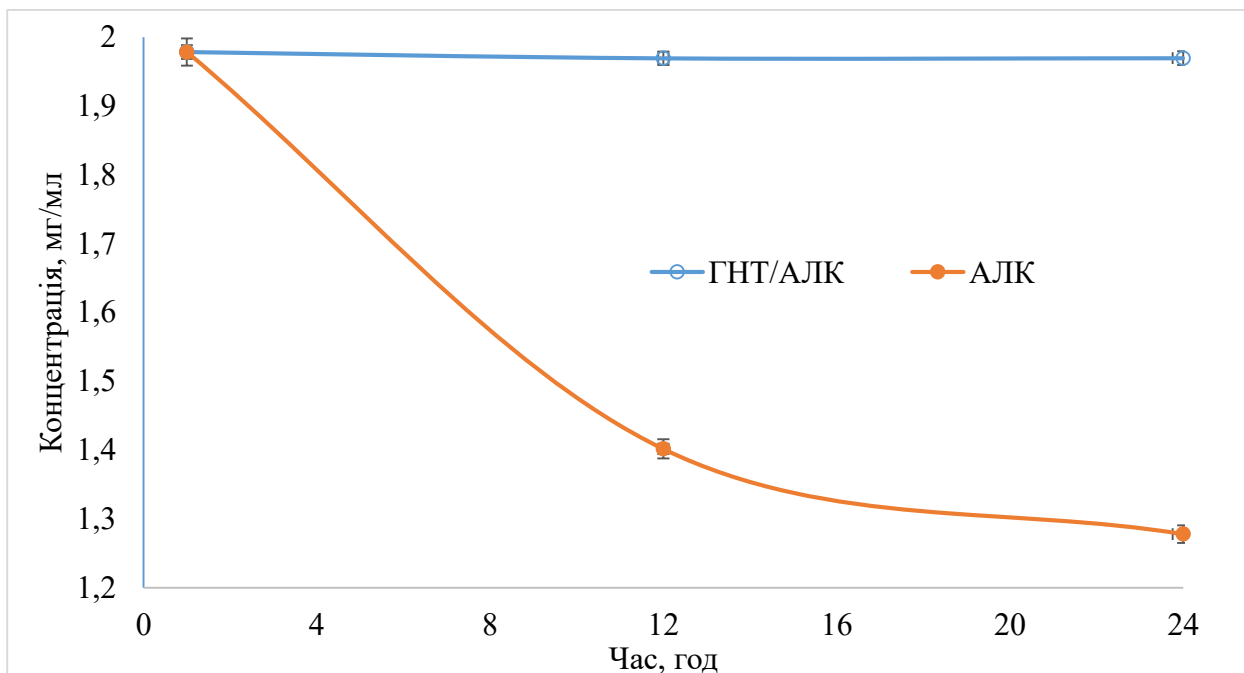


Рисунок 3.10 Деградація АЛК під впливом температурного стресу

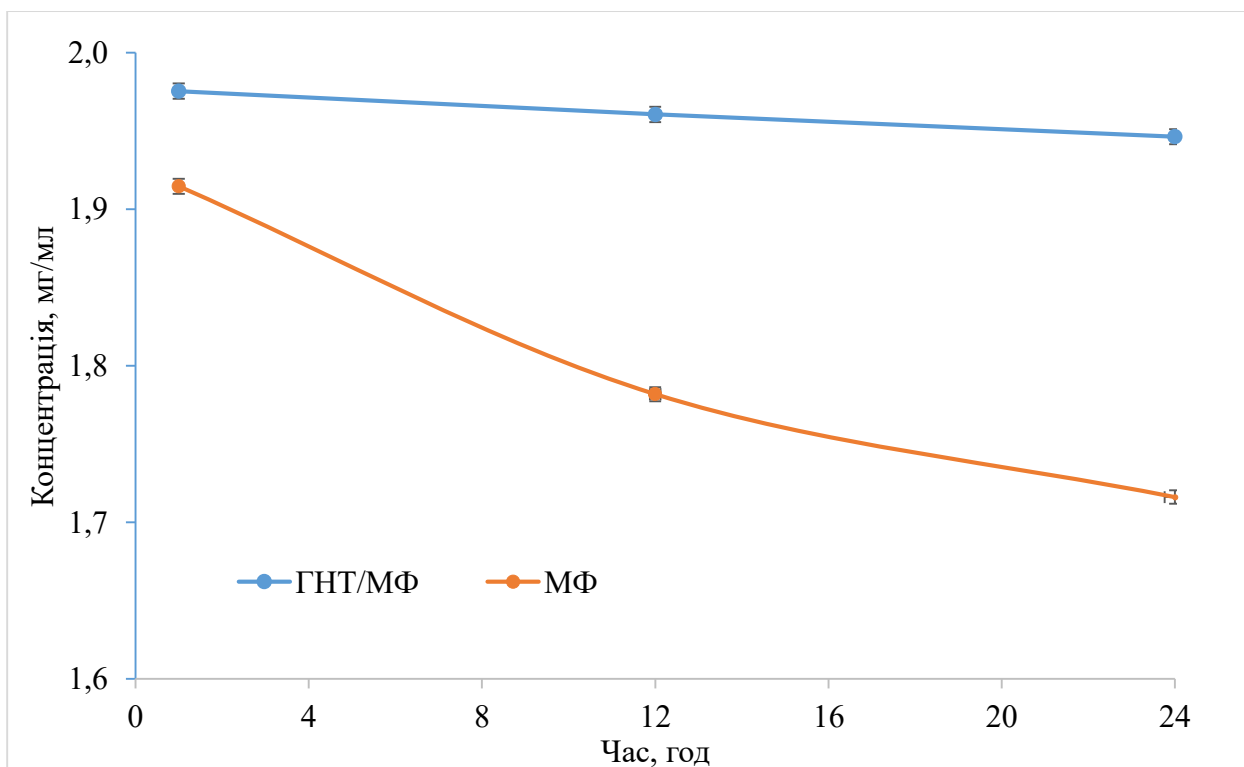


Рисунок 3.11 Деградація МФ під впливом температурного стресу

Висновки до розділу 3

Отримані результати досліджень дозволили сформулювати наступні висновки.

1. *Мікроскопічне дослідження:* За допомогою трансмісійної мікроскопії доведено, що АФІ АЛК та МФ успішно інкапсульовані в ГНТ. Використання вакуумного методу забезпечує стабільність і рівномірний розподіл АФІ всередині нанотрубок.

2. *Ідентифікація АФІ:* Розроблено та підтверджено хроматографічні методи визначення концентрації АЛК та МФ. За хроматографічними характеристиками, час виходу та інші показники забезпечують точність та повторюваність результатів.

3. *Вибір фільтрів:* Встановлено, що мембранний фільтр з поліефірсульфону (PES) розміром 0,1 мкм ефективно розділяє АЛК та МФ від галуазиту, забезпечуючи чистоту понад 99,74%.

4. *Стабільність до ультрафіолетового світла:* Було виявлено, що після 24 годин УФ опромінення АЛК в складі нанокompозиту зберігає 84,4% своєї концентрації, а МФ – 98,1%. У вільному стані зберігається значно менше.

5. *Фотостабільність:* Після 24 годин АЛК в складі нанокompозиту зберегла 98,5% стабільності, тоді як у вільному стані — лише 82%. Для МФ стабільність у складі галуазиту досягла 99,9%, порівняно з 89% у вільному стані.

6. *Термостабільність:* Після 24 годин при 60°C АЛК у вільному стані втратила близько 34,3% своєї концентрації, тоді як у складі нанокompозиту з галуазитом залишилася майже в повному обсязі. МФ зберіг 85,8% своєї концентрації у вільному стані та близько 98% у складі ГНТ.

Результати експериментальних досліджень даного розділу представлено в наступних публікаціях.

Статті:

1. **Мельник А.С., Чигиринець О.Е.** Дослідження фотостабільності інкапсульованих в галуазиті α -ліпоевої кислоти та моксифлоксацину. *Вісник ХНТУ*

№ 2(85), 2023 р., с. 106-111. <https://doi.org/10.35546/kntu2078-4481.2023.2.14>. Фахове видання, Україна. ISSN 2078-4481. *Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень, обговорення отриманих результатів, оформлення результатів та написання статті.*

2. **Melnyk A.S., Chyhyrynets O.E., Lazzara G.** Degradation of moxifloxacin hydrochloride encapsulated in halloysite nanotubes under the influence of temperature and ultraviolet and visible light. *Voprosy khimii i khimicheskoi tekhnologii*, 2024, No. 3, pp.105-112. <https://doi.org/10.32434/0321-4095-2024-154-3-105-112>. Національне видання: Україна. Журнал цитується наукометричною базою SCOPUS. ISSN 0321-4095. Третій квартиль **Q4**. *Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень, обговорення отриманих результатів, оформлення результатів та написання статті.*

3. **Melnyk A, Chyhyrynets O, Lazzara G.** Encapsulation of α -Lipoic Acid in Halloysite Nanotubes. *Applied Sciences*. 2023; 13(18):10214. <https://doi.org/10.3390/app131810214>. Іноземне видання: Швейцарія. Журнал цитується наукометричними базами SCOPUS і Web of Science, Inspec, CAPlus/SciFinder. ISSN: 2076-3417. Перший квартиль **Q1**. *Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень, обговорення отриманих результатів, оформлення результатів та написання статті.*

Тези доповідей:

4. **Мельник А.С., Чигиринець О.Е.** Застосування галуазиту як наноконтейнера для фармацевтичних препаратів на прикладі α -ліпоєвої кислоти. *Актуальні проблеми хімії та хімічної технології : матеріали I Міжнародної науково-практичної конференції*, 30 листопада 2022 р., м. Київ / Міністерство освіти і науки України ; Національний університет харчових технологій. – Київ : НУХТ, 2022. – 344 с. *Особистий внесок здобувача – проведення експериментальних досліджень, обробка одержаних результатів, написання і подання тез.*

5. **Мельник А.С., Чигиринець О.Е.** Застосування галуазиту як наноконтейнера для фармацевтичних препаратів. *Наука в контексті глобальної*

трансформації суспільства. Матеріали науково-практичної конференції (м. Полтава, 26-27 серпня 2022 р.). – Одеса: Видавництво «Молодий вчений», 2022. – 140 с. Особистий внесок здобувача – проведення експериментальних досліджень, обробка одержаних результатів, написання і подання тез.

РОЗДІЛ 4

ТЕХНОЛОГІЯ ФОРМУВАННЯ ТАБЛЕТОК

4.1 Потік і компресійні властивості галуазиту

Хороші показники плинності порошкових допоміжних компонентів таблетованих форм сприяє стабільності процесу пресування таблеток та зменшенню варіацій маси. А висока компресійна здатність порошкових речовин запобігає утворенню тріщин і розшаруванню таблеток, забезпечуючи їх однорідність з постійними показниками твердості, крихкості та розчинності.

В роботі досліджено плинність та компресійну здатність галуазиту в порівнянні з мікрокристалічною целюлозою, як найбільш широко використовуваним допоміжним компонентом у фармацевтиці

Результати експериментальних стандартизованих досліджень плинності та стисливості галуазиту та мікрокристалічної целюлози представлені в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1 - Властивості плинності основних компонентів таблеткової формуляції

Досліджувана речовина	Кут природного скосу, градусів	Співвідношення Хауснера	Індекс Карра, %	Потік
ГНТ	38	1.22	18	достатній
МКЦ	36	1.19	16	достатній

Кут природного скосу є показником внутрішнього тертя, щільності та когезії частинок - сил, що перешкоджають їх роз'єднанню при контакті. У фармацевтиці цей параметр характеризує властивості твердих порошків або гранульованих матеріалів. Кут природного скосу менше 25° свідчить про відмінну плинність, а понад 40° - про незадовільну [101]. Дані вимірювань кутів для ГНТ та МКЦ, як наведено у таблиці 4.1, відповідають фармацевтичним вимогам ЕР <2.9.36> до порошкових матеріалів.

Співвідношення Хауснера визначає ступінь стиснення порошків або гранульованих матеріалів у фармацевтичних додатках, оцінюючи їх здатність до пресування під час формування таблеток, а також вплив на стабільність та розчинність готових виробів. Високі значення співвідношення Хауснера вказує на погану плинність і стисливість, що може призвести до агломерації та нерівномірного наповнення таблеток. Значення цього показника в таблиці 4.1 в межах 1,19–1,25 свідчить про хорошу плинність матеріалу [102].

Індекс Карра (індекс стиснення порошку), який наведено у таблиці 4.1 оцінює стисливість і компактність фармацевтичних порошків, вказуючи на якість їх компресії під час формування таблеток. Високі значення індексу сигналізують про складність процесу стиснення, тоді як низькі - про кращу стисливість, бажану для фармацевтичного виробництва. Діапазон значень 16-20% свідчить про задовільну стисливість [103].

Отже, отримані експериментальні значення, представлені в таблиці 4.1, свідчать про перспективність використання галуазиту як допоміжного матеріалу для пресування, як самотійно, так і в комбінації з іншими наповнювачами, такими як МКЦ.

4.2 Технологічна схема для виготовлення таблеток на основі ГНТ

Завантаження АФІ у склад ГНТ здійснено за методикою згідно п.2.2 та схематично представлено на рисунку 4.1.



Рисунок 4.1 Графічне зображення схеми завантаження АФІ

Отриманий наноккомпозит ГНТ/АФІ використано у складі таблетованої формуляції.

В роботі проведено експериментальний підбір оптимальних співвідношень компонентів для виготовлення таблеток. Концентрації допоміжних речовин обрано відповідно до загальноприйнятих стандартів і попереднього експериментального моделювання поведінки таблетованої композиції в умовах *in vitro*, якими було підтверджено баланс між стабільністю сформованих таблеток та швидкістю руйнування та вивільнення АФІ у модельних розчинах.

Оптимальною встановлено наступний склад таблетованої композиції:

- 45 мг галуазиту з активним фармацевтичним інгредієнтом;
- 50 мг МКЦ для забезпечення механічної стійкості;
- 2 мг натрію кроскармелози як дезінтегратор;
- 2 мг стеарату магнію для зменшення тертя;
- 1 мг колоїдного діоксиду кремнію для запобігання злипанню частинок.

Блок схема виготовлення таблеток представлено на рисунку 4.2.



Рисунок 4.2 Технологічна схема отримання таблеток на основі ГНТ

Схема включає наступні етапи:

1. *Отримання порошку нанокompозиту:* Включає кількаразове вакуумування суспензії розчину АФІ та ГНТ, центрифугування, декантацію та вакуумне сушіння протягом 24 годин.

2. *Підготовка складових порошкової композиції таблеток:* ГНТ перед змішуванням піддавали вакуумному сушінню при температурі 40 °С протягом 24 годин, що забезпечило їхню стабільність та уникнення агрегації. Інші порошкові компоненти сушили в сушильній шафі при температурі 105 °С до залишкової

вологості не більше 1%. Такий підхід дозволив оптимізувати адгезію та ущільнення матеріалів при пресуванні.

3. *Формування суміші та змішування компонентів:* Всі порошкові компоненти композиції ретельно змішуються та формуються у таблетки.

4. *Пресування:* Ущільнення суміші під тиском 180 МПа протягом 30 секунд за допомогою автоматичного пресу.

5. *Релаксація:* Витримка готових таблеток протягом 12 годин для стабілізації форми та розмірів.

6. *Контроль якості:* Перевірка параметрів таблеток, таких як вага, розмір, та інші фізико-хімічні показники.

Дана схема отримання таблеток має ряд особливостей, які вигідні відрізняють її від традиційних технологічних схем.

Етап вакуумного сушіння галуазиту протягом 24 годин є важливим удосконаленням процесу, оскільки дозволяє ефективно видалити залишкову вологу з матеріалу, мінімізуючи ризики термічної деградації. Це суттєво відрізняється від традиційного сушіння при підвищених температурах, яке може несприятливо впливати на стабільність як носія, так і активної речовини.

Отримана композиція суміші компонентів, що розроблена на основі експериментальних досліджень, забезпечує баланс між механічною міцністю, фізико-хімічними характеристиками та біофармацевтичними властивостями таблеток. Традиційні схеми зазвичай не враховують синергічні властивості таких компонентів у поєднанні з наноструктурними носіями.

Етап пресування суміші під тиском 180 МПа протягом 30 секунд є ще однією відмінною особливістю запропонованої схеми. Обраний рівень тиску забезпечує оптимальну щільність і механічну міцність таблеток, що перевищує показники, досягнуті при використанні нижчих тисків у традиційних процесах. Зазвичай рівень тиску при формуванні таблеток у традиційних процесах складає від 50 до 150 МПа.

Таким чином, запропонована технологічна схема виготовлення таблеток із галуазитом поєднує інноваційні підходи до підготовки матеріалів, компонентного

складу композиції та параметрів технологічного процесу. Це дозволяє покращити стабільність, механічні характеристики фармакокінетичні властивості фармацевтичних інгредієнтів.

Результати тестів таблеток, отриманих за вище описаною технологічною схемою, представлені у табл. 4.2.

Таблиця 4.2 - Результати стандартизованих тестів таблеток на основі ГНТ

	Час розпадання таблетки, хв	Твердість таблетки, Н	Міцність на розламування, Н	Крихкість та абразивність, %	Міцність на розтягування, МПа	BFI
Таблетки	15±0.5	90	120	Не більше ніж 1	2	0,13±0,05

Змішування галуазиту з МКЦ та іншими допоміжними речовинами забезпечує високу міцність таблеток, не погіршує плинність порошку та сприяє рівномірному розподілу інгредієнтів. Показники, такі як час розпадання, твердість, крихкість, абразивність та міцність на розрив таблеток, відповідають фармацевтичним стандартам для виробництва таблеток.

Час розпадання таблеток є показником, який характеризує, як швидко таблетка розпадається у стандартних умовах (наприклад, у шлунковому середовищі). Згідно з вимогами ЕР <2.9.1>, для звичайних таблеток цей параметр не повинен перевищувати 30 хвилин. У цьому дослідженні час розпадання таблеток склав $15 \pm 0,5$ хв, що чітко відповідає встановленим стандартам.

Твердість таблеток визначає їх здатність витримувати механічні навантаження при транспортуванні та зберіганні. За фармакопейними вимогами ЕР <2.9.8>, твердість таблеток без оболонки повинна знаходитися в межах 40–100 Н. Таблетки в цьому дослідженні продемонстрували твердість 90 Н, що є оптимальним значенням для забезпечення їх механічної стабільності. Таке значення дозволяє уникнути руйнування таблеток під час транспортування та подальшого використання.

Міцність на розламування таблеток визначає їх здатність протистояти механічним навантаженням під час транспортування, пакування та зберігання. Відповідно до фармакопейних вимог EP <2.9.8>, мінімальна міцність на розламування таблеток діаметром 6 мм повинна становити не менше 30 Н. У ході цього дослідження таблетки продемонстрували міцність на розламування 120 Н, що значно перевищує встановлений мінімум.

Крихкість та абразивність таблеток є параметром, який оцінює їх стійкість до механічного руйнування або втрати маси при транспортуванні. Згідно з USP <1216>, втрати маси через крихкість не повинні перевищувати 1%. У даному дослідженні таблетки показали крихкість $\leq 1\%$, що відповідає вимогам і свідчить про їх достатню механічну стійкість. Цей показник забезпечує цілісність таблеток навіть за умов інтенсивного транспортування.

Міцність на розтягування є показником здатності таблеток витримувати розтягувальні навантаження. Відповідно до міжнародних стандартів USP <1217>, мінімальна межа цього показника для таблеток має становити не менше 2 МПа. У ході дослідження встановлено, що міцність таблеток дорівнює 2 МПа, що відповідає нормативним вимогам і забезпечує необхідну механічну стабільність.

Важливим параметром є індекс крихкого руйнування (BFI), що порівнює міцність таблетки з центральним отвором і без нього, вказуючи на здатність матеріалу знижувати напруження навколо порожнин, спричинених пластичною деформацією. Зазвичай значення BFI варіюються від 0 до 1, де низькі значення, близькі до нуля, є бажаними, оскільки свідчать про знижену схильність до руйнування та високу якість таблеток. BFI також використовується для оцінки зв'язувальної здатності допоміжних речовин, встановлюючи взаємозв'язок між логарифмом міцності на розрив і тиском ущільнення [104]. Отримані значення BFI свідчать про повну відповідність вимогам для фармацевтичного виробництва таблеток.

Таким чином запропонована технологічна схема виготовлення таблеток із застосуванням нанокompозиту на основі галуазиту демонструє інноваційний підхід порівняно з традиційними методами, що обґрунтовує її актуальність для

використання у фармацевтичній галузі. Результати стандартизованих тестувань отриманих таблеток підтвердили відповідність показників загально прийнятим стандартам.

Використання у складі таблетованої форми нанокompозиту ГНТ/АФІ забезпечує необхідні фізико-механічні показники таблеток, в тому числі, стандартизований час розпадання таблетки а, відповідно, і своєчасний доступ біологічних розчинів до галуазитних нанотрубок з інкапсульованими АФІ.

4.3 Опис ядра таблетки

Після досліджень, які показали сумісність галуазиту зі стандартними компонентами таблетованих форм, були спресовані таблетки з середньою вагою 100 ± 5 мг та середньою міцністю на розрив 120 ± 5 Н. Таблетки містили галуазит як наповнювач в поєднанні з МКЦ, як показано на рисунку 4.3. СЕМ підтвердила наявність галуазиту в ядрі таблетки.

Нанотрубки галуазиту в таблетці, як показує фото її внутрішнього простору, рівномірно розподілені в ядрі таблетки, після її формування є незруйнованими та без ушкоджень, ймовірно через їх високу механічну міцність. Аналіз фото свідчить, що ГНТ тісно зчеплені з МКЦ, утворюючи доволі однорідний композит. Також видно отвори трубок, частково заповнені целюлозними волокнами розміру галуазиту.

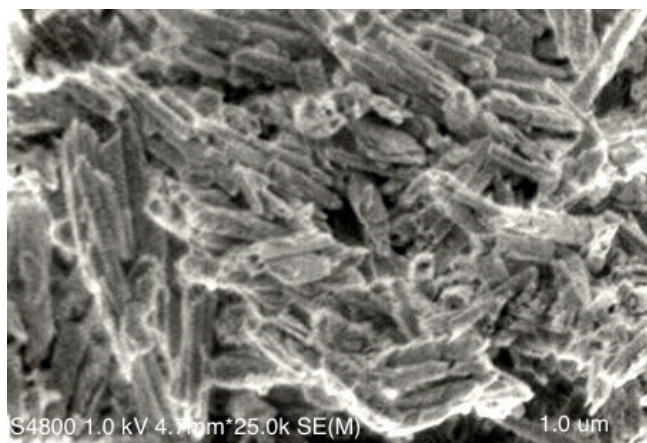


Рисунок 4.3 СЕМ-зображення нанотрубок галуазиту, стиснутих в ядрі композитної таблетки

Висновки до розділу 4

Представлено комплексний підхід до розробки технології формування таблеток із застосуванням галуазиту як інноваційного допоміжного компонента.

Основні результати та висновки:

1. *Покращення плинності та компресійних властивостей галуазиту:*

Галуазит показав достатньо високу ефективність як допоміжна речовина у таблетуванні. Завдяки своїм характеристикам, галуазит може замінювати або доповнювати МКЦ у рецептурах таблеток, забезпечуючи хороші технологічні та фізико-хімічні властивості готових форм у сукупності з іншими компонентами. Оптимальні співвідношення компонентів у суміші забезпечують стабільність технологічного процесу та фізико-хімічних характеристик таблеток.

2. *Оптимізація технологічної схеми виготовлення таблеток:*

Розроблено технологічну схему виготовлення таблеток, що включає інноваційні етапи, зокрема:

- Вакуумне сушіння галуазиту для зменшення залишкової вологості.
- Пресування суміші під тиском 180 МПа для забезпечення високої механічної міцності.

У результаті отримано таблетки з покращеними показниками стабільності, механічної міцності та фармакокінетичних властивостей. У результаті отримано таблетки з інноваційними властивостями щодо фармакокінетичних властивостей контрольованого вивільнення АФІ при повному забезпеченні відповідності стандартизованим показникам стабільності та механічної міцності.

3. *Дослідження властивостей таблеток*

Таблетки, отримані за запропонованою технологічною схемою, демонструють такі характеристики:

- Час розпадання – $15 \pm 0,5$ хвилин, що відповідає вимогам фармакопей.
- Твердість – 90 Н, забезпечуючи стійкість до механічних впливів.
- Міцність на розламування – 2 МПа, що підтверджує їх механічну стабільність.
- Крихкість $\leq 1\%$, що свідчить про високу стійкість до руйнування.

4. *Інноваційний склад та структурні особливості таблеток*

Використання галуазиту в поєднанні з мікрокристалічною целюлозою дозволило створити однорідну структуру ядра таблеток, підтверджену методом СЕМ. ГНТ при введенні в склад таблеток залишаються незруйнованими під час пресування, забезпечуючи ефективну взаємодію з іншими компонентами.

Результати експериментальних досліджень даного розділу представлено в наступних публікаціях.

Статті:

1. **Мельник А., Чигиринець О.** Дослідження галуазиту як наноносія для фотозахисту активних фармацевтичних інгредієнтів у складі таблеток // *Вісник Хмельницького національного університету*. Серія: Технічні науки. Том 341 № 5 (2024): С.485-489. <https://doi.org/10.31891/2307-5732-2024-341-5-70>. Фахове видання, Україна. ISSN 2307-5732. *Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень, обговорення отриманих результатів, оформлення результатів та написання статті.*

РОЗДІЛ 5

КІНЕТИКА ВИВІЛЬНЕННЯ ІНКАПСУЛЬОВАНИХ В ГАЛУАЗИТІ АФІ З ТАБЛЕТОК

5.1 Вивільнення АФІ з таблеток

Вивчення профілів розчинення твердих лікарських форм *in vitro* дозволяє оцінити, наскільки критичним може бути застосування активного фармацевтичного інгредієнту, який синтезується різними фірмами-виробниками. Це дослідження дає змогу встановити, як швидко і наскільки повно лікарська форма розчиняється в контрольованих умовах, що може вплинути на її ефективність та безпеку при застосуванні.

Кінетика вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів, а саме АЛК та МФ без інкапсуляції та в інкапсульованому вигляді наведена на рисунках 5.1 та 5.2 відповідно.

Обидва АФІ вивільняються за традиційною схемою, що залежить від рН середовища. Для дослідження було використано три значення рН: 1.2, 4.5 та 6.8, які відповідають рН розчинів шлунку, початкових та нижніх відділів тонкого кишечника.

У висококислотному середовищі (рН 1,2), характерному для шлунку, обидва АФІ демонструють швидке вивільнення. АЛК досягає 70-80% від максимальної концентрації протягом перших 30 хвилин, а МФ досягає близько 80-90% вже за перші 15-20 хвилин. Це свідчить про високу розчинність обох речовин у кислому середовищі. Далі їхнє вивільнення уповільнюється, і до кінця першої години обидва АФІ досягають плато, що свідчить про повне розчинення. Така динаміка підтверджує, що обидва компоненти є ефективними для перорального прийому, забезпечуючи швидкий початок дії в умовах високої кислотності.

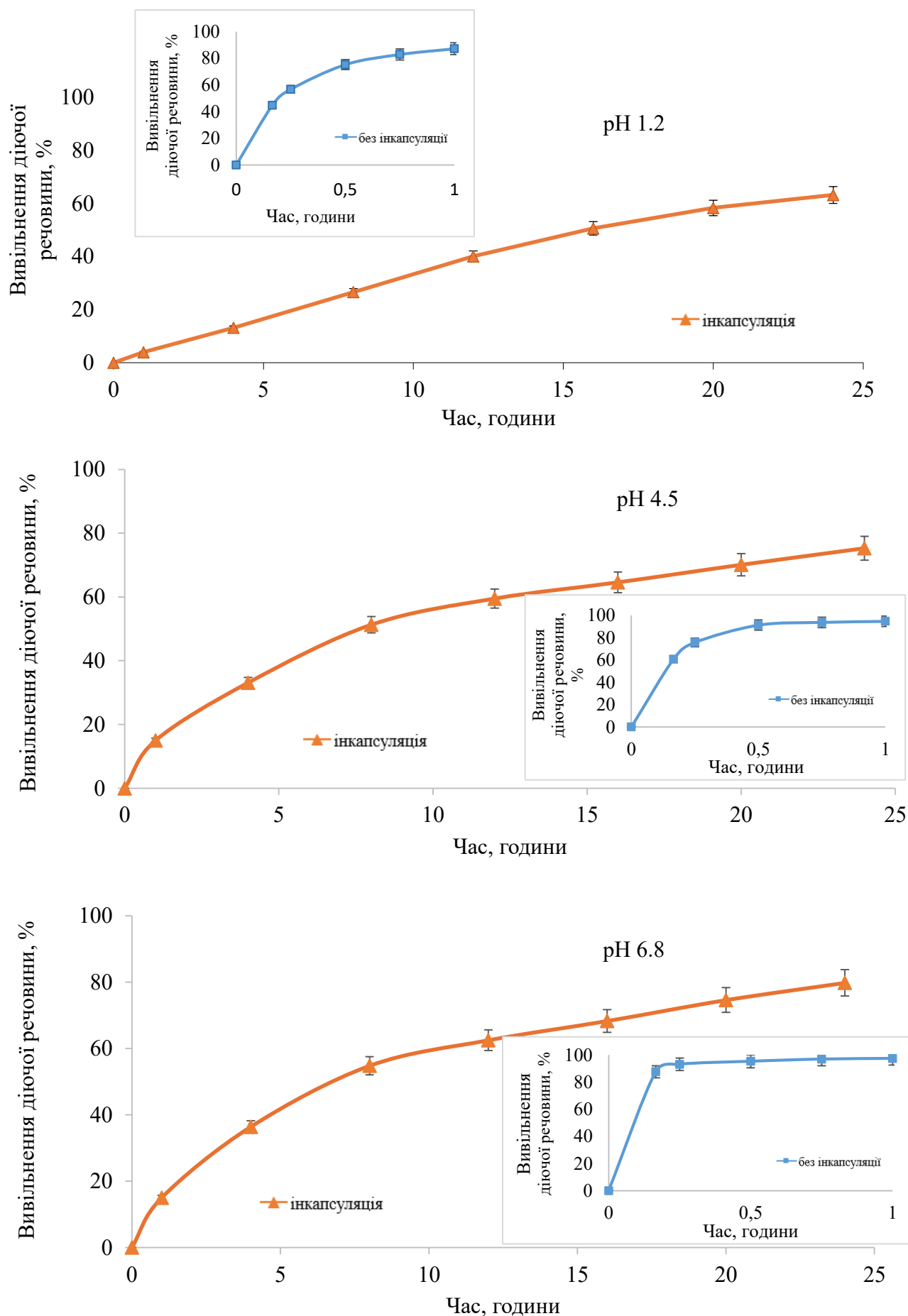


Рисунок 5.1 Кінетика вивільнення з таблеток АЛК в інкапсульованій формі та без інкапсулювання в ГНТ в середовищах з різним рН

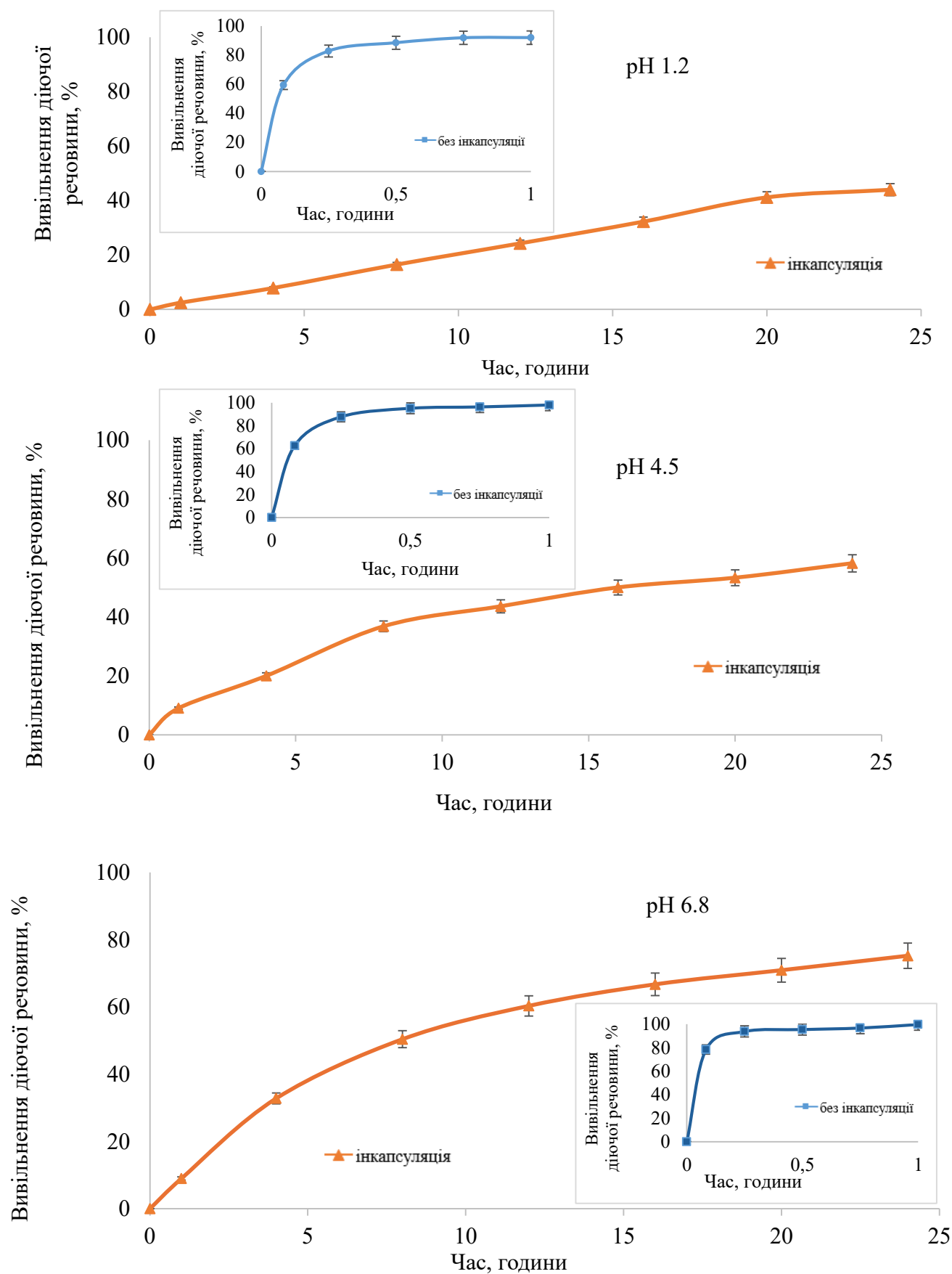


Рисунок 5.2 Кінетика вивільнення з таблеток МФ в інкапсульованій формі та без інкапсулювання в ГНТ в середовищах з різним рН

У середовищі з помірно кислотністю (рН 4,5), характерному для початкових відділів кишечника, АЛК та МФ демонструють ще швидше вивільнення. Протягом перших 15-30 хвилин обидві речовини досягають 80-100% від повної концентрації, причому МФ дещо швидше стабілізується на рівні 100%. Це вказує на добру розчинність обох речовин у помірно-кислому середовищі, що дозволяє їм легко всмоктуватися та сприяє швидкому терапевтичному ефекту.

У середовищі, ближчому до нейтрального (рН 6,8), яке є типовим для нижніх відділів тонкого кишечника, обидва АФІ демонструють схожий патерн вивільнення, хоча АЛК трохи повільніше досягає плато. У перші 15-20 хвилин МФ та АЛК досягають відповідно 80-90% та 60-70% максимальної концентрації. До кінця першої години обидва АФІ досягають рівня 100%, що свідчить про їх ефективне всмоктування навіть у більш нейтральних умовах.

Кінетика вивільнення з таблеток інкапсульованих ГНТ/АЛК та ГНТ/МФ продемонстрована на рисунках 5.1 та 5.2 відповідно. В даному дослідженні встановлено, що АФІ, завантажені до ГНТ в складі таблеток, вивільняються пролонговано.

Таблетки, що містили АЛК та МФ, у модельних середовищах розпадалися при 37°C протягом 24 годин. Процес вивільнення цих речовин з таблеток у складі ГНТ в імітованих середовищах розчинення ЛЗ має деякі особливості.

У перші 15 хвилин експозиції таблеток в модельних розчинах спостерігається процес їх розпадання з утворенням великої кількості дрібних частинок. За цих умов АФІ достатньо швидко виділяються з ГНТ в розчин. В цей період виділяються до розчину, головним чином, молекули АФІ з відкритих отворів нанотрубок.

Обидві АФІ повільніше вивільняються з модельного середовища з рН 1,2, що свідчить про слабшу розчинність цих АФІ у висококислотних розчинах. В розчині з рН 1,2 за 24 години із ГНТ вивільняється близько 60% завантаженої АЛК та 40% - МФ. Кінетика вивільнення в цей період описується кінетикою нульового порядку, що свідчить про те, що чим більше часу, тим більше вивільняється речовини.

Аналіз процесу вивільнення обох АФІ в розчинах з рН 4,5 та 6,8 свідчить, що максимальна їх кількість вивільняється з таблеток у перші 8-12 годин експонування

в модельних розчинах, що складає більшу частину завантаженої речовини. В подальші години експонування таблеток на основі галуазиту із завантаженим АФІ, спостерігається гальмування загального процесу вивільнення, що свідчить про вивільнення молекул речовин, які знаходилися у більш глибоких відділах нанотрубок, або в трубках, які були заблоковані іншими речовинами таблетки.

Зі збільшенням рН розчину від 4,5 до 6,8 для АЛК максимальний рівень вивільнення практично однаковий і наближається до 80%. Хід процесу вивільнення відповідає параболічній залежності. Щодо МФ, то зі збільшенням рН, протягом доби кількість вивільненої речовини складає до 60% при рН 4,5 та майже 80% - при рН 6,8. Тобто у МФ спостерігається поступове збільшення розчинності зі збільшенням рН модельного розчину. Вид залежності вивільненої речовини від часу відповідає параболічній.

Отже, галуазит забезпечує пролонговане вивільнення АЛК та МФ протягом 24 годин, що є бажаним терміном при використанні в медицині. Механізм уповільнення процесу вивільнення пов'язаний, перш за все, з силами капілярного впливу на утримування АФІ в просторах ГНТ.

В той же час в складній системі таблетки з'являється додатковий чинник стримування вивільнення, а саме вплив компонентів таблетки, які при високому ущільненні, ймовірно, також здатні блокувати отвори нанотрубок.

З часом швидкість вивільнення зменшується, що показує додатковий вплив на вивільнення АФІ компонентів таблетки.

Подібний профіль вивільнення спостерігався в композиції мікрогелю для перорального застосування, що містив галуазит, наповнений бичачим сироватковим альбуміном (BSA) [105]. BSA вивільнявся з більшою швидкістю з незайманих галуазитових нанотрубок, тоді як в подальшому спостерігалася повільніше шести годинне вивільнення з полімерної мікрогелевої системи, що вказує на високу вірогідність блокування кінців трубок галуазиту.

5.2 Дослідження фотостабільності АФІ, інкапсульованих в ГНТ у складі таблеток

Захист АЛК та МФ від світла є вкрай необхідним, оскільки обидві досліджувані речовини - це світлочутливі АФІ, які розкладаються під дією світла в звичайних умовах використання.

Проведені дослідження на стійкість до фотостабільності свідчать, що завантаження АЛК та МФ в ГНТ в системі таблетки підвищує їх фотостабільність, про що свідчать результати, представлені на рисунках 5.3 та 5.4 відповідно.

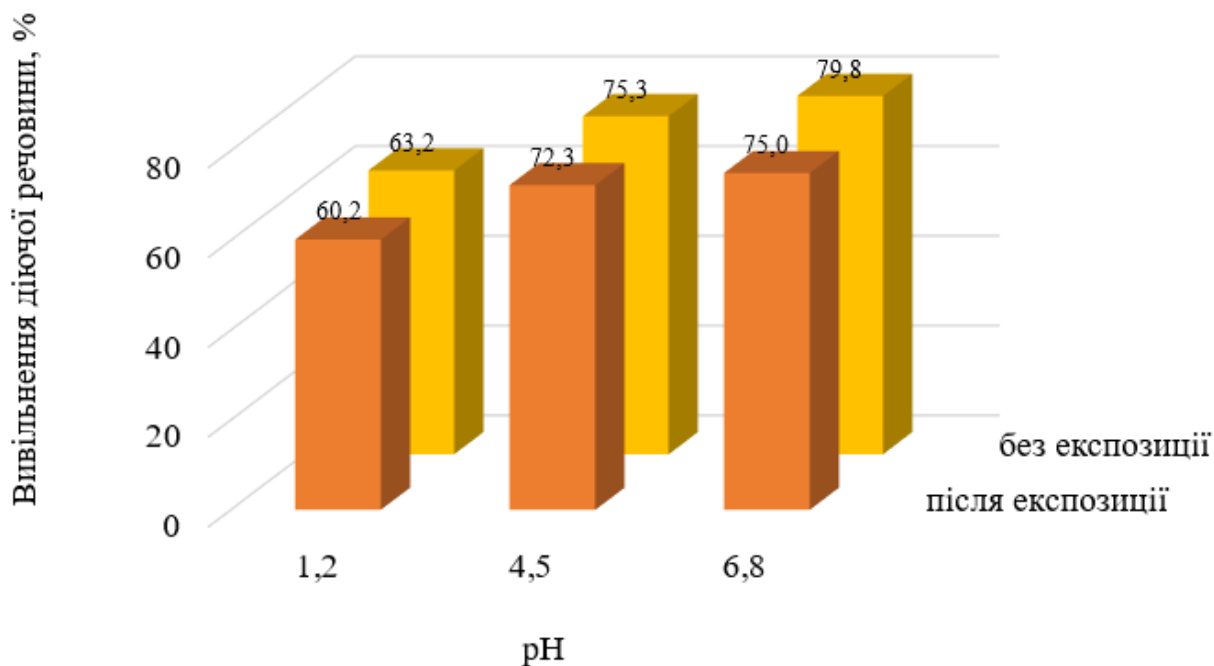


Рисунок 5.3 Фотостабільність АЛК, інкапсульованої у ГНТ в складі таблеток. Таблетки на основі галуазиту були попередньо опромінені світлом в УФ та видимому діапазонах. Концентрація АЛК досліджувалась у модельних буферних розчинах після 24 годин процесу вивільнення при температурі 37°C

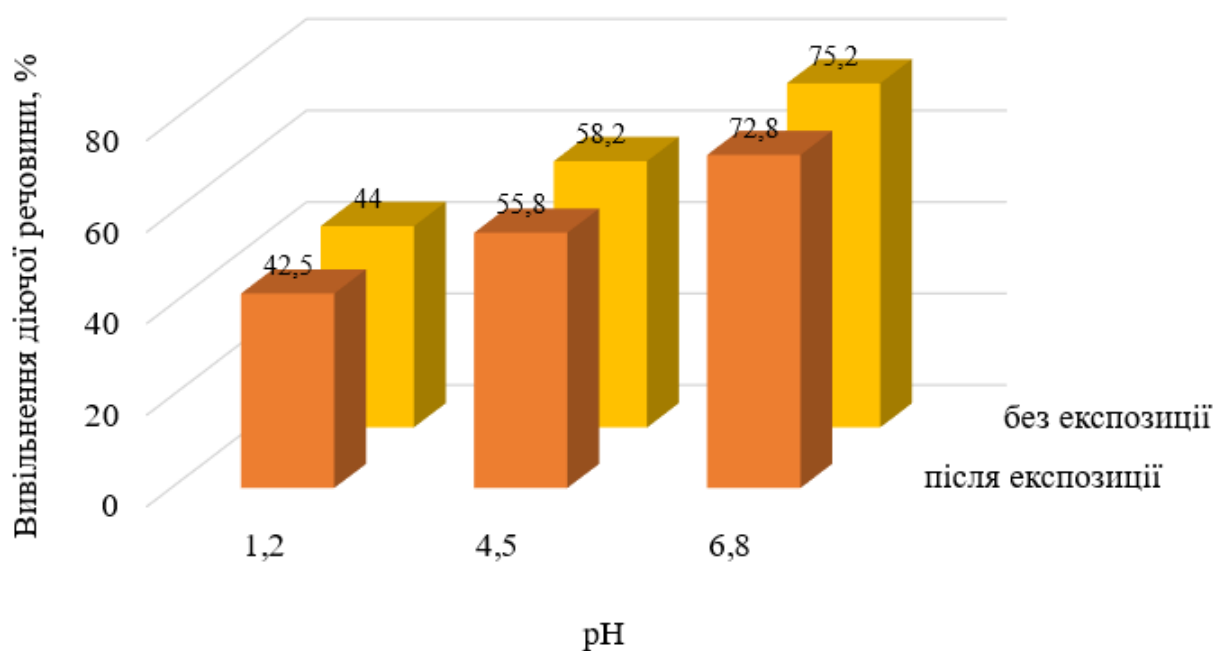


Рисунок 5.4 Фотостабільність МФ, інкапсульованого у ГНТ в складі таблеток. Таблетки на основі галуазиту були попередньо опромінені світлом в УФ та видимому діапазонах. Концентрація МФ досліджувалась у модельних буферних розчинах після 24 годин процесу вивільнення при температурі 37°C

Не більше 5% АЛК та МФ руйнується під час тесту на фотостабільність таблеток із завантаженими АФІ, про що свідчать результати досліджень, проведені у всіх модельних розчинах з різним рН. Це свідчить про те, що багатошарові ГНТ діють як хороший захисний бар'єр, запобігаючи потраплянню шкідливого світла на молекули ЛЗ, про що свідчать фактори подібності (f_2) кінетики розчинення діючих АФІ.

Проведені дослідження фотостабільності АЛК та МФ показують, що галуазит демонструє високий захисний ефект даних компонентів від фотодеструкції на рівні 95% та 97% відповідно. Це підтверджується високим значенням фактору подібності (f_2), який свідчить про схожість кінетики вивільнення активних речовин в кінетиці вивільнення АФІ.

Результати дослідження стабільності АЛК з використанням різних методів тестувань довели гарні властивості галуазиту, як допоміжної речовини для захисту даного АФІ від деструкції.

RSD середнього значення результатів вивільнення складає менше 10% і свідчить, що результати є дійсними. З даних таблиці 5.1 для кожного середовища розчинення (буферний розчин з рН 1,2, 4,5 та 6,8) розраховано значення коефіцієнту подібності f_2 . Він знаходиться в межах від 76,5 до 86,3, що свідчить про подібність кінетики вивільнення і про те, що завантажені АФІ АЛК та МФ витримують випробування тесту на фотостабільність.

Таблиця 5.1 – Фактори подібності АЛК та МФ при різних рН

Компонент	рН	Фактор подібності (f_2), %
α -ліпоева кислота	1,2	76,5
	4,5	86,0
	6,8	85,2
моксифлоксацин гідрохлорид	1,2	86,3
	4,5	83,1
	6,8	78,4

Аналогічні результати отримані авторами [97] при дослідженні кінетики вивільнення ніфедіпіну з ГНТ у складі таблеток. Цей процес для ніфедіпіну був близьким до кінетики нульового порядку протягом 20 годин, тобто кількість вивільненої речовини була прямо пропорційною часу. Авторами зазначалося і підвищення фотостабільності утримуваного в нанотрубках ніфедіпіну.

Дослідження вивільнення ЛЗ проводили при рН 1,2 та 6,8, що дозволило імітувати умови вивільнення у шлунковому та кишковому середовищах. Як і у нашому випадку, вивільнення ніфедіпіну з порошкоподібних ГНТ відбувається у дві фази: спочатку спостерігається інтенсивне вивільнення, яке поступово переходить у повільний та тривалий процес вивільнення через просвіти трубок. При рН 1,2 до 100% препарату вивільняється протягом перших двох годин. Вивільнення ніфедіпіну з галуазиту при рН 6,8 відбувається згідно з твердженнями

авторів [103] кінетикою нульового порядку до 18 годин з подальшим уповільненим вивільненням до 24 годин, рівень вивільнення з галуазиту складає близько 80%. Зміна кінетики вивільнення при лужному рН пов'язана зі зміною розчинності ніфедипіну, яка виявилася навпаки вищою при кислому рН, ніж при лужному.

У власних дослідженнях показано, що кінетика пролонгованого вивільнення АФІ АЛК та МФ має інші особливості кінетики вивільнення з ГНТ.

На відміну від ніфедипіну, який краще розчиняється в кислому середовищі, отримані нами дані свідчать, що вивільнення АЛК та МФ покращується зі збільшенням рН від 1,2 до 6,8. Тобто, чим більш лужне середовище, тим розчинність досліджуваних нами АФІ вище.

Висновки до розділу 5

Таким чином, галуазит може виконувати комплексну задачу. З одного боку, він виступає як ефективний наноносій для пролонгованого вивільнення АФІ, забезпечуючи контрольований темп розчинення в умовах різного рН. Завдяки своїй наноструктурі та можливості утримувати АФІ всередині нанотрубок, галуазит сприяє повільному і стабільному вивільненню, що дозволяє досягти бажаного терапевтичного ефекту протягом тривалого часу. Це особливо важливо для забезпечення пролонгованого впливу ЛЗ та уникнення частих прийомів дозування.

З іншого боку, галуазит виконує захисну функцію, підвищуючи фотостабільність світлочутливих АФІ, таких як АЛК та МФ. ГНТ створюють бар'єр, що обмежує доступ світла до молекул АФІ, знижуючи їхню деградацію під дією УФ випромінювання. Це дозволяє зберегти активність і стабільність АФІ у світлочутливих лікарських формах, що особливо важливо для забезпечення їх довготривалого зберігання та ефективності.

Таким чином, галуазит не тільки покращує контроль за вивільненням АФІ, але й сприяє їх захисту від зовнішніх факторів, що робить його багатообіцяючою допоміжною речовиною в розробці інноваційних фармацевтичних форм.

Вивільнення АЛК та МФ у нативному (неінкапсульованому) стані з таблеток показало традиційну кінетику в різних середовищах:

1. *Кисле середовище (pH 1,2):* рівень вивільнення АЛК досягає 70-80% концентрації за 30 хвилин, а МФ – 80-90% за 15-20 хвилин. Обидва АФІ досягають плато за 60 хвилин, що свідчить про високу розчинність у кислих умовах.
2. *Помірнокисле середовище (pH 4,5):* рівень вивільнення АЛК та МФ досягають 80-100% за 15-30 хвилин. МФ стабілізується на 100%, що вказує на добру розчинність у таких умовах.
3. *Нейтральне середовище (pH 6,8):* рівень вивільнення МФ досягає 80-90% концентрації за 20 хвилин, АЛК – 60-70% за цей же період. Через 60 хвилин обидва АФІ досягають 100% вивільнення.

Інкапсульовані форми АФІ у складі таблеток продемонстрували пролонговану кінетику вивільнення:

- *Кисле середовище:* за 24 години з нанотрубок вивільняється 60% АЛК та 40% МФ.
- *Помірнокисле та нейтральне середовище:* максимальне вивільнення відбувається за перші 8-12 годин; АЛК – до 80%, МФ – до 60% при pH 4,5 та до 80% при pH 6,8 за 24 години.

Тести на фотостабільність АФІ у складі таблетованих форм показали, що інкапсуляція знижує фотодеструкцію АЛК та МФ до 5%. Значення фактора подібності (f_2) для АЛК та МФ коливається в межах 76,5-86,3%, що підтверджує стійкість до фотодеструкції та схожість кінетики вивільнення у різних середовищах.

Результати експериментальних досліджень даного розділу представлено в наступних публікаціях.

Статті:

1. **Мельник А., Чигиринець О.** Дослідження галуазиту як наноносія для фотозахисту активних фармацевтичних інгредієнтів у складі таблеток // *Вісник Хмельницького національного університету*. Серія: Технічні науки. Том 341 № 5 (2024): С.485-489. <https://doi.org/10.31891/2307-5732-2024-341-5-70>. Фахове

видання, Україна. ISSN 2307-5732. *Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень, обговорення отриманих результатів, оформлення результатів та написання статті.*

Тези доповідей:

2. **Мельник А.С.,** Чигиринець О.Е. Дослідження кінетики вивільнення інкапсульованих α -ліпоєвої кислоти та моксифлоксацин гідрохлориду. *Науково-практичні розробки молодих учених в хімічній, харчовій та парфумерно-косметичній галузях промисловості: Матеріали X Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених і студентів.* – Хмельницький, ХНТУ, 2023. – 124 с. *Особистий внесок здобувача – проведення експериментальних досліджень, обробка одержаних результатів, написання і подання тез.*

3. **Melnyk A. S.,** Chyhyrynets O. E. Study of the kinetics of release of the encapsulated α -lipoic acid. *Збірка тез доповідей Міжнародна конференція з хімії, хімічної технології та екології, присвяченій 125-річчю КПІ ім. Ігоря Сікорського (26-29 вересня 2023 р., м. Київ) – 346 с. Особистий внесок здобувача – проведення експериментальних досліджень, обробка одержаних результатів, написання і подання тез.*

4. **Мельник А.С.,** Чигиринець О.Е. Дослідження кінетики вивільнення інкапсульованого моксифлоксацин гідрохлориду з нанотрубок галуазиту. *Стан і перспективи розвитку хімічної, харчової та парфумерно-косметичної галузей промисловості: Матеріали VI Всеукраїнської науково-практичної конференції.* – Хмельницький, ХНТУ, 2024. – 214 с. *Особистий внесок здобувача – проведення експериментальних досліджень, обробка одержаних результатів, написання і подання тез.*

5. **Melnyk A.S.,** Chyhyrynets O.E. Development of the release kinetics of moxifloxacin hydrochloride from encapsulated halloysite nanotubes. *Науково-практичні розробки молодих учених в хімічній, харчовій та парфумерно-косметичній галузях промисловості: Матеріали XI Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених і здобувачів освіти.* –Хмельницький,

ХНТУ, 2024. – 193 с. *Особистий внесок здобувача – проведення експериментальних досліджень, обробка одержаних результатів, написання і подання тез.*

ВИСНОВКИ

1. Проведені дослідження у розчиннику показали, що інкапсуляція АЛК та МФ в ГНТ суттєво підвищує їх стабільність до УФ світла. У вільному нативному стані в розчиннику після 24 годин опромінення АЛК втрачала 54,2% від початкової концентрації, тоді як у складі галуазиту в недеградованому стані залишилося 84,4%. МФ у вільному стані демонстрував зниження ефективної концентрації на 15,3%, тоді як у складі ГНТ збереглося 98,1%.

2. Тестування фотостабільності опроміненням в УФ/видимому діапазонах АЛК та МФ підтвердило ефективність ГНТ як захисного матеріалу від фотодеструкції. Інкапсуляція АЛК забезпечила збереження 98,5% активної речовини після 24 годин освітлення, тоді як у вільному стані цей показник складав 82%. Аналогічно, стабільність МФ у складі нанокompозиту досягала 99,9%, на противагу в нативній формі, коли залишилося недеградованим лише 89%.

3. Дослідження термостабільності показало, що після стрес-тестування при температурі 60°C протягом 24 годин АЛК у вільному стані зберегла 65,7% початкової маси, а МФ — 85,8%. Обидва інгредієнти, інкапсульовані у галуазит, демонстрували практично повну стабільність із показниками збереження майже 100%.

4. Вивчення фізико-механічних властивостей таблеток показало, що таблетки з галуазитом відповідають фармацевтичним стандартам із показниками твердості до 90 Н, міцності на розлам до 120 Н та ВРІ на рівні $0,13 \pm 0,05$. Час розпадання таблеток складав $15 \pm 0,5$ хвилин, що є прийнятним для фармацевтичного застосування.

5. Вивчення кінетики вивільнення АФІ з таблеток та з інкапсульованим АФІ/ГНТ встановило, що інкапсуляція АЛК та МФ в ГНТ забезпечує контрольоване вивільнення цих речовин. При рН середовища 4,5 рівень вивільнення МФ складав від 58,2% до 75,2%, а для АЛК — від 75,3% до 79,8%. Зі збільшенням рН до 6,8 рівень вивільнення АЛК досягав майже 80%, тоді як для МФ — 60%.

6. Дослідження фотостабільності АФІ/ГНТ у таблетованих формах показало, що процес інкапсуляції значно зменшує фотодеструкцію АЛК та МФ, обмежуючи її до 5%. Розрахунок фактору подібності (f_2) для АЛК та МФ в межах 76,5–86,3% свідчить про покращену стійкість до впливу світла та подібний характер вивільнення речовин у різних умовах.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Shamsul Huda, Md Aftab Alam, Pramod Kumar Sharma. Smart nanocarriers-based drug delivery for cancer therapy: An innovative and developing strategy. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* Volume 60, December 2020, 102018. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.102018>
2. Umme Ruman, Sharida Fakurazi, Mas Jaffri Masarudin & Mohd Zobir Hussein (2020) Nanocarrier-Based Therapeutics and Theranostics Drug Delivery Systems for Next Generation of Liver Cancer Nanodrug Modalities, *International Journal of Nanomedicine*, 15:, 1437-1456, DOI: 10.2147/IJN.S236927
3. Chandrakala, V., Aruna, V. & Angajala, G. Review on metal nanoparticles as nanocarriers: current challenges and perspectives in drug delivery systems. *emergent mater.* 5, 1593–1615 (2022). <https://doi.org/10.1007/s42247-021-00335-x>
4. M.Carment Martínez-Ballesta , Ángel Gil-Izquierdo , Cristina García-Viguera and Raúl Domínguez-Perles. Nanoparticles and Controlled Delivery for Bioactive Compounds: Outlining Challenges for New “Smart-Foods” for Health. *Foods* 2018, 7, 72; doi:10.3390/foods7050072.
5. Joanne Csete , Richard Elliott. Consumer protection in drug policy: The human rights case for safe supply as an element of harm reduction. *International Journal of Drug Policy*. Volume 91, May 2021, 102976. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2020.102976>
6. Monica Fadanelli, David H. Cloud, Umedjon Ibragimov, April M. Ballard, Nadya Prood, April M. Young, Hannah L.F. Cooper. People, places, and stigma: A qualitative study exploring the overdose risk environment in rural Kentucky. *International Journal of Drug Policy*. Volume 85, November 2020, 102588. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2019.11.001>
7. Chu, J.N., Traverso, G. Foundations of gastrointestinal-based drug delivery and future developments. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 19, 219–238 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00539-w>

8. Zhang, R.X.; Dong, K.; Wang, Z.; Miao, R.; Lu, W.; Wu, X.Y. Nanoparticulate Drug Delivery Strategies to Address Intestinal Cytochrome P450 CYP3A4 Metabolism towards Personalized Medicine. *Pharmaceutics* 2021, 13, 1261. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13081261>
9. Barenholz, Y. Doxil® — The first FDA-approved nano-drug: Lessons learned. *Journal of Controlled Release*, 160(2), 117-134 (2012). <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.03.020>
10. Torchilin, V.P. Micellar nanocarriers: Pharmaceutical perspectives. *Pharmaceutical Research*, 24, 1–16 (2007). <https://doi.org/10.1007/s11095-006-9132-0>
11. Mignani, S., Rodrigues, J., Tomas, H., et al. Dendrimers in combination with natural products and analogs as anti-cancer agents. *Chemical Reviews*, 118(2), 1142–1232 (2018). <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00599>
12. Giri, T.K., Chakraborty, S., Ghosh, B., & Biswas, S. Polymeric pH-sensitive systems for colon-targeted drug delivery: Developments and present status. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 11(6), 2493–2505 (2020). [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.11\(6\).2493-2505](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.11(6).2493-2505)
13. McBain, S.C., Yiu, H.H.P., & Dobson, J. Magnetic nanoparticles for gene and drug delivery. *International Journal of Nanomedicine*, 3(2), 169–180 (2008). <https://doi.org/10.2147/IJN.S2773>
14. Noor Akram, Muhammad Afzaal, Farhan Saeed, Yasir Abbas Shah, Zargham Faisal, Aasma Asghar, Huda Ateeq, Gulzar Ahmad Nayik, Sajad H. Wani, Muzzamal Hussain, Mohd Asif Shah & Amin Mousavi Khaneghah. (2023) Liposomes: a promising delivery system for active ingredients in food and nutrition. *International Journal of Food Properties* 26:1, pages 2476-2492.
15. Samuel Herianto, Boopathi Subramani, Bo-Ruei Chen & Chien-Sheng Chen. (2022) Recent advances in liposome development for studying protein-lipid interactions. *Critical Reviews in Biotechnology* 0:0, pages 1-14.
16. Lombardo, D.; Kiselev, M.A. Methods of Liposomes Preparation: Formation and Control Factors of Versatile Nanocarriers for Biomedical and Nanomedicine

Application. Pharmaceutics 2022, 14, 543.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14030543>

17. Jin-Seok Kim. Liposomal drug delivery system. Journal of Pharmaceutical Investigation. 2016. doi 10.1007/s40005-016-0260-1

18. Liu, P.; Chen, G.; Zhang, J. A Review of Liposomes as a Drug Delivery System: Current Status of Approved Products, Regulatory Environments, and Future Perspectives. *Molecules* 2022, 27, 1372. <https://doi.org/10.3390/molecules27041372>

19. Mehran Alavi, Naser Karimi, Mohsen Safaei. Application of Various Types of Liposomes in Drug Delivery Systems. *Adv Pharm Bull*, 2017, 7(1), 3-9. doi: 10.15171/apb.2017.002.

20. Mohammed A.S. Abourehab, Mohammad Javed Ansari, Anshul Singh, Ahmed Hassan, Mohamed A. Abdelgawad, Prachi Shrivastav, Bassam M. Abualsoud, Larissa Souza Amaral and Sheersha Pramanik. Cubosomes as an emerging platform for drug delivery: a review of the state of the art. *Journal of Materials Chemistry B*. Issue 15, 2022. <https://doi.org/10.1039/D2TB00031H>

21. Sungmin Ha, Yunju La, Kyoung Taek Kim. Polymer Cubosomes: Infinite Cubic Mazes and Possibilities. *Acc. Chem. Res.* 2020, 53, 3, 620–631. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.9b00563>

22. Anan Yaghmur, Huiling Mu. Recent advances in drug delivery applications of cubosomes, hexosomes, and solid lipid nanoparticles. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. Volume 11, Issue 4, April 2021, Pages 871-885. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.02.013>

23. Chaudhary, K., & Sharma, D. (2021). Cubosomes: A Potential Drug Delivery System. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development*, 9(5), 93–101. <https://doi.org/10.22270/ajprd.v9i5.981>

24. Xin Pan, Ke Ha, Xinsheng Peng, Zhiwen Yang, Lingzhen Qin, Chune Zhu, Xintian Huang, Xuan Shi, Linghui Dian, Ming Lu and Chuanbin Wu Nanostructured Cubosomes as Advanced Drug Delivery System. *Current Pharmaceutical Design*, 2013, 19, 6290-6297.

25. Hanna M. G. Barriga, Margaret N. Holme, and Molly M. Stevens Angew Cubosomes: The Next Generation of Smart Lipid Nanoparticles? Chem. Int. Ed. 2018, 57, 2–23.
26. Shrikant Rajaram Divekar and Dr. Vaibhav R. Vaidya. Cubosomes – an advanced drug delivery system – a review. . World Journal of Pharmaceutical Research.2019. Volume 8, Issue 12, 1570-1581. DOI: 10.20959/wjpr201912-16197
27. Wang, J., Li, B., Qiu, L. et al. Dendrimer-based drug delivery systems: history, challenges, and latest developments. J Biol Eng 16, 18 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13036-022-00298-5>
28. Shreyas Mukherjee, Samrat Mukherjee, Mohammed A.S. Abourehab, Amirhossein Sahebkar , Prashant Kesharwani. Exploring dendrimer-based drug delivery systems and their potential applications in cancer immunotherapy. European Polymer Journal. Volume 177, 15 August 2022, 111471. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2022.111471>
29. Nikzamir, M., Hanifehpour, Y., Akbarzadeh, A. et al. Applications of Dendrimers in Nanomedicine and Drug Delivery: A Review. J Inorg Organomet Polym 31, 2246–2261 (2021). <https://doi.org/10.1007/s10904-021-01925-2>
30. Vruti Patel, Chitra Rajani, Debleena Paul, Pooja Borisa, Kuldeep Rajpoot, Susanne R. Youngren-Ortiz, Rakesh K. Tekade. Chapter 8 - Dendrimers as novel drug-delivery system and its applications. Drug Delivery Systems Advances in Pharmaceutical Product Development and Research. 2020, Pages 333-392 <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814487-9.00008-9>
31. Atul P. Sherje, Mrunal Jadhav, Bhushan R. Dravyakar, Darshana Kadam. Dendrimers: A versatile nanocarrier for drug delivery and targeting. International Journal of Pharmaceutics. 548 (2018) 707–720.
32. Ardhendu Kumar Mandal. Dendrimers in targeted drug delivery applications: a review of diseases and cancer. International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials.2020. <https://doi.org/10.1080/00914037.2020.1713780>

33. Haley, R.M., Gottardi, R., Langer, R. et al. Cyclodextrins in drug delivery: applications in gene and combination therapy. *Drug Deliv. and Transl. Res.* 10, 661–677 (2020). <https://doi.org/10.1007/s13346-020-00724-5>
34. Kim, DH., Lee, SE., Pyo, YC. et al. Solubility enhancement and application of cyclodextrins in local drug delivery. *J. Pharm. Investig.* 50, 17–27 (2020). <https://doi.org/10.1007/s40005-019-00434-2>
35. Kost, B.; Brzeziński, M.; Socka, M.; Baśko, M.; Biela, T. Biocompatible Polymers Combined with Cyclodextrins: Fascinating Materials for Drug Delivery Applications. *Molecules* 2020, 25, 3404. <https://doi.org/10.3390/molecules25153404>
36. Real, D.A.; Bolaños, K.; Priotti, J.; Yutronic, N.; Kogan, M.J.; Sierpe, R.; Donoso-González, O. Cyclodextrin-Modified Nanomaterials for Drug Delivery: Classification and Advances in Controlled Release and Bioavailability. *Pharmaceutics* 2021, 13, 2131. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13122131>
37. P. Mura, Advantages of the combined use of cyclodextrins and nanocarriers in drug delivery: a review, *International Journal of Pharmaceutics* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119181>
38. Shelley H, Babu RJ. Role of Cyclodextrins in Nanoparticle Based Drug Delivery Systems, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (2018), doi: 10.1016/j.xphs.2018.03.021
39. Parashar, M., Shukla, V.K. & Singh, R. Metal oxides nanoparticles via sol–gel method: a review on synthesis, characterization and applications. *J Mater Sci: Mater Electron* **31**, 3729–3749 (2020). <https://doi.org/10.1007/s10854-020-02994-8>.
40. Congreve, R.C., Quezada, C.P., Kokkarachedu, V. (2024). Aluminum Oxide Nanoparticles: Properties and Applications Overview. In: Kokkarachedu, V., Sadiku, R. (eds) *Nanoparticles in Modern Antimicrobial and Antiviral Applications. Nanotechnology in the Life Sciences*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-031-50093-0_12.
41. Gupta, N., Gupta, S.M. & Sharma, S.K. Carbon nanotubes: synthesis, properties and engineering applications. *Carbon Lett.* **29**, 419–447 (2019). <https://doi.org/10.1007/s42823-019-00068-2>.

42. Rajan, A., Sahu, N.K. Review on magnetic nanoparticle-mediated hyperthermia for cancer therapy. *J Nanopart Res* **22**, 319 (2020). <https://doi.org/10.1007/s11051-020-05045-9>.
43. Singh, R., Bhateria, R. Core–shell nanostructures: a simplest two-component system with enhanced properties and multiple applications. *Environ Geochem Health* **43**, 2459–2482 (2021). <https://doi.org/10.1007/s10653-020-00766-1>.
44. Yuan, P. "Thermal-treatment-induced deformations and modifications of halloysite." *Developments in Clay Science*. Vol. 7. Elsevier. 2016. 137-166.
45. Yuan, Peng, et al. "From platy kaolinite to aluminosilicate nanoroll via one-step delamination of kaolinite: effect of the temperature of intercalation." *Applied Clay Science* 83 (2013): 68-76.
46. Sen, P., Bhattacharya, P., Mukherjee, G., Thapliyal, D., Arya, R.K. (2024). The Role of Halloysite and Montmorillonite as Nanofillers and Catalyst Supports in Heterogeneous Catalytic Reactions. In: Mallakpour, S., Hussain, C.M. (eds) *Handbook of Nanofillers*. Springer, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-99-3516-1_97-1
47. Liu, M., et al. "Recent advances in halloysite research." *Prog. Polym. Sci* 39 (2014): 14981514.
48. Massaro, Marina, Renato Noto, and Serena Riela. "Past, present and future perspectives on halloysite clay minerals." *Molecules* 25.20 (2020): 4863.
49. Satish, Swathi, Maithri Tharmavaram, and Deepak Rawtani. "Halloysite nanotubes as a nature's boon for biomedical applications." *Nanobiomedicine* 6 (2019): 1849543519863625.
50. Du, Mingliang, Baochun Guo, and Demin Jia. "Newly emerging applications of halloysite nanotubes: a review." *Polymer International* 59.5 (2010): 574-582.
51. Guimaraes, Luciana, et al. "Structural, electronic, and mechanical properties of singlewalled halloysite nanotube models." *The Journal of Physical Chemistry C* 114.26 (2010): 1135811363.
52. Brindley, G. W., and J. Goodyear. "X-ray studies of halloysite and metahalloysite. 2. the transition of halloysite to metahalloysite in relation to relative

humidity." *American mineralogist*. Vol. 34. No. 3-4. 1015 Eighteenth st, NW SUITE 601, Washington, DC 20036: Mineralogical Soc Amer, 1949.

53. Ismail, H., S. Z. Salleh, and Z. Ahmad. "Properties of halloysite nanotubes-filled natural rubber prepared using different mixing methods." *Materials & Design* 50 (2013): 790-797.

54. Li, Cuiping, et al. "A general synthesis approach toward halloysite-based composite nanotube." *Journal of applied polymer science* 112.5 (2009): 2647-2655.

55. Pasbakhsh, Pooria, G. Jock Churchman, and John L. Keeling. "Characterisation of properties of various halloysites relevant to their use as nanotubes and microfibre fillers." *Applied Clay Science* 74 (2013): 47-57.

56. Fu, L., Fan, D., Zhang, J., Ouyang, P., Fan, J., & Yang, H. (2024). Microstructure and properties of halloysite nanotubes and modification methods: A comprehensive review. *Applied Clay Science*, 253, 107348. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2024.107348>

57. MacKinnon, Ian, and Balbir Singh. "Experimental transformation of kaolinite to halloysite." *Clays and Clay Minerals* 44.6 (1996): 825-834.

58. Antill, Sarah J. "Halloysite: a low-cost alternative." *Australian Journal of Chemistry* 56.7 (2003): 723-724.

59. Joo Y, Jeon Y, Lee SU, Sim JH, Ryu J, Lee S, Lee H, Sohn D. Aggregation and stabilization of carboxylic acid functionalized halloysite nanotubes (HNT-COOH). *J PhysChem C*2012;116:18230-5.

60. Bates, Thomas F., Fred A. Hildebrand, and Ada Swineford. "Morphology and structure of endellite and halloysite." *American Mineralogist: Journal of Earth and Planetary Materials* 35.78 (1950): 463-484.

61. Ouyang, Jing, et al. "High morphological stability and structural transition of halloysite (Hunan, China) in heat treatment." *Applied clay science* 101 (2014): 16-22.

62. White, Rachel D., Dmitry V. Bavykin, and Frank C. Walsh. "The stability of halloysite nanotubes in acidic and alkaline aqueous suspensions." *Nanotechnology* 23.6 (2012): 065705.

63. Mobaraki, M.; Karnik, S.; Li, Y.; Mills, D.K. Therapeutic Applications of Halloysite. *Appl. Sci.* 2022, 12, 87. <https://doi.org/10.3390/app12010087>
64. Tan, C.; Zheng, J.; Feng, Y.; Liu, M. Cell Membrane-Coated Halloysite Nanotubes for Target-Specific Nanocarrier for Cancer Phototherapy. *Molecules* 2021, 26, 4483. <https://doi.org/10.3390/molecules26154483>
65. Luo, Y.; Humayun, A.; Murray, T.A.; Kemp, B.S.; McFarland, A.; Liu, X.; Mills, D.K. Cellular Analysis and Chemotherapeutic Potential of a Bi-Functionalized Halloysite Nanotube. *Pharmaceutics* 2020, 12, 962. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12100962>
66. Malakinezhad, H., Kalae, M., Abdouss, M. et al. Fabrication and Characterization of Biodegradable pH-Responsive Halloysite Poly(lactic-co-glycolic acid) Micro-sphere for Controlled Released of Phenytoin Sodium. *J Inorg Organomet Polym* 30, 722–730 (2020). <https://doi.org/10.1007/s10904-019-01263-4>
67. Lisuzzo, L.; Cavallaro, G.; Milioto, S.; Lazzara, G. Halloysite Nanotubes Coated by Chitosan for the Controlled Release of Khellin. *Polymers* 2020, 12, 1766. <https://doi.org/10.3390/polym12081766>
68. Biddeci G, Spinelli G, Colomba P, Di Blasi F. Nanomaterials: A Review about Halloysite Nanotubes, Properties, and Application in the Biological Field. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022; 23(19):11518. <https://doi.org/10.3390/ijms231911518>
69. Biddeci G, Spinelli G, Colomba P, Di Blasi F. Nanomaterials: A Review about Halloysite Nanotubes, Properties, and Application in the Biological Field. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022; 23(19):11518. <https://doi.org/10.3390/ijms231911518>
70. Stodolak-Zych E, Rapacz-Kmita A, Gajek M, Różycka A, Dudek M, Kluska S. Functionalized Halloysite Nanotubes as Potential Drug Carriers. *Journal of Functional Biomaterials.* 2023; 14(3):167. <https://doi.org/10.3390/jfb14030167>
71. Ahmad, M., & Alzahrani, A. (2020). Photostability and photoprotection of pharmaceutical products: Approaches and challenges. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 205, 111852. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2020.111852>

72. Chen, X., Zhang, Y., & Shen, X. (2021). Photostabilization of active pharmaceutical ingredients using cyclodextrins and their derivatives. *International Journal of Pharmaceutics*, 600, 120493. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120493>
73. Fu, L., Fan, D., Zhang, J., Ouyang, P., Fan, J., & Yang, H. (2024). Microstructure and properties of halloysite nanotubes and modification methods: A comprehensive review. *Applied Clay Science*, 253, 107348. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2024.107348>
74. Karunakaran, C., Dhanalakshmi, R., & Gomathisankar, P. (2016). Photocatalytic degradation and photostability of pharmaceutical drugs. *Environmental Science and Pollution Research*, 23(23), 23985–24001. <https://doi.org/10.1007/s11356-016-7192-4>
75. Moldovan, C., Mirel, S., & Tomuță, I. (2021). Photostability of pharmaceutical drugs: A review on its significance in pharmaceutical stability studies. *Pharmaceutics*, 14(6), 530. <https://doi.org/10.3390/ph14060530>
76. Ribeiro, T., Pinto, C., Fernandes, A. C., & Cunha, Â. (2023). Role of nanotechnology in photoprotection: Applications in pharmaceutical products. *Current Pharmaceutical Design*, 29(2), 170–186. <https://doi.org/10.2174/1381612829666221222122931>
77. Wang, W., & Hai, Y. (2018). Strategies for enhancing photostability of pharmaceutical compounds. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 8(6), 701–712. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2018.05.002>
78. Kryczyk-Poprawa, A., Kwiecień, A., & Opoka, W. (2020). Photostability of topical agents applied to the skin: A review. *Pharmaceutics*, 12(1), 10. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12010010>
79. Lee, DU., Park, HW. & Lee, SC. Comparing the stability of retinol in liposomes with cholesterol, β -sitosterol, and stigmasterol. *Food Sci Biotechnol* **30**, 389–394 (2021). <https://doi.org/10.1007/s10068-020-00871-y>
80. Dehghan Kelishady P, Saadat E, Ravar F, Akbari H, Dorkoosh F. Pluronic F127 polymeric micelles for co-delivery of paclitaxel and lapatinib against metastatic breast cancer: preparation, optimization and in vitro evaluation. *Pharmaceutical*

Development and Technology. 2015 Dec;20(8):1009-1017. DOI: 10.3109/10837450.2014.965323.

81. Tozoni, J. R., Marletta, A., Silva, R. A., Piovesan, E., de Oliveira, K. P., Dantas, N. O., Silva, A. C. A., Bonagamba, T. J., Campana, P. T., Fernandes, F. M. B., & Raposo, M. (2020). Effects of molecular aggregation on photostability of protoporphyrin-IX/halloysite nanotube composites. *Materials Chemistry and Physics*, 243, 122604. <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2019.122604>

82. Youshia, J., Gabal, Y.M., Mansour, M., Gad, H.A. (2023). Curcumin-Loaded Nanoparticles in Neurodegenerative Diseases. In: Rai, M., Feitosa, C.M. (eds) *Curcumin and Neurodegenerative Diseases*. Springer, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-99-7731-4_17

83. Zheng, P., Du, Y., Chang, P. R., & Ma, X. (2015). Amylose–halloysite–TiO₂ composites: Preparation, characterization, and photodegradation. *Applied Surface Science*, 329, 256–261. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2014.12.158>

84. Cavallaro G, Milioto S, Konnova S, Fakhrullina G, Akhatova F, Lazzara G, Fakhrullin R, Lvov Y. Halloysite/Keratin Nanocomposite for Human Hair Photoprotection Coating. *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2020 May;12(22):24348–24362. DOI: [10.1021/acsami.0c05252](https://doi.org/10.1021/acsami.0c05252).

85. Santos, A. C., Morais, F., Simões, A., Pereira, I., Sequeira, J. A. D., Pereira-Silva, M., Ribeiro, A. (2019). Nanotechnology for the development of new cosmetic formulations. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 16(4), 313–330. <https://doi.org/10.1080/17425247.2019.1585426>

86. Wang, L., Zhang, W., Su, Y., Liu, Z., & Du, C. (2021). Halloysite derived 1D mesoporous tubular g-C₃N₄: Synergy of template effect and associated carbon for boosting photocatalytic performance toward tetracycline removal. *Applied Clay Science*, 213, 106238. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2021.106238>

87. Zhou, T., Li, C., Jin, H., Lian, Y., & Han, W. (2017). Effective Adsorption/Reduction of Cr(VI) Oxyanion by Halloysite@Polyaniline Hybrid Nanotubes. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 9(7), 6030–6043. <https://doi.org/10.1021/acsami.6b14079>

88. C. Aguzzi, C. Viseras, P. Cerezo, I. Salcedo, R. Sánchez-Espejo, C. Valenzuela, Release kinetics of 5-aminosalicylic acid from halloysite, *Colloids Surf. B. Biointerf.* 105 (2013) 75 - 80. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2012.12.041>.
89. W. Wei, R. Minullina, E. Abdullayev, R. Fakhrullin, D. Mills, Y. Lvov, Enhanced efficiency of antiseptics with sustained release from clay nanotubes, *RCS Adv.* 4 (2014) 488 - 494. <https://doi.org/10.1039/C3RA45011B>.
90. D. Tan, P. Yuan, F. Annabi-Bergaya, H. Yu, D. Liu, H. Liu, H. He, Natural halloysite nanotubes as mesoporous carriers for the loading of ibuprofen, *Micropor. Mesopor. Mater.* 179 (2013) 89 - 98. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2013.05.007>.
91. H. Lun, J. Ouyang, H. Yang, Natural halloysite nanotubes modified as an aspirin carrier, *RSC* 4 (2014) 44197 - 44202. <https://doi.org/10.1039/C4RA09006C>.
92. G. Cavallaro, M. Caruso, S. Milioto, R. Fakhrullin, G. Lazzara, Keratin/Alginate Hybrid Hydrogels Filled with Halloysite Clay Nanotubes for Protective Treatment of Human Hair, *Inter. J. of Biol. Macromol.* 222 (2022) 228–238. <https://doi:10.1016/j.ijbiomac.2022.09.170>.
93. G. Cavallaro, S. Milioto, S. Konnova, G. Fakhrullina, F. Akhatova, G. Lazzara, R. Fakhrullin, Y. Lvov, Halloysite/Keratin Nanocomposite for Human Hair Photoprotection Coating, *ACS Appl. Mater. Interfaces* 12 (2020) 24348 – 24362. <https://doi:10.1021/acsami.0c05252>.
94. H. Kelly, P. Deasy, E. Ziaka, N. Claffey, Formulation and preliminary in vivo dog studies of a novel drug delivery system for the treatment of periodontitis, *Inter. J. of Pharm.* 274 (2004) 167 – 183. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2004.01.019>.
95. S. Levis, P. Deasy, Use of coated microtubular halloysite for the sustained release of diltiazem hydrochloride and propranolol hydrochloride, *Inter. J. of Pharm.* 253 (2003) 145 – 157. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(02\)00702-0](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(02)00702-0).
96. SHRIVASTAV, SONIKA, KAMAL SINGH RATHORE, and NEELKANT PRASAD. "Formulation and evaluation of dispersible tablets of flavonoid Pgal isolated from *Saraca Asoca* leaves." *Int J App Pharm* 15.4 (2023): 125-130. DOI: 10.22159/ijap.2023v15i4.47855.

97. R. Yendluri, D. Otto, M. De Villiers, V. Vinokurov, Y. Lvov, Application of Halloysite Clay Nanotubes as a Pharmaceutical Excipient, *Int. J. Pharm.* 521 (2017) 267 – 273. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.02.055>.
98. Баула, О. П., Салій, О. О., Бессарабов, В. І., & Герасимчук, А. М. (2021). Порівняльні дослідження кінетики розчинення лікарських засобів на основі клопідогрелю. *Фармацевтичний журнал*. Т. 76, № 1. DOI: 10.32352/0367-3057.1.21.03
99. Zhou, J., Li, M., Luo, L. *et al.* Photodegradation of Moxifloxacin Hydrochloride Solutions under Visible Light Irradiation: Identification of Products and the Effect of pH on their Formation. *AAPS PharmSciTech* 19, 1182–1190 (2018). <https://doi.org/10.1208/s12249-017-0929-4>
100. Bellini, C.; Mancin, F.; Papini, E.; Tavano, R. Nanotechnological Approaches to Enhance the Potential of α -Lipoic Acid for Application in the Clinic. *Antioxidants* 2024, 13, 706. <https://doi.org/10.3390/antiox13060706>
101. M. Hamzah, A. Beakawi, S. Omar, A review on the angle of repose of granular materials, *Powder Techn.* 330 (2018) 397 – 417. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2018.02.003>.
102. R. Manzar, S. Massey, L. Arshad, I. Waqar, Exploring the potential of natural polymers from plants as tablet binder and accessing their release profiles: A comparative analysis, *Pak. J. Pharm. Sci.* 36 (2023) 1663 - 1670. <https://doi.org/10.36721/PJPS.2023.36.5.SP.1663-1670.1>.
103. J. Al-Mousawy, Z. Al-Hussainy, M. Alaayedi, Formulation and Evaluation of Effervescent Granules of Ibuprofen, *Inter. J. of Appl. Pharm.* 6 (2019) 66 - 69. <https://doi.org/10.22159/ijap.2019v11i6.34912>.
104. V. Mazel, P. Tchoreloff, Indices for the brittleness of pharmaceutical tablets: A reassessment, *Inter. J. of Pharm.* 645 (2023) 123364. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.123364>.
105. J.K. Kruif, G. Ledergerber, C. Garofalo, E. Fasler-Kan, M. Kuentz, On prilled Nanotubes in-microgel oral systems for protein delivery, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 101 (2016) 90–102. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.01.014>.


ДОДАТОК А

Акт впровадження

ДОДАТОК А

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Голова методичної комісії
хіміко-технологічного факультету
КПІ ім. Ігоря Сікорського
Доцент, к.б.н

 Людмила ХРОКАЛО
«27» грудня 2024 р.

«ПОГОДЖЕНО»

Декан хіміко-технологічного факультету
КПІ ім. Ігоря Сікорського

Професор, д.т.н.



Ольга ЛІНІОЧЕВА

«28» січня 2024 р.

АКТ

впровадження у навчальний процес результатів дисертаційної роботи
Мельника Андрія Сергійовича

Ми, що нижче підписалися, комісія у складі: завідувач кафедри фізичної хімії д.т.н., доцент Воробйова В. І., заступник декана з навчально-методичної роботи, к.б.н., доцент Хрокало Л.А. професор, д.т.н. Чигиринець О.Е., склали акт про використання результатів експериментальних досліджень дисертаційної роботи Мельника Андрія Сергійовича на тему «Нанокомпозити на основі галуазитних нанотрубок для фотозахисту та пролонгованого вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів», а саме: результати використано при розробці нового розділу «Наносії на неорганічній основі. Металеві наносії» з дисципліни «Інноваційні хімічні технології органічних матеріалів. Частина 1. Функціональні матеріали та наносистеми» для студентів магістрів 1 курсу навчання освітньо-професійної програми «Хімічні технології синтезу та фізико-хімічні властивості органічних матеріалів» зі спеціальності 161 «Хімічні технології та інженерія» кафедри фізичної хімії КПІ ім. Ігоря Сікорського.

Завідувач кафедри фізичної хімії,
д.т.н., доцент



Вікторія ВОРОБЙОВА

професор кафедри фізичної хімії,
професор, д.т.н.



Олена ЧИГИРИНЕЦЬ

Секретар кафедри фізичної хімії
доцент, к.т.н., доцент



Тетяна ПИЛИПЕНКО

ДОДАТОК Б
Технологічна схема

