



Szegedi Tudományegyetem
Gyógyszerésztudományi Kar
Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézet

Ph.D. értekezés tézisei

**Titanát nanocső-hatóanyag kompozitok fizikai-kémiai
sajátságainak és tablettázhatóságának vizsgálata**

Sipos Barbara

gyógyszerész

Témavezetők:

iff. Dr. Regdon Géza PhD

és

Dr. Sovány Tamás PhD

**SZEGED
2019**

Szegedi Tudományegyetem
Gyógyszertudományok Doktori Iskola

Gyógyszertechnológia Program
Programvezető: *Dr. Csóka Ildikó PhD*, tanszékvezető egyetemi docens

Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézet
Témavezetők: ifj. *Dr. Regdon Géza PhD* és *Dr. Sovány Tamás PhD*

Sipos Barbara

Titanát nanocső-hatóanyag kompozitok fizikai-kémiai sajátságainak és tablettázhatóságának vizsgálata

Szigorlati bizottság:

Elnök: *Dr. Csóka Ildikó PhD*, Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézet

Tagok: *Dr. Gáspár Róbert PhD*, Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet

Dr. Vecsernyés Miklós PhD, Debreceni Tudományegyetem, Gyógyszertechnológiai Tanszék

Bíráló bizottság:

Elnök: *Prof. Dr. Hohmann Judit DSc*, akadémikus, Szegedi Tudományegyetem, Farmakognóziái Intézet

Opponensek: *Prof. Dr. Zelkó Romána DSc*, Semmelweis Egyetem, Egyetemi Gyógyszertár Gyógyszerügyi Szervezési Intézet

Dr. Bácskay Ildikó PhD, Debreceni Tudományegyetem, Gyógyszertechnológiai Tanszék

Tag: *Dr. Szakonyi Gerda PhD*, Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszeranalitikai Intézet

Dr. Zupkó István DSc, Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet

SZEGED
2019

1. BEVEZETÉS

A jelenleg elérhető hatóanyagok (API) feldolgozhatóságának, oldékonyságának és biohasznosulásának növelése a gyógyszeripar legnagyobb kihívásai közé tartozik. Ebből fakadóan az elmúlt években számos egészségügyi szakember figyelt fel a rendkívül gyorsan fejlődő nanotechnológia által nyújtott lehetőségekre. Ezen belül a különböző tudományos területeken (mint a fizika, a kémia és az elektronika) igazolt ígéretes tulajdonságaikért, a szerves és szervetlen nanocsövek is a figyelmük középpontjába kerültek. Hamar kiderült azonban, hogy a szigorú biztonságossági kritériumok jelentős gátat szabnak az egyes nanocső típusok orvosi alkalmazásának. Ennek ellenére a szervetlen nanocsövek néhány típusa, mint a titanát nanocsövek (TNT) is, alkalmasnak bizonyultak a terápiás használatra. Ennek köszönhetően számos kutatás foglalkozik a titanát nanocsövek gyógyászati alkalmazhatóságának vizsgálatával a diagnosztikától az aktív terápiás területekig. Figyelembe véve, hogy a titanát nanocső elnevezés fizikai-kémiai tulajdonságaikban rendkívül eltérő (különböző cső struktúra, hosszúság, hatóanyag hordozó kapacitás, stb.) termékeket foglal magába, a titanát nanocsövek gyógyászati alkalmazhatóságára irányuló vizsgálati témák téma kimeríthetetlen.

Gyógyszeripari szempontból, a biztonságossági kérdéseken túl a legjelentősebb kutatási területet a titanát nanocsövek nanonizált hatóanyag hordozó kapacitásának meghatározása jelenti, ide értve a titanát nanocsövek hatóanyaggal történő megtölthetőségére, a hatóanyag-titanát nanocső (API-TNT) kompozitokat stabilizáló kötési mechanizmusok feltárására, továbbá a kompozitok feldolgozhatóságára irányuló kutatásokat.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Jelen kutatómunka célja a hidrotermális szintézissel előállított titanát nanocsövek nanonizált hatóanyagok stabilizálásában és formulálásában betöltött potenciális gyógyszeripari jelentőségének meghatározása. Ezt a célt szem előtt tartva, a jelen kutatás tárgya az API-TNT

Rövidítések: API: hatóanyag, API-TNT: hatóanyag-titanát nanocső kompozit, ATN: atenolol, ATN+TNT: atenolol és titanát nanocső fizikai keveréke, ATNTi: atenolol- titanát nanocső kompozit, DiltHCl: diltiazem-hidroklorid, DiltHCl+TNT: diltiazem-hidroklorid és titanát nanocső fizikai keveréke, DiltTi: diltiazem-hidroklorid - titanát nanocső kompozit, DicNa: diklofenak-nátrium, DicNa+TNT: diklofenak-nátrium és titanát nanocső fizikai keveréke, DicTi: diklofenak-nátrium - titanát nanocső kompozit, DSC: differenciális pásztázó kalorimetria, FT-IR: Fourier-transzformációs infravörös spektroszkópia, HCT: hidroklorotiazid, HCT+TNT: hidroklorotiazid és titanát nanocső fizikai keveréke, HCTTi: hidroklorotiazid - titanát nanocső kompozit, MS: tömegspektroszkópia, SEM: pásztázó elektron mikroszkópia, TEM: transzmissziós elektron mikroszkópia, TGA: termogravimetria, TNT: titanát nanocső

kompozitok fizikai-kémiai tulajdonságainak részletes megismerése, valamint a kompozitképzés közvetlen préseléssel történő tablettázásban betöltött szerepének feltárása.

Kutató munkámhoz a következő célkitűzéseket fogalmaztam meg:

- API-TNT kompozitképzési módszer megfelelőségének meghatározása,
- API-TNT kompozitok belsejében jelentkező kölcsönhatások típusának és erősségének kimutatása,
- kompozitképzés hatásai a hatóanyag fizikai-kémiai tulajdonságaira,
- kompozitképzés hatásainak feltárása a közvetlen préseléssel végzett tablettázásra és az előállított tabletták sajátságaira,
- javaslattétel a titanát nanocsövek gyógyszeripari alkalmazhatóságára.

3. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

3.1. Anyagok

A kísérletes munkához a Biofarmáciai Osztályozási Rendszer (BCS) szerinti osztályok egy-egy hatóanyag képviselője került kiválasztásra. A diltiazem-hidroklóid (DiltHCl), diclofenak-nátrium (DicNa), atenolol (ATN) és hidroklorotiazid (HCT) hatóanyagokat sorban a Sanofi-Aventis Nyrt, Magyarország, az Egis Gyógyszergyár Nyrt, Magyarország, a TEVA Gyógyszergyár Nyrt, Magyarország és a Gedeon Richter Nyrt, Magyarország biztosították.

A hidrotermális szintézissel előállított titanát nanocsöveket a Szegedi Tudományegyetem Alkalmazott és Környezeti Kémia Tanszéke bocsátotta rendelkezésünkre.

Az 1:1 arányú diltiazem-hidroklóid-TNT (DiltTi), diclofenak-nátrium-TNT (DicTi), atenolol-TNT (ATNTi) és hidroklorotiazid-TNT (HCTTi) kompozitokat szintén a Szegedi Tudományegyetem Alkalmazott és Környezeti Kémia Tanszékén állították elő.

A tablettázás a következő segédanyagok alkalmazásával valósult meg: Avicel PH 112 (FMC Biopolymer Inc., USA), Tablettose 70 (Meggler Pharma GmbH, Németország), talkum (Ph.Eur., Molar Chemicals Ltd., Magyarország), magnézium-sztearát (Ph.Eur., Molar Chemicals Ltd., Magyarország).

3.2. Módszerek

Morfológia meghatározás: a hatóanyagok, titanát nanocsövek és API-TNT kompozitok morfológiájának vizsgálata HITACHI S-4700 (Hitachi, Tokyo, Japán) pásztázó elektronmikroszkóppal történt. A titanát nanocsöveket ezen felül FEI Tecnai G2 20 X-TWIN (FEI, Hillsboro, OR, USA) transzmissziós elektronmikroszkóppal is vizsgáltuk. A titanát

nanocsövek szemcseméretének meghatározása Image J 1.47t (National Institute of Health, Bethesda, MD, USA) szoftverrel valósult meg.

Szerkezetvizsgálat: API, TNT, API-TNT kompozitok és titanát nanocsövek hatóanyaggal alkotott 1:1 arányú fizikai keverékeinek termogravimetriás (TGA) és differenciális pásztázó kalometriás (DSC) analíziséhez Mettler Toledo TGA/DSC1 (Mettler-Toledo GmbH, Svájc) készüléket használtunk. Az eredmények kiértékelése STAR^e szoftverrel valósult meg. A tömegspektroszkópiai mérések a Mettler Toledo TGA/DSC1 készülékhez kapcsolt ThermoStarTM GSD 320 (Pfeiffer Vacuum GmbH, Asslar, Németország) kvadrupól tömegspektroszkóppal történtek. Az API, TNT és API-TNT kompozitok mintáinak Fourier-transzformációs infravörös (FT-IR) spektumait Thermo Nicolet Avatar 330 (Thermo Fisher Scientific Ltd., Waltham, MA, USA) spektrométerrel rögzítettük transzmissziós üzemmódban.

Fizikai sajátságok: az API, TNT és API-TNT kompozit minták felületi szabadenergiáját DataPhysics OCA 20 (DataPhysics Instruments GmbH, Filderstadt, Németország) optikai peremszög mérő készülékkel határoztuk meg. A hatóanyagok és API-TNT kompozitok folyási sajátságainak megismerésére szoftverrel összekapcsolt PTG-1 (PharmaTest Apparatebau AG, Németország) készüléket használtunk, míg tömörödésüket STAV 2003 Stampfvoluméterrel (Engelsmann AG., Németország) mértük. A töltött és tömörített halmazsűrűségének ismeretében kiszámoltuk a minták Hausner faktor és a Carr-index értékeit.

Közvetlen préselés segédanyagokkal: Állandó tömegű (300 mg) és hatóanyag tartalmú (50 mg) tablettákat gyártottunk erőmérővel és nyúlásmérővel felszerelt Korsch EK0 (E. Korsch Maschinenfabrik GmbH, Berlin, Németország) excenteres tablettázó géppel. 5,0; 7,5; 10,0; 12,5 és 15,0 kN préserőket használtunk minden tablettá összetétel esetében (1. táblázat) A kiindulási anyagokat Turbula keverővel (Willy A. Bachofen Maschinenfabrik, Svájc) homogenizáltuk.

1. táblázat API és API-TNT tabletták összetételei

<i>Anyagok</i>	<i>API tabletták (300 mg)</i>	<i>API-TNT tabletták (300 mg)</i>
API (DiltHCl/DicNa/ATN/HCT)	16,7 %	-
API-TNT kompozit (DiltTi/DicTi/ATNTi/HCTTi)	-	33,3 %
Avicel PH 112	50,0 %	39,5 %
Tablettose 70	29,3 %	23,2 %
Talkum	3,0 %	3,0 %
Magnézium-sztearát	1,0 %	1,0 %

Közvetlen préselés segédanyagok nélkül: titanát nanocsövek, hatóanyagok és API-TNT kompozitok préseléséhez egy erő-, és nyúlásmérővel felszerelt Lloyd 6000R egytengelyű prést (Ametek SAS Lloyd Inst, Elancourt, Franciaország) használtunk. A préselmények minden anyag esetében 50, 100, 150, 200 és 250 MPa nyomással készültek. Az erő és elmozdulás adatokat a berendezéshez kapcsolt számítógép gyűjtötte (R-Control software, Version 2.0, Lloys Inst LTD, Fareham, UK), amiket aztán Origin 7.5 szoftver (OriginLab Corporation, Northampton, MA, USA) segítségével értékeltünk ki az anyagok préselési ciklus folyamán felhasznált energia szintjeinek meghatározása végett. Az energia analízist kiterjesztettük és kiszámoltuk az R_i (R_1 , R_2 and R_3) értékeket, melyek az energia változásokat a présnyomás függvényében fejezik ki: mechanikai energia (MCW) átalakulása teoretikus energiává (ThCW) (R_1), ThCW átalakulása összenergiává (TCW) (R_2) és TCW átalakulása netto energiává (NCW) (R_3).

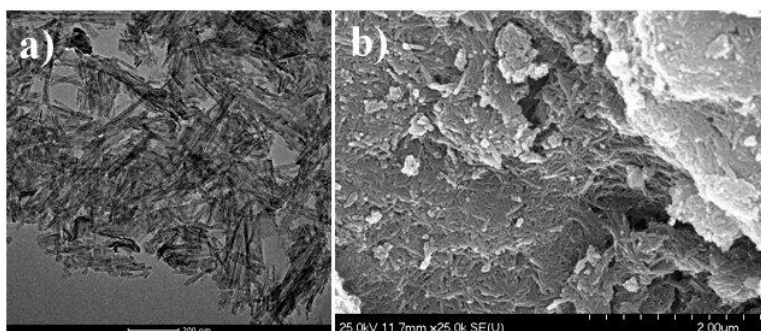
Poszt-formulációs módszerek: A porkeverékek (1. táblázat) préselhetőségét Kawakita and Walker modellekkel becsültük meg a matricauregből kilökött tabletták paraméterek felhasználásával. A segédanyagokkal préselt tabletták geometriáját Kraemer UTS-50 (Charles Ischi AG, Svájc) készülékkel mértük közvetlenül a préselést követően és egy héttel később. A segédanyag nélküli préselmények tömegét, magasságát és átmérőjét 24 órával a préselést követően sorban analitikai mérleggel, tolómércével és Lloyd 6000R egytengelyű préssel (Ametek SAS Lloyd Inst, Elancourt, Franciaország) határoztuk meg. A geometriai paramétereket a tömörödési arány számolásához is felhasználtuk. A segédanyagokkal préselt tabletták esetében a törési erőt Heberlein 2E/205 (HeberleinAG, Svájc) készülékkel mértük, míg a segédanyag nélküli préselmények esetében ehhez Lloyd 6000R egytengelyű prést (Ametek SAS Lloyd Inst, Elancourt, Franciaország) alkalmaztunk. A törési erőkből szakító szilárdságot is számoltunk. A segédanyagokkal préselt tabletták törési felületét Hitachi S4700 (Hitachi Ltd., Japán) pásztázó elektron mikroszkóppal vizsgáltuk. A segédanyagokkal préselt tabletták dezintegrációját Erweka ZT71 (Erweka GmbH, Németország) dezintegráló berendezéssel teszteltük. A segédanyagokkal préselt tabletták kioldódását pH=1,2 és pH=6,8 kioldóközegben, Erweka DT700 (Erweka GmbH, Heusenstamm, Németország) kioldó készülékkel mértük, keverőlapát alkalmazásával. Az eredmények kiértékeléséhez ThermoScientific GENESYS 10S UV-VIS spektrofotométert (Thermo Fisher Scientific Ltd., Waltham, MA, USA) használtunk.

4. EREDMÉNYEK

4.1. Anyagi sajátságok: hatóanyagok, titanát nanocsövek, API-TNT kompozitok

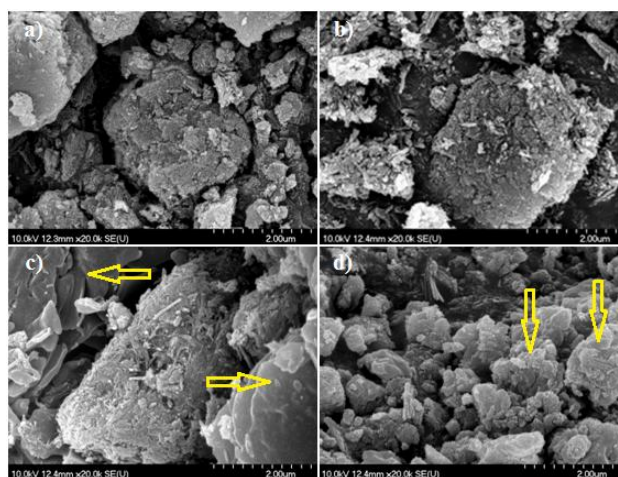
4.1.1. Morfológia

A TEM képek felhasználásával megbecsültük, hogy a titanát nanocsövek átlagos átmérője 7,01 nm (SD \pm 1,08 nm), míg hosszuk, amely nagymértékben a szintézis paraméterek függvénye, átlagosan 164,25 nm (SD \pm 50,38 nm). A SEM felvételeken jól látható, hogy a titanát nanocsövek aggregátumok formájában fordulnak elő (1. ábra).



1. ábra: Titanát nanocsövek TEM felvételei (a) és SEM felvételei (b)

A SEM felvételek (2. ábra) alapján kiderült, hogy a hatóanyag inkorporáció nem volt egységesen hatékony a négy API esetében.



2. ábra: SEM felvételek: DiltTi (a), DicTi (b), ATNTi (c) és HCTTi (d)

Amíg a DiltHCl és DicNa inkorporációja ideálisnak bizonyult és homogén kompozit terméket eredményezett, addig az ATN és HCT inkorporációja csak részben volt sikeres és jónéhány önálló API kristály maradt a végtermékben, ahogyan azt a 2. ábrán a sárga nyilak is jelzik. A felvételek alapján az ATNTi termék a kiindulási anyagok fizikai keverékének tűnik,

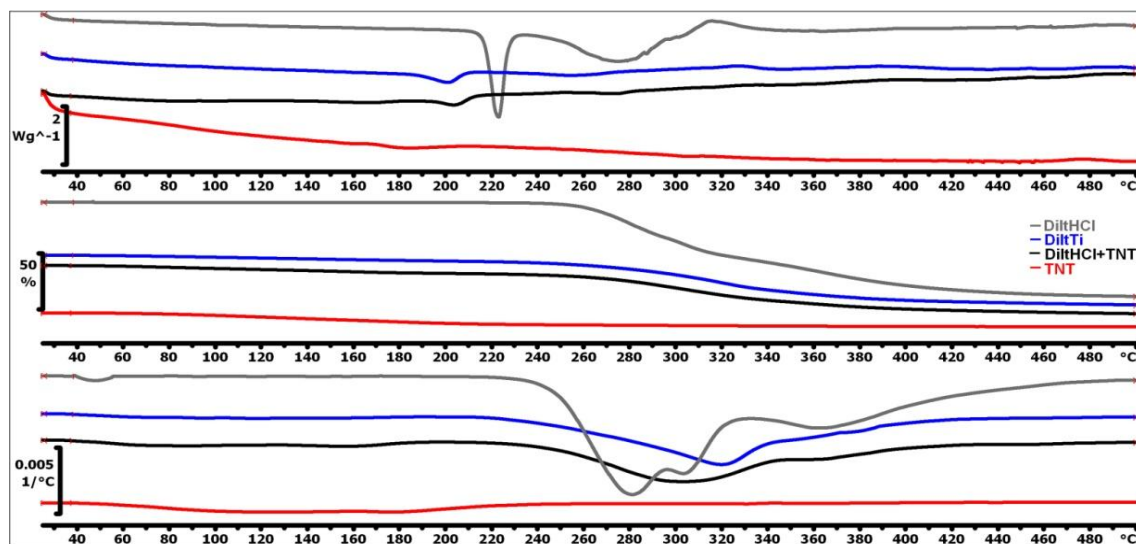
míg a HCTTi esetében a kompozit képződés reverz mechanizmusa fedezhető fel, ahol az API kristályok kb. 60%-át titanát nanocsövek borítják.

4.1.2. Felületi szabadenergia

A feltételezett hidrophil sajátságuknak megfelelően a titanát nanocsövek nagy felületi szabadenergiával rendelkeznek. Ez a tulajdonságuk visszaköszön az ATNTi és HCTTi termékek (sorban az ATN-hez és HCT-hez viszonyított) megnövekedett γ^{TOT} értékeiben. A növekedés az API kristályok TNT-vel való borítottságának tulajdonítható, mértéke pedig a felületi borítottság mértékére enged következtetni. A DiltTi és DicTi kompozitokat illetően a γ^{TOT} és a polaritás csökkenése volt megfigyelhető a tiszta hatóanyagokhoz (sorban DiltHCl, DicNa) képest. Ez az eredmény megerősíti a DiltHCl és a DicNa sikeres inkorporációját, valamint azt is, hogy a kompozitokban a hatóanyagok nem csak a nanocsövek belsejében helyezkednek el, hanem azok felületéhez kötődve is. A felületi kötődés hidrophil kölcsönhatásokra utal, melynek következményeként a felületen feldúsulnak a hidrofób molekula részek. A felületi szabadenergia csökkenésének mértéke a felületi kötések számával arányos.

4.1.3. Termikus sajátságok

A termoanalitikai mérések eredményei jól kirajzolódó tendenciákat mutatnak. A 3. ábra példaként szolgál ezek bemutatására.



3. ábra: DiltHCl, DiltTi, DiltHCl+TNT és TNT DSC, TG és DTG görbéi

A titanát nanocsövek hatására a hatóanyagok olvadási folyamata alacsonyabb hőmérsékletek felé tolódik a csökkent szemcseméret és/vagy a kompoziton belüli kölcsönhatások

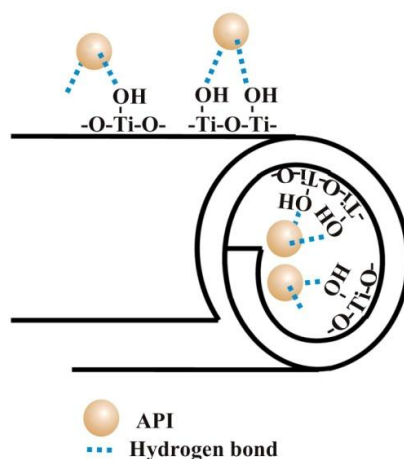
következtében. A csúcsok relatív entalpiájának csökkenése pedig arra utal, hogy a kompozitképzés által a rendszer energia minimumhoz közelít.

A kompozitok és a fizikai keverékek esetében is észlelhető megnyúlt bomlási folyamat valószínűleg a titanát nanocsövek felületén kialakuló kölcsönhatások eredménye. Ez a nyújtott bomlás a kompozitok esetében kifejezettebbnek bizonyult, ami egyrészt igazolja a kompozitok kölcsönhatásainak erősebb voltát, másrészt utal az API elhelyezkedésére, amelynek értelmében a felülethez kötött API azonnali-, míg a nanocsőbe zárt API késleltetett bomlását szenved.

A termoanalitikai mérések alapján a DicNa és a HCT hatóanyagok tökéletesen alkalmasak erős, stabil kompozit képzésre a titanát nanocsövekkel, míg a DiltHCl és az ATN erre kevésbé képesek.

4.1.4. FT-IR

Az FT-IR vizsgálatok igazolták a termoanalitikai méréseket, és további információkat szolgáltatottak az API-TNT kompozitok szerkezetéről. A mérések alapján megállapítottuk, hogy a kompozitokat stabilizáló kötések erősségét az határozza meg, hogy az inkorporált hatóanyag milyen erős hidrogén donor. A hatóanyag hidrogén akceptor csoportjai csak csekély szerepet játszanak a kötések kialakításában, ami a titanát nanocsövek felületét gazdagon borító-, gyenge hidrogén donor kapacitású OH csoportokkal magyarázható (4. ábra).



4. ábra: API-TNT kompozitok (DiltTi, DicTi, ATNTi, HCTTi) felépítése

4.1.5. Porreológia

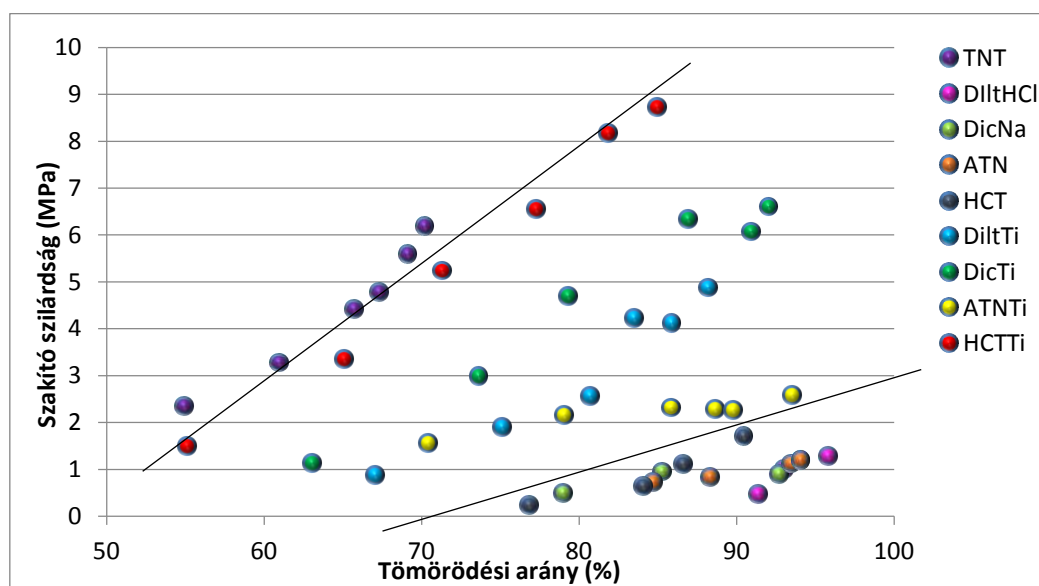
A porreológiai vizsgálatok kimutatták, hogy a titanát nanocsövek kifejezetten jó folyási sajátsággal rendelkeznek és ez pozitívan hat a nanocsövekbe inkorporált hatóanyagok folyási tulajdonságaira is; a DiltTi és DicTi sokkal jobb folyási eredményeket mutatott a kiindulási

hatóanyagoknál (sorban DiltHCl és DicNa), ugyanakkor az ATNTi és HCTTi kompozitoknál, amelyek egyedi API kristályokat is tartalmaznak, ez a javulás kisebb mértékű volt. A United States Pharmacopeia (USP) skálán a kompozitok folyási sajátságai a vonatkozó kiindulási anyagok folyási tulajdonságai között mozognak, amire magyarázat, hogy a hatóanyagok nem csak a nanocsövek belsejében helyezkednek el, hanem azok felületén is. A felületi borítottság és a folyási tulajdonságok javulása között fordított arányosság feltételezhető.

4.1.6. Kompresszibilitás és kompaktibilitás

Az 5. ábra átfogó képet ad a vizsgált anyagok tablettázhatóságáról.

A tiszta hatóanyagokat már kis préserőn is nagy (kb. 75–90 %) tömörödési arány jellemzi, ami alig növekszik a préserő emelésével. A nagy tömöríthetőség ellenére az API tabletták kis szakító szilárdságúak, ami a hatóanyagok gyenge kompaktibilitására utal. Ezzel ellentétben, a titanát nanocsövek kevésbé tömöríthetőek alacsony préserővel (tömörödési arány kb. 55 %), préselésük mégis nagy szakító szilárdságú tablettákat eredményez a teljes préserő skálán. A kompozit tabletták eredményei (5. ábra) az egyedi sajátságoktól eltekintve mind a tablettázhatóság javulásának tendenciáját mutatják.



5. ábra: 50, 100, 150, 200 és 250 MPa erővel préselt vizsgálati anyagok szakító szilárdsága a tömörödési arány függvényében

Általánosságban megállapítható, hogy a kompozitképzés nagymértékben növeli a préselt tabletták szakító szilárdságát, ezáltal szilárd, de ezzel egyidejűleg porózus tabletták állíthatóak elő, ami hasznos előnyt jelenthet a hatóanyag felszabadulásban.

Az eredmények alapján a DiltTi és DicTi tabletták (ahol a hatóanyagok megfelelően vannak inkorporálva a titanát nanocsövekbe) szakító szilárdsága sokkal nagyobb azonos tömörödés mellett, mint a DiltHCl és DicNa tablettáké. A DicNa/DicTi tablettázhatósága továbbá rendkívüli mértékben javult, a DicNa tablettáknál észlelt laminálódás ugyanis teljesen elmaradt a kompozitképzés hatására. Az ATNTi és HCTTi tabletták tulajdonságai a kiindulási anyagok sajátságainak egyedi ötvözeteként írhatók le. Az ATNTi esetében ez viszonylag rossz tablettá tulajdonságokat eredményezett, ami a termék fizikai keverék jellegével magyarázható. Ezzel ellentétben a HCT elégtelen inkorporációja rendkívül előnyös tablettá sajátságokat eredményezett. A HCTTi tabletták nem csak az összes kompozit tablettánál, de a tiszta titanát nanocsöveknél is előnyösebb tulajdonságokkal rendelkeznek, ami feltehetően a HCT és TNT közti reverz interakció pozitív összecsengésének és a kiindulási anyagok egyenkénti jó kompaktibilitásának köszönhető.

4.2. Porkeverékek: hatóanyagok, API-TNT kompozitok segédanyagokkal

4.2.1. Kompresszibilitás és kompaktibilitás

A Kawakita-Lüdde és Walker modellek segítségével meghatározott állandókat a 2. táblázat foglalja össze.

2. táblázat: Kawakita és Walker függvényekből számolt értékek

Tabletta	a	$1/b$	L	W
DiltHCl	0,68	8,03	7,9	11,59
DiltTi	0,62	18,63	5,93	16,49
DicNa	0,67	6,38	9,85	8,72
DicTi	0,68	13,53	6,64	14,73
ATN	0,64	5,94	13,56	4,04
ATNTi	0,65	17,61	8,47	9,43
HCT	0,61	14,32	12,89	7,01
HCTTi	0,68	6,04	17,76	2,49

Az a állandó értékei (2. táblázat), amelyek a szemcsék rendeződéséről adnak információt, nagyon hasonlóan alakultak a vizsgálati minták esetében; nem mutatkozott számottevő különbség sem az API tabletták, sem pedig az API és vonatkozó API-TNT tablettá összetételek értékei között sem. Ez arra enged következtetni, hogy megfelelő segédanyag profilt alkalmaztunk, ami kompenzálni tudta a hatóanyagok gyenge folyási sajátságait. Érdeemes megjegyezni, hogy az API-TNT tabletták arányaiban kevesebb segédanyagot tartalmaznak, mint az API tabletták, ami arra utal, hogy a TNT-k helyettesíteni tudták a segédanyagokat.

Az $1/b$ értékek a kohéziós képességgel korrelálnak (2. táblázat). Az API-TNT összetételek magas $1/b$ értékei összhangban állnak az API-TNT kompozitokra jellemző kisebb tömörödési aránnyal (5. ábra). Az API tabletták alacsony $1/b$ értékei a porok gyors összeesését jelzik a matricaüregben, ami korlátozott préselhetőséget von maga után, ahogyan az a tiszta hatóanyagoknál észlelhető is volt (5. ábra). Az összehasonlításból kitűnik, hogy a HCT és HCTTi tabletták értékei kilógnak a sorból: míg a HCT tablettá összetétel viszonylag magas-, addig a HCTTi tablettá összetétel meglepően alacsony $1/b$ értéket mutat. Ez a jelenség az inverz kompozitképződéssel magyarázható, ami a HCTTi felületi szabadenergiájának és adhezivitásának a növekedéséhez vezetett (a tiszta HCT-hez képest), és ami ezáltal kedvezőtlen kompaktibilitást eredményezett.

Az L koeficiens értékek (2. táblázat) alacsonyabbnak adódtak az API-TNT tablettá összetételek esetében, ami a TNT tartalmú összetételek adott préserőn bekövetkező nagyobb térfogat csökkenését igazolják. A HCTTi korábban említett strukturális tulajdonságaiból fakadóan a HCT/HCTTi tablettá összetételek ellentétes viselkedése itt is megfigyelhető.

A W koeficiens értéke a porok irreverzibilis kompresszibilitásával arányos (2. táblázat). Ebből következik, hogy az API-TNT tablettá összetételek magasabb W értékei azok plasztikus deformációját jelzik, míg az API tablettá összetételek alacsonyabb értékei elasztikus visszarugózásra utalnak, megnövekedett tömörödési maximumot eredményezve. Ezek az eredmények összhangban állnak a kiindulási anyagok deformációs mechanizmusának vizsgálati megfigyeléseivel. A HCT/HCTTi tablettá összetételek itt is ellentétes viselkedést mutattak a többi API/API-TNT tablettá összetételhez képest a korábban említett okokból.

Általánosságban elmondható, hogy a porkeverékek eredményei jól korrelálnak a kiindulási anyagok energetikai vizsgálatainak eredményeivel. Ez alól egyedül a HCT/HCTTi esete képez kivételt, ahol a kiindulási anyagokkal végzett vizsgálatok a kompozitképzés pozitív hatásaira utalnak, míg porkeverékekben a kompozitképzés inkább előnytelennek bizonyul.

Összegezve, megállapítható, hogy a hatóanyagok titanát nanocsövekbe történő inkorporálása pozitív hatással van a tablettázhatóságra. Ebből fakadóan a titanát nanocsövek tablettázási segédanyagoknak is tekinthetők. Ugyanakkor fontos kiemelni, hogy a részleges kompozitképzés akár rosszabb tablettázási profilhoz is vezethet, mint ami magára a tiszta hatóanyagra jellemző.

4.2.2. Tablettá tulajdonságok

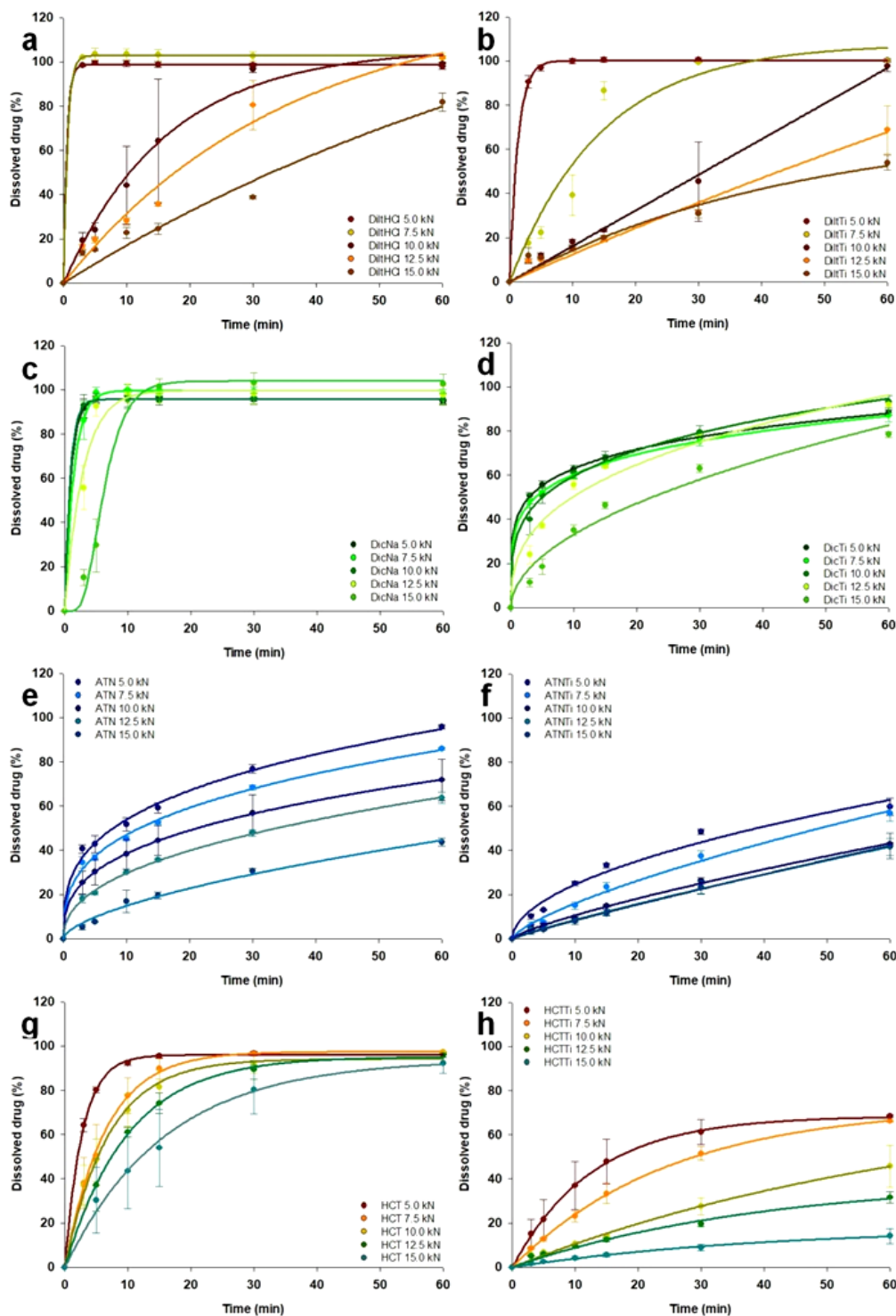
A várakozásoknak megfelelően a tabletták látszólagos sűrűsége a préserők növekedésével nő. Kivételt képeznek ezalól az ATN tabletták, amelyeknél közvetlenül a gyártást követő

méréskor a tabletták sűrűsége a préserő emelkedésével csökken. Ez az ATN erős elasztikus visszaruhozására utal, összhangban az ATN tabletták összetétel W konstans értékével (2. táblázat). A TNT-k deformációra gyakorolt pozitív hatását támasztja alá, hogy ez a jelenség az ATNTi tablettáknál nem figyelhető meg. Az API-TNT tabletták minden vizsgált préserőn nagyobb látszólagos sűrűséggel rendelkeznek, mint az API tabletták, ami rámutat arra, hogy a TNT jeleléte általánosságban növeli az előállított tabletták látszólagos sűrűségét. A vizsgálat arra is rávilágított, hogy a homogén kompozit termékeket (DiltTi és DicTi) tartalmazó API-TNT tabletták látszólagos sűrűsége időben állandó, míg az inhomogén kompozit termék (ATNTi, HCTTi) tartalmú tabletták látszólagos sűrűsége az egy hetes tárolás alatt minden préserőn megnövekedett.

A préserő növelésével a tabletták törési szilárdsága minden tabletták összetétel esetében nőtt. Ugyanakkor fontos megjegyezni, hogy ez a növekedés az API-TNT tabletták esetében nagyobb, mint az API tablettáknál. Továbbá megállapítható, hogy az API-TNT tabletták törési szilárdsága átlalában véve is sokkal nagyobb, mint az API tablettáké. Ezek az eredmények igazolják a porkeverékek (2. táblázat) és a kiindulási anyagok (5. ábra) tömörödési sajátságait.

A várakozásoknak megfelelően a dezintegrációs idők a préserővel arányosan változtak. A nagyobb szilárdságuknak megfelelően az API-TNT tabletták dezintegrációja lassabb volt, mint az API tablettáké.

A pH 6.8 foszfát pufferben végzett kioldódás vizsgálatok eredményeit a 6. ábra mutatja be. Ahogy vártuk, a jól oldódó DiltHCl/DiltTi és ATN/ATNTi tabletták között nem mutatkozott jelentős kioldódásbeli különbség, leszámítva a préserő növekedésből vagy az API-TNT tabletták nagyobb sűrűségéből fakadó kioldódás lassulást. A HCT/HCTTi tablettákat is hasonló kioldódási profil jellemzi, ami a nem kielégítő kompozitképzéssel és a HCT elhanyagolható szemcseméret csökkenésével magyarázható. Ezzel szemben a DicNa és DicTi tablettákból történő hatóanyag felszabadulás – az erős DicNa-TNT közti kölcsönhatások következményeként – jelentős különbségeket mutat. A DicNa tabletták kioldódása Noyes-Whitney egyenlettel leírható első rendű kinetikát követ, míg a DicTi tablettákat Korsmeyer-Peppas modellek megfelelő elhúzódo kioldódás jellemzi. Ebben az esetben a tianát nanocsövek mátrix rendszerként viselkednek, ami módosított hatóanyag leadású gyógyszerhordozó rendszerként használható.

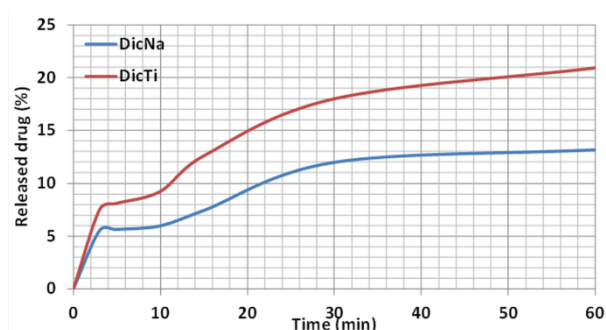


6. ábra API és API-TNT tabletták kioldódás vizsgálata foszfát pufferben

A többi API/API-TNT tablettával ellentétben a DicNa/DicTi tabletták mesterséges gyomornedvben is különbséget mutattak (7. ábra). DicTi tablettákból fokozottabb, kétszeres hatóanyag kioldódás volt tapasztalható, mint a DicNa tablettákból. Tekintettel arra, hogy a DicNa rosszul oldódik gyomornedvben, ez a jelenség a DicNa szemcseméret csökkenésével magyarázható. A megfigyelés a titanát nanocsövek oldékonyság növelő hatását bizonyítja.

A kioldódás vizsgálatok eredményei alapján általánosságban igaz, hogy a kioldódás kezdeti szakaszát a dezintegráció irányítja, míg a későbbi, lassabb hatóanyag felszabadulást a hatóanyagok és titanát nanocsövek közti kölcsönhatások határozza meg. A kölcsönhatások függvényében, a TNT-k különböző mértékben képesek visszatartani az inkorporált hatóanyagokat a gyors felszabadulástól.

Összegezve, a kioldódás vizsgálatok kimutatták, hogy a TNT-k jelenléte növeli a tabletták szilárdságát és elnyújtja a hatóanyag felszabadulást a kompozitképzés sikerességétől függetlenül. Ugyanakkor, sikeres kompozitképzés és elegendően erős API-TNT kölcsönhatások esetén a TNT-k képesek a kioldódás kinetikáját is megváltoztatni, valamint ideális esetben, a szemcseméret csökkenés révén a hatóanyag oldékonyágát is növelni tudják.



7. ábra 5 kN-nal préselt DicNa és DicTi tabletták kioldódása mesterséges nyomorpedvben

5. ÖSSZEFOGLALÁS

Jelen kutatómunka fő következtetései a következők.

A vizsgálataink kimutatták, hogy a négyféle hatóanyag titanát nanocsövekbe történő inkorporálása csak kettő hatóanyag (DiltHCl és DicNa) esetében volt sikeres. Ez arra utal, hogy az alkalmazott kompozitképző módszer csak bizonyos feltételek mellett megbízható, hiszen a hatékonysága erősen függ az inkorporálandó hatóanyag fizikai-kémiai tulajdonságaitól. Ennél fogva a módszer további optimalizálása javasolt az alkalmazást megelőzően.

Meghatároztuk, hogy az API-TNT kölcsönhatások elsősorban hidrogén híd kötések, és a kötés erőssége az inkorporált API hidrogén donor erősségének függvénye. Az API hidrogén akceptor csoportjai csak másodlagos szerepet játszanak a kötés kialakításában a TNT felületét borító nagy mennyiségű, de gyenge hidrogén donor kapacitású OH csoport

következtében. Ennek megfelelően a vizsgált anyagok közül a DicTi és HCTTi esetében detektáltuk a legerősebb kötődést.

Megállapítottuk, hogy az API-TNT kölcsönhatások és a kompozitképzésből adódó szemcseméret csökkenés a hatóanyagok olvadási hőmérsékletének és entalpiájának a csökkenéséhez vezet, valamint módosult és elnyújtott bomlást eredményez. A termikus tulajdonságokban bekövetkezett változások mértékét az interakciók erőssége határozta meg, így a legnagyobb különbség a DicNa/DicTi és a HCT/HCTTi mintáknál volt megfigyelhető.

A mikroszkópos felvételek és a felületi szabadenergia mérések rávilágítottak, hogy a kompozitokban a hatóanyagok nem csak a titanát nanocsövek belsejében helyezkednek el, hanem azok felületéhez kötődve is. A felületi szabadenergia csökkenése a kompozitok kedvezőbb folyási és szemcserendezési sajátságait eredményezi.

A titanát nanocsövek jó tablettázhatósága nagy mértékben javítja az inkorporált hatóanyagok tablettázhatóságát, ide értve azok folyási sajátságait, szemcserendeződését, tömöríthetőségét és kompaktibilitását is. Tekintettel arra, hogy ezek a pozitív hatások nagymértékben függenek az inkorporáció hatékonyságától, a legjobb eredményeket a DiltHCl és DicNa minták produkálták. Vizsgálatainkkal továbbá kimutattuk, hogy a kompozitképzés jelentősen növeli a tabletták látszólagos sűrűségét és szakószilárdságát, valamint ezek révén lassítja a dezintegrációt és elnyújtottá teszi a hatóanyag kioldódást. A TNT-k tablettá tulajdonságokra kifejtett hatásait sokkal kevésbé befolyásolja a kompozitképzés hatékonysága, mint ahogy az más paraméterekre jellemző volt.

Amennyiben a kompozit termék megfelelő erősségű kötésekkel stabilizált, a titanát nanocsövek mátrixként viselkedve visszatartják a hatóanyagot a gyors felszabadulástól, ahogyan azt a DicNa tabletták esetében tapasztaltuk. Emellett megállapítottuk, hogy rossz oldékonyságú hatóanyagok esetében, amennyiben a kioldódás nem dezintegráció vezérelt, a kompozitképzés a szemcseméret csökkentése révén az oldékonyság javulásához vezethet. Ilyen jellegű oldékonyság növekedést az 5kN-nal préselt DicTi tabletták kioldódásakor észleltünk mesterséges gyomornedvben.

Jelen kutatás bizonyítja, hogy a hatóanyaggal töltött titanát nanocsövek könnyen és hatékonyan formulálhatók tablettává közvetlen préseléses eljárással. Ez annak köszönhető, hogy a titanát nanocsövek a tablettázási ciklus minden egyes lépését képesek javítani és értékes tablettá tulajdonságokat kölcsönöznek még kis mennyiségben alkalmazva is, összehasonlítva más segédanyagokkal. Ennek megfelelően a titanát nanocsövek képesek egy,

vagy akár több segédanyag kiváltására a tablettá összetételben, ezzel javítva és egyszerűsítve a termelést. Mindemellett, amennyiben az API megfelelően van inkorporálva a titanát nanocsövekbe, ezek a nanohordozók alkalmazhatóak oldékonyság növelésre is. Ez ígéretes lehetőség a gyógyszeripar számára, hiszen a titanát nanocsövek olyan alapvető gyártási nehézségekkel rendelkező nanohordozók alternatíváivá válhatnak, mint például a dendrimerek, a liposzómák, stb. Továbbá, nanonizált hatóanyagok hordozóiként a titanát nanocsövekkel a nanonizált hatóanyagokra jellemző autoaggregáció okozta formulációs nehézségek is kiküszöbölhetők.

AZ ÉRTEKÉZÉS TÉMÁJÁHOZ KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK

- I. **Sipos B.**, ifj. Regdon G., Sovány T.: *Titanát nanocsövek a gyógyászatban*. Acta Pharmaceutica Hungarica 85:(2) pp. 71-79. (2015) **IF: -**
- II. **B. Sipos**, K. Pintye-Hódi, Z. Kónya, A. Kelemen, G. Regdon jr., and T. Sovány: *Physicochemical characterisation and investigation of the bonding mechanisms of API-titanate nanotube composites as new drug carrier systems*. International Journal of Pharmaceutics 518:(1-2) pp. 119-129. (2017) **IF: 3,862; Q1**
- III. **B. Sipos**, G. Regdon jr., Z. Kónya, K. Pintye-Hódi, and T. Sovány: *Comparative study on the rheological properties and tablettability of various APIs and their composites with titanate nanotubes*. Powder Technology 321: pp. 419–427. (2017) **IF: 3,230; Q1**
- IV. **B. Sipos**, K. Pintye-Hódi, G. Regdon jr., Z. Kónya, M. Viana, and T. Sovány: *Investigation of the Compressibility and Compactibility of Titanate Nanotube-API Composites*. Materials (Basel) 11:(12) p. 2582. (2018) **IF: 2,467; Q2**

AZ ÉRTEKÉZÉS TÉMÁJÁHOZ KAPCSOLÓDÓ ELŐADÁSOK

1. Sovány T., **Sipos B.**, Kónya Z., Hódi K., ifj. Regdon G.: Titanát nanocső-hatóanyag kompozitok, mint ígéretes, új hordozó rendszerek a gyógyászatban, MKE Kristályosítási és Gyógyszerformulálási Szakosztály 7. Kerekasztal Konferenciája, Szeged, 2014 (verbális előadás)
2. Sovány T., **Sipos B.**, Sági A., Kónya Z., Hódi K., ifj. Regdon G.: Diklofenak nátrium és diklofenak nátrium-titanát nanocső kompozit tartalmú tabletták tulajdonságainak összehasonlítása, XV. Congressus Pharmaceuticus Hungaricus, Budapest, 2014 (poszter előadás)

3. T. Sovány, **B. Sipos**, A. Sápi, Z. Kónya, K. Pintye-Hódi, G. Regdon jr.: Comparison of the properties of the tablets containing diclofenac sodium or diclofenac sodium-titanate nanotube composite, 9th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Lisbon, 2014 (poszter előadás)
4. T. Sovány, **B. Sipos**, Z. Kónya, K. Pintye-Hódi, G. Regdon jr.: Application of titanate nanotube composites for the modification of the solubility, dissolution kinetic and processability of drugs, 4th World Conference on Physico-Chemical Methods in Drug Discovery and Development, Rovinj, 2015 (verbális előadás)
5. **B. Sipos**, T. Sovány, A. Sápi, Z. Kónya, K. Pintye-Hódi, G. Regdon jr.: Investigation of titanate nanotube-API composites as promising drug delivery systems, 1st European Conference on Pharmaceutics - Drug Delivery, Reims, 2015 (poszter előadás)
6. **Sipos B.**, Sovány T., Kónya Z., Hódi K., ifj. Regdon G.: Titanát nanocső-hatóanyag kompozitok fizikai-kémiai tulajdonságainak vizsgálata, Gyógyszertechnológiai és Ipari Gyógyszerészeti Konferencia, Siófok, 2015 (poszter előadás)
7. **B. Sipos**, T. Sovány, A. Sápi, Z. Kónya, K. Pintye-Hódi, G. Regdon jr.: Characterisation of titanate nanotube-active pharmaceutical ingredient (API) composites, 13th International Conference on Nanosciences & Nanotechnologies, Thessaloniki, 2016 (poszter előadás)
8. **B. Sipos**, G. Regdon jr., K. Pintye-Hódi, T. Sovány: Structural characterisation and tablettability of diclofenac sodium-titanate nanotube composites, 4th World Congress and Expo on Nanotechnology and Materials Science, Barcelona, 2017 (poszter előadás)
9. **B. Sipos**, T. Sovány, G. Regdon jr.: Comparison of the properties of tablets containing APIs or API-titanate nanotube composites, 6th FIP Pharmaceutical Sciences World Congress, Stockholm, 2017 (poszter előadás)



Hálás vagyok témavezetőimnek, ifj. Dr. Regdon Gézának és Dr. Sovány Tamásnak a PhD tanulmányaim során nyújtott támogatásukért és iránymutatásukért.

Köszönettel tartozom Prof. Dr. Hódi Klárának a sok segítségért és hasznos tanácsaiért.

Szeretnék köszönetet mondani Prof. Dr. Marilene Viana-nak (Limoges-i Tudományegyetem) a támogató együttműködéséért.

Nagyon köszönöm a családomnak és a barátaimnak, hogy mellettem álltak és támogattak.