

Primena perkolacione teorije u formulaciji farmaceutskih oblika: hidrofilne matriks tablete

**Jelena Petrović¹ *, Svetlana Ibrić¹, Jelena Jocković²,
Jelena Parojčić¹, Zorica Đurić¹**

¹ Farmaceutski fakultet, Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

² Farmaceutski fakultet, Katedra za fiziku i matematiku, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

Kratak sadržaj

Perkolaciona teorija je matematička alatka koja omogućava uvid u karakteristike geometrijski složenih sistema. Geometrijska tranzicija u čvrstim farmaceutskim oblicima je povezana sa naglim promenama određenih karakteristika tableta (mehaničke karakteristike, brzina rastvaranja lekovite supstance). Cilj rada je implementacija koncepta perkolacione teorije u karakterizaciji hidrofilnih matriks tableta, određivanjem perkolacionih pragova za ključne mehaničke karakteristike matriks tableta kao i za profile brzine rastvaranja lekovite supstance. Hidrofilne matriks tablete su izrađene sa polietilen oksidnim polimerima kao matriks-formirajućim materijalima, diklofenak-natrijumom kao lekovitom supstancom i mikrokristalnom celulozom kao sredstvom za dopunjavanje. Izrađeno je 18 formulacija variranjem masenog udela ekscipijenasa i primenjene sile kompresije, pri čemu su matriks tablete izrađene metodom direktne kompresije. Ispitana je kompresibilnost i kompaktilnost ekscipijenasa, kao i zatezna čvrstoća izrađenih matriks tableta. Brzina rastvaranja diklofenak-natrijuma iz matriks tableta je ispitana u aparaturi sa rotirajućom lopaticom, a dobijeni profili su analizirani primenom matematičkog modela. Perkolacioni pragovi su određeni praćenjem promena u zateznoj čvrstoći matriks tableta i kinetičkim parametrima profila brzine rastvaranja lekovite supstance, u funkciji relativne gustine matriks tableta odnosno zapreminskog udela matriks-formirajuće supstance i poroziteta matriks tableta. Dobijene vrednosti perkolacionih pragova, tj. kritičnih poroziteta za zateznu čvrstoću iznose 22,57 % odnosno 50,63 % za PEO WSR 1105 i PEO WSR

Coagulant hidrofilne matriks tablete. Perkolacioni prag za kinetičke parametre profila brzine rastvaranja diklofenak-natrijuma za PEO WSR 1105 hidrofilne matriks tablete iznosi 20,86 %. Dobijeni rezultati ukazuju na mogućnost identifikacije perkolacionih pragova kao kritičnih formulacija koje podležu naglim promenama karakteristika matriks tableta sa manjim promenama u sastavu formulacija ili parametara procesa izrade.

Ključne reči: perkolaciona teorija, hidrofilne matriks tablete, polietilen oksidni polimeri, kompresibilnost, kompaktilnost, perkolacioni pragovi, brzina rastvaranja lekovite supstance

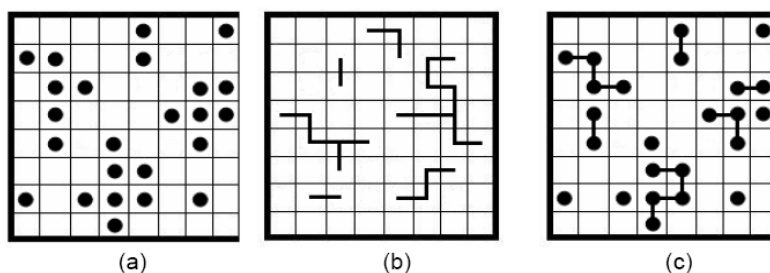
* Autor za korespondenciju: Jelena Petrović, Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Farmaceutski fakultet, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija
e-mail: jpetrovic@pharmacy.bg.ac.rs

Uvod

Perkolaciona teorija je instrument teorije verovatnoće koji omogućava opisivanje i karakterizaciju geometrijski složenih sistema. Perkolacionu teoriju su u naučna istraživanja uveli *Flory* i *Stockmayer* (1, 2). Oni su se, tokom II svetskog rata, bavili sintezom makromolekula i opisom načina na koji se polazni molekuli granaju u procesu polimerizacije. Polimerizacija može da dovede do geliranja - formiranja mreže hemijskih veza koje prožimaju sistem.

U farmaceutskoj tehnologiji se perkolaciona teorija može primenjivati za objašnjenje fenomena koji nastaju kao rezultat geometrijskih faznih prelaza u posmatranom sistemu. Perkolaciona teorija suštinski opisuje geometrijski fazni prelaz u sistemu koji je nezavisan od fizičkih ili hemijskih osobina komponenata sistema. Geometrijska tranzicija u čvrstim farmaceutskim oblicima je povezana sa naglim promenama određenih karakteristika (mehaničke karakteristike tableta, brzina dezintegracije, procenat oslobođene lekovite supstance, itd.). Geometrijska karakterizacija sistema se naziva još i topološko modelovanje. Perkolaciona teorija opisuje transport i povezanost u geometrijski složenim sistemima pri čemu se pod sistemom podrazumeva **matrica** (eng. *lattice*) koja se sastoji od **mesta** (elemenata, eng. *sites*) koja mogu biti slobodna ili zazuzeta tj. okupirana. Grupa susednih okupiranih mesta je označena kao **klaster** (eng. *cluster*, grozd, grupa). Između susednih okupiranih mesta postoje **veze** (eng. *bonds*). Okupiranost bilo kog mesta ima neku verovatnoću p i ne zavisi od toga da li su i susedna mesta okupirana.

Postoji jedna kritična vrednost koja podrazumeva da jedna od komponenta sistema formira beskonačan klaster koji se širi celim sistemom i tako ga perkolira. Perkolacioni prag p_c je povezan sa zapreminskim (volumetrijskim) udelom u sistemu - % v/v komponente koja perkoluje (3). Postoje različite vrste perkolacije: može se posmatrati perkoliranje okupiranih mesta, veza koje povezuju ta mesta ili kombinacija ova dva pristupa, što je i prikazano na Slici 1.



Slika 1. (a) perkolacija mesta, (b) perkolacija veza, (c) kombinovana perkolacija mesta-veza

Figure 1. (a) site percolation, (b) bond percolation, (c) combined site-bond percolation

Kod perkolacije mesta, klasterom se smatra pojedinačna čestica ili grupe susednih sličnih čestica u sistemu, dok se kod perkolacije veza smatra da čestice pripadaju istom klasteru samo ako se između susednih čestica formiraju veze. Vrednosti perkolacionog praga za perkolaciju mesta i perkolaciju veza se razlikuju za jednu istu matricu sa datom okupiranošću mesta. Verovatnoća formiranja beskonačnog klastera u matrici prati *Kolmogorov*-ljev zakon „sve ili ništa” – za bilo koju okupiranost mesta (ili formiranje veza) p verovatnoća formiranja beskonačnog klastera je nula ili jedan. Perkolacija je slučajan proces - različite perkolacione matrice će imati klustere različitih veličina i oblika. Na vrednost perkolacionog praga utiče geometrija sistema, tj. organizovanost matrice. U nekim slučajevima matricni koncept omogućava da se analitički predvidi perkolacioni prag ali takva predviđanja su moguća samo za neke dvo- i višedimenzionalne matrice. Za druge matrice se perkolacioni prag određuje npr. *Monte – Carlo* metodama (i drugim metodama simulacije). Perkolacioni prag je kvantitativna veličina koja opisuje sistem i zavisi od tipa matrice, dimenzija sistema i tipa perkolacije. U realnim, fizičkim sistemima, ako se promena u osobini sistema dešava pri kritičnom odnosu komponenta pretpostavlja se da se perkolaciona teorija može primeniti da opiše tranzicione promene u tom sistemu. Geometrija sistema se naglo menja blizu perkolacionog praga p_c tako da se za neku osobinu sistema X može postaviti **osnovni zakon perkolacione teorije**:

$$X = S \times (p - p_c)^q \quad (1)$$

gde je S faktor skaliranja, a q karakteriše eksponencijalnu zavisnost promene vrednosti X u funkciji okupiranosti sistema. Vrednosti S i q nisu unapred poznate i određuju se na osnovu eksperimentalnih rezultata.

Primena perkolacione teorije u farmaceutskoj tehnologiji je najčešća u oblasti čvrstih doziranih oblika. Koristi se za razmatranje ponašanja praškova prilikom kompresije kao i za analiziranje određenih mehaničkih karakteristika tableta a sve više i za ispitivanje karakteristika oslobađanja lekovite supstance iz čvrstih oblika sa kontrolisanim oslobađanjem. Pokazano je da se kod tableta, kao čvrstih farmaceutskih oblika, geometrijski fazni prelazi mogu vezati za ekstremne vrednosti nekih mehaničkih karakteristika tableta (čvrstoće, poroziteta i sl.) kao i brzine rastvaranja lekovite supstance, vremena dezintegracije tableta, količine vode koju preuzima tableta, itd. Matriks tablete su odličan supstrat za primenu perkolacione teorije, s obzirom na njihovu geometrijski složenu strukturu. Počeci primene perkolacione teorije u farmaceutskoj tehnologiji vezuju se za *Leunberger*-a i saradnike (4). *Caraballo* je primenio perkolacionu teoriju da bi opisao profile oslobađanja lekovitih supstanci iz inertnih matriks sistema (tableta) ali i dizajnirao kontrolisano oslobađanje iz ovakvih sistema (5). Pored toga, proučavao je i vezu između perkolacionog praga lekovite supstance i veličine čestica korištenih za izradu matriks tableta. Perkolaciona teorija je primenjena za analizu kontrolisanog oslobađanja lekovite supstance (6, 7). Uticaj veličine čestica na perkolacioni prag ekscipijenasa, brzinu oslobađanja i stepen hidratacije hidrofilnih matriks tableta izrađenih od hidroksipropilmetilceluloze su skorije proučavani (8). Perkolaciona teorija je primenjena i za opis preuzimanja vode i dezintegracije tablete (9) kao i intrinzične brzine rastvaranja (10). Perkolaciona teorija se može koristiti i za određivanje tipa emulzija, viskoziteta emulzija i suspenzija kao i za procenu kritične micelarne koncentracije (11).

Razvoj formulacija hidrofilnih matriks tableta podrazumeva identifikaciju faktora koji utiču na modifikaciju brzine oslobađanja lekovite supstance, ali i optimalnih mehaničkih karakteristika tableta kao čvrstih farmaceutskih oblika. Željena kinetika oslobađanja lekovite supstance se postiže odabirom adekvatnog matriks-formirajućeg materijala. Polietilen oksidni polimeri omogućavaju usporeno oslobađanje lekovite supstance iz matriks tableta, koje se odvija konstantnom brzinom. Kontrola brzine oslobađanja diklofenak-natrijuma iz polietilen oksidnih hidrofilnih matriks tableta se postiže tako što, po dospeću u kontakt sa vodom, hidrofilni polimer bubri i formira kompaktna gel omotač na površini matriks tablete koji usporava difuziju lekovite supstance. Tokom vremena se polimerni lanci koji formiraju gel omotač rastvaraju u vodi i

erodiraju čime dodatno doprinose ukupnoj količini oslobođene lekovite supstance. Da bi se uopšte formirao gel omotač neophodno je da koncentracija polimera u matriks tableti bude odgovarajuća, ali i da porozitet tablete ima potrebnu vrednost. Naime, u zavisnosti od toga da li voda može da „prodre” kroz šupljine i kanale matriks sistema formiraće se gel omotač manje ili veće debljine. Stoga su porozitet matriks tableta i zapreminski udeo hidrofilnog polimera analizirani kao perkolicirajuće komponente koje direktno utiču na promene u čvrstini tableta i brzini oslobađanja lekovite supstance. Perkolicioni pragovi su takve geometrijske organizacije matriks tableta koje odgovaraju postojanju beskonačno povezanih klastera pora (šupljina) odnosno lanaca polimernih molekula.

EKSPERIMENTALNI DEO

Materijali i metode

U okviru eksperimentalnog rada je okarakterisana kompresibilnost i kompaktilnost hidrofilnih matriks tableta kao i karakteristike profila brzine rastvaranja lekovite supstance iz hidrofilnih matriks tableta primenom perkolicacione teorije.

Hidrofilne matriks tablete su formulisane sa polietilen oksidnim polimerima kao matriks-formirajućim materijalima; korišteni su polimeri Sentry Polyox WSR 1105 i Sentry Polyox WSR Coagulant (*Dow Chemical Company*, Sjedinjene Američke Države). Približna molekulska masa PEO WSR 1105 iznosi $0,9 \times 10^6$, dok PEO WSR Coagulant ima približnu molekulsku masu 5×10^6 . Kao sredstvo za dopunjavanje je primenjena mikrokristalna celuloza, Avicel PH 102 (*FMC*, Sjedinjene Američke Države); dok je diklofenak-natrijum (Ph. Jug. V) odabran za lekovitu supstancu. Sastavi formulacija hidrofilnih matriks tableta su dati u Tabeli I. Matriks tablete su izrađene metodom direktne kompresije primenom simulatora kompresije Zwick Materials Testing Machine 1478 (*Zwick GmbH*, Nemačka).

Tabela I Sastav formulacija hidrofiličnih matriks tableta i primenjena sila kompresije

Table I Compositions of hydrophilic matrix tablets formulations and applied compression force

Formulacija	% m/m diklofenak natrijuma	% m/m PEO WSR 1105	% m/m PEO WSR Coagulant	% m/m mikrokristalne celuloze	Sila kompresije (kN)
F1	30	10	-	60	5
F2	30	10	-	60	7,5
F3	30	10	-	60	10
F4	30	20	-	50	5
F5	30	20	-	50	7,5
F6	30	20	-	50	10
F7	30	30	-	40	5
F8	30	30	-	40	7,5
F9	30	30	-	40	10
C1	30	-	5	65	3
C2	30	-	5	65	5
C3	30	-	5	65	7
C4	30	-	10	60	3
C5	30	-	10	60	5
C6	30	-	10	60	7
C7	30	-	15	55	3
C8	30	-	15	55	5
C9	30	-	15	55	7

Ispitivanje kompresibilnosti i kompaktilnosti

Kompresibilnost i kompaktilnost su osnovne mehaničke karakteristike praškova (12). Kompresibilnost praškova (promena relativne gustine u funkciji primenjene sile kompresije) se može okarakterisati primenom *Heckel*-ove jednačine:

$$\ln \frac{1}{1 - \rho_r} = a + b\sigma_c \quad (2)$$

gde su a i b konstante specifične za određeni materijal komprimovan silom σ_c , a ρ_r je relativna gustina stuba praška koji se komprimuje. U toku tabletiranja, gustina (porozitet) praškova se menja sa primenom sile/pritiska kompresije. Smanjenje zapremine stuba praška nakon primene sile određenog intenziteta je posledica smanjenja zapremine praznog prostora, kako između čestica, tako i unutar njih. Relativna gustina nekog kompakta se dobija deljenjem njegove mase sa zapreminom.

U ovom radu je kompresibilnost praškova opisana modifikovanom *Heckel*-ovom jednačinom:

$$\sigma_d = \frac{1}{C_k} \left[\rho_c - \rho_r - (1 - \rho_c) \ln \left(\frac{1 - \rho_r}{1 - \rho_c} \right) \right] \quad (3)$$

gde je σ_d pritisak kompresije, C_k je konstanta a ρ_c je kritična relativna gusitna stuba praška. Kritična relativna gustina je ona gustina stuba praška pri kojoj su čestice praška prvi put tako povezane da obrazuju jednu mrežu koja „prožima” celokupan stub praška. Jednačina (3) je validna uz uslov da je $\rho_r > \rho_c$. Na ovom pristupu je zasnovana perkolaciona teorija.

Pritisak kompresije σ_d se dobija normalizovanjem primenjene sile kompresije sa površinom dobijenog kompakta:

$$\sigma_d = \frac{\sigma_c}{\left(\frac{R}{2}\right)^2 \times \pi} \quad (4)$$

gde je R prečnik kompakta, tj. tablete.

Kao merilo kompaktilnosti odabrana je zatezna čvrstoća σ_T , koja se određuje merenjem sile lomljenja F i dimenzija tableta:

$$\sigma_T = \frac{2 \times F}{R \times \pi \times d} \quad (5)$$

gde je d debljina tablete.

Leuenberger (13) je opisao funkcionalnu zavisnost zatezne čvrstoće od primenjene sile kompresije:

$$\sigma_T = \sigma_{T \max} \left(1 - e^{-\gamma_t \sigma_c \rho_r}\right) \quad (6)$$

gde je γ_t parametar kompresibilnosti, i povezao je sa *Heckel*-ovom jednačinom (2) čime je dobijena sledeća relacija između zatezne čvrstoće i relativne gustine:

$$\sigma_T = S'(\rho_r - \rho_c) \quad (7)$$

$$\text{pri čemu je } S' = \frac{\sigma_{T \max}}{1 - \rho_c}.$$

Jednačina (7) daje mogućnost primene perkolacione teorije za analizu promene u zateznoj čvrstoći tableta sa promenama u njihovoj relativnoj gustini.

Ispitivanje brzine rastvaranja diklofenak-natrijuma iz matriks tableta

Brzina rastvaranja diklofenak-natrijuma iz hidrofилnih matriks tableta (eng. *Dissolution test*) je ispitivana u aparaturi sa rotirajućom lopaticom na uređaju Erweka DT 70 (*Erweka*, Nemačka). Kao medijum za ispitivanje brzine rastvaranja je korišćen fosfatni pufer pH 6,8 (USP 28); za svaku formulaciju je ispitivanje brzine rastvaranja vršeno na 6 tableta u zapremini od 900 ml medijuma. Brzina obrtaja lopatice je iznosila 50 obrtaja u minuti. Ispitivanje brzine rastvaranja je vršeno u trajanju od 8 časova (ili do potpunog oslobađanja lekovite supstance). Uzorkovano je po 4 ml medijuma sa rastvorenim lekovitom supstancom a svaki uzorak je nadoknađen dodatkom iste zapremine svežeg medijuma. Uzorci su pre određivanja koncentracije rastvorene lekovite supstance filtrirani.

Određivanje koncentracije lekovite supstance je vršeno UV spektrofotometrijski na spektrofotometru Evolution 300 (*Thermo Fisher Scientific*, Velika Britanija).

Koncentracija diklofenak-natrijuma u uzorcima medijuma izračunavana je na osnovu jednačine:

$$A = 31,647 \times c + 0,0099 \quad (r^2 = 0,9995) \quad (8)$$

gde je A apsorbancija (meri se na 275 nm) a c koncentracija rastvorenog diklofenak-natrijuma (mg/ml).

Modelovanje profila brzine rastvaranja diklofenak-natrijuma je obavljeno primenom *Peppas-Sahlin*-ove jednačine:

$$Q(t) = k_d \times t^m + k_r \times t^{2m} \quad (9)$$

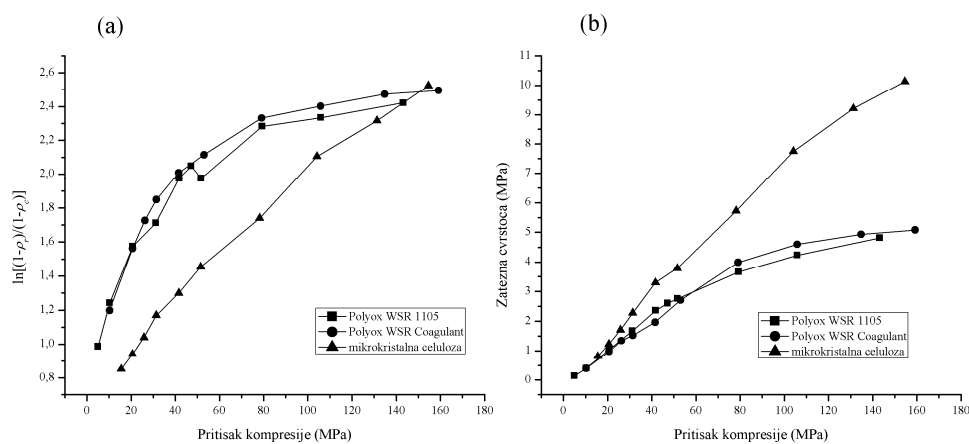
gde je $Q(t)$ količina lekovite supstance oslobođena u vremenu t , k_d i k_r su kinetičke konstante koje se odnose na relativni doprinos difuzije i relaksacije (erozije) polimera na ukupnu količinu oslobođene lekovite supstance, dok je m eksponent koji se odnosi na mehanizam oslobađanja *Fick*-ovom difuzijom, a čija vrednost zavisi od geometrije matriks sistema (14).

Parametri modela su dobijeni nelinearnom regresionom analizom korišćenjem OriginPro 8 SR0 (*OriginLab Corporation*, SAD) paketa.

REZULTATI I DISKUSIJA

Ispitivanje kompresibilnosti i kompaktilnosti

Rezultati dobijeni ispitivanjem promene relativne gustine i zatezne čvrstoće stuba praška u funkciji primenjenog pritiska kompresije za polietilen oksidne polimere i mikrokristalnu celulozu su prikazani na Slici 2. Parametri dobijeni primenom modifikovane *Heckel*-ove jednačine su dati u Tabeli II.



Slika 2. Promena (a) relativne gustine i (b) zatezne čvrstoće kompakta polietilen oksidnih polimera i mikrokristalne celuloze u zavisnosti od primenjenog pritiska kompresije

Figure 2. Changes in (a) relative density and (b) tensile strength of polyethylene oxide polymers and microcrystalline cellulose compacts with varying compression pressure

Tabela II Parametri modifikovane *Heckel*-ove jednačine
Table II Parameters of modified *Heckel* equation

Ekscipijens	Parametri modifikovane <i>Heckel</i> -ove jednačine			
	$1/C_k$	ρ_c (g/cm ³)	R^2	Jednačina
PEO WSR 1105	1180,58	0,7380	0,9190	$\sigma_d = 1180,58 \times [0,73803 - \rho_r - 0,261957 \times \ln[3,81723 \times (1 - \rho_r)]]$
PEO WSR Coagulant	1372,49	0,7604	0,9680	$\sigma_d = 1372,49 \times [0,76037 - \rho_r - 0,239632 \times \ln[4,17307 \times (1 - \rho_r)]]$
Mikrokristalna celuloza	154,555	0,2626	0,9973	$\sigma_d = 154,5550 \times [0,26256 - \rho_r - 0,7374 \times \ln[1,35603 \times (1 - \rho_r)]]$

Polietilen oksidni polimeri imaju slične profile kompresibilnosti i kompaktilnosti. Modifikovana *Heckel*-ova jednačina daje vrednost za kritičnu gustinu ρ_c koja odgovara gustini stuba praška pri kojoj je došlo do formiranja beskonačnog klastera međusobno povezanih čestica, odnosno primarnog kompakta. Kritična gustina polietilen oksidnih polimera je veća od njihove tapkane gustine (koja iznosi 0,6121 g/cm³ za PEO WSR 1105, odnosno 0,5556 g/cm³ za PEO WSR Coagulant) što se može objasniti činjenicom da je za međusobno povezivanje čestica polietilen oksidnih polimera potrebno više od pukog preuređenja čestica do kog dolazi prilikom tapkanja stuba praška. Tek sa primenom sile i promenom površine čestica dolazi do njihovog potpunog povezivanja. Vezivanje čestica je ključno za dobijanje kompaktnih tableta. Uočena pojava je indikator da za direktnu kompresiju polietilen oksidne polimere treba kombinovati sa nekim kompaktilnijim materijalom. Ekscipijens koji može da poveća kompaktilnost formulacija za izradu hidrofilnih matriks tableta je mikrokristalna celuloza. Dobijena vrednost kritične gustine mikrokristalne celuloze je manja od njene nasipne (0,3450 g/cm³) i tapkane (0,4615 g/cm³) gustine što znači da je ovaj ekscipijens dovoljno kohezivan da daje tablete odgovarajuće kompaktnosti. Kritična relativna gustina mikrokristalne celuloze odgovara perkolaciji veza između čestica, što se označava i kao donji perkolacioni prag, dok se gornji perkolacioni prag, odnosno perkolacije mestâ uspostavlja sa primenom većih sila kompresije.

Prema perkolacionoj teoriji, u oblastima koje su bliske perkolacionom pragu tj. u ovom slučaju kritičnoj gustini, naglo se menjaju osobine sistema prema opštoj jednačini (1) perkolacione teorije. U slučaju polietilen oksidnih

polimera i mikrokristalne celuloze se, kada se prati zatezna čvrstoća kompakta σ_T u funkciji relativne gustine ρ_r , prema jednačini (7) dobijaju sledeći izrazi:

$$\sigma_T = 38,083 \times (\rho_r - 0,7380)^{1,264} \quad (r^2 = 0,9590) \quad \text{za PEO WSR 1105} \quad (10)$$

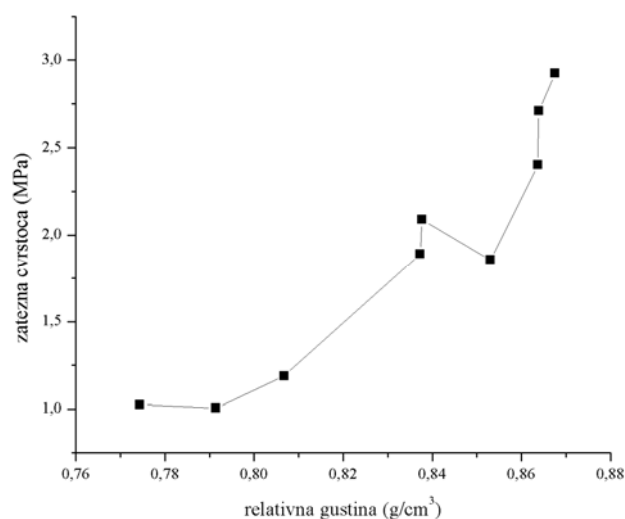
$$\sigma_T = 28,582 \times (\rho_r - 0,7604)^{1,045} \quad (r^2 = 0,9470) \quad \text{za PEO WSR Coagulant} \quad (11)$$

$$\sigma_T = 39,33 \times (\rho_r - 0,2626)^{3,305} \quad (r^2 = 0,9980) \quad \text{za mikrokristalnu celulozu} \quad (12)$$

pri čemu oni važe samo u slučaju kada je $\rho_r > \rho_c$.

Nakon preliminarnе karakterizacije ekscipijenasa, ispitan je uticaj masenih udela ekscipijenasa i sile kompresije primenjene prilikom izrade na zateznu čvrstoću hidrofilnih matriks tableta (formulacije F1 – F9 i C1 – C9). Nepravilnosti u promeni zatezne čvrstoće sa promenom relativne gustine tabletne smeše pripisuju se uspostavljanju nekog od perkolacionih pragova. S obzirom da se radi o višekomponentnim smešama praškova nije jednostavno pretpostaviti koji od njih perkolira pri ovim masenim odnosima i gustinama. Kada se opšta jednačina perkolacione teorije primeni na analizirane tabletne smeše, za formulacije F1 – F9 (Slika 3) dobija se sledeći izraz:

$$\sigma_T = 12,9890 \times (\rho_r - 0,7743)^{0,6784} \quad (r^2 = 0,8140) \quad (13)$$



Slika 3. Promena zatezne čvrstoće u funkciji relativne gustine tabletnih formulacija F1 - F9

Figure 3. Changes in tensile strength in aspect to relative density of formulations F1 - F9

Kritična relativna gustina data jednačinom (13) odgovara kritičnom porozitetu formulacija F1 - F9 od 22,57 %. Može se pretpostaviti da, s obzirom na veći maseni udeo i manju kritičnu relativnu gustinu, mikrokristalna celuloza već perkolira sistem (tablete) čime dominantno utiče na mehaničke karakteristike tableta F1 - F9.

Dakle, u slučaju formulacija hidrofilnih matriks tableta sa PEO WSR 1105 polimerom, treba izbegavati formulacije čija je relativna gustina (tj. porozitet) bliska kritičnoj vrednosti jer može doći do naglih promena u zateznoj čvrstoći tableta sa malim promenama u pritisku kompresije. Važno je napomenuti da je optimalna vrednost poroziteta neophodna da bi izrađene matriks tablete imale odgovarajuću mehaničku jačinu (zateznu čvrstoću) ali i da bi bilo moguće formiranje gel omotača hidrofilnog polimera na površini tableta koji dovodi do usporenog oslobađanja diklofenak-natrijuma. Kritični porozitet pri kom dolazi do nagle promene u kinetici oslobađanja lekovite supstance moguće je, takođe, prepoznati pomoću perkolacione teorije.

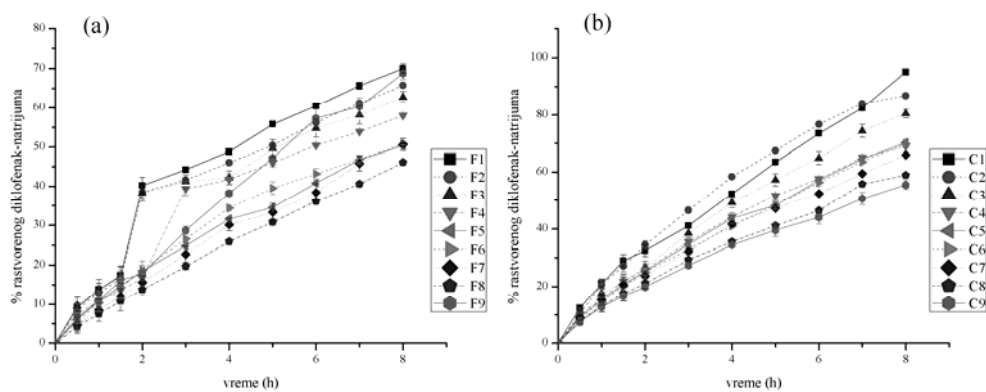
Dobijena vrednost za kritični porozitet formulacija sa PEO WSR Coagulant polimerom, pri kom dolazi do naglih promena u čvrstini tableta, iznosi 50,63 % dok je jednačina perkolacione teorije:

$$\sigma_T = 40,9070 \times (\rho_r - 0,4937)^{2,8026} \quad (r^2 = 0,9890) \quad (14)$$

S obzirom da se radi o relativno visokoj vrednosti kritičnog poroziteta za hidrofilne matriks tablete sa PEO WSR Coagulant polimerom za očekivati je da njihova zatezna čvrstoća ne podleže značajnim promenama sa varijacijama u sili/pritisku kompresije.

Brzina rastvaranja diklofenak natrijuma iz hidrofilnih matriks tableta

Kada se ispita brzina rastvaranja diklofenak-natrijuma iz hidrofilnih matriks tableta dobijaju se rezultati prikazani na Slici 4. Može se uočiti da je kod svih formulacija postignuto usporeno oslobađanje lekovite supstance pri čemu je kod nekih formulacija sa PEO WSR 1105 polimerom (F1 – F3) u početnim fazama ispitivanja brzine rastvaranja oslobađanje diklofenak-natrijuma ubrzano. Dobijeni eksperimentalni rezultati su *fitovani* u jednačinu *Peppas-Sahlin*-ovog modela a dobijeni parametri modela su prikazani u Tabeli III.



Slika 4. Profili brzine rastvaranja diklofenak-natrijuma iz hidrofилnih matriks tableta (a) PEO WSR 1105 i (b) PEO WSR Coagulant polimera

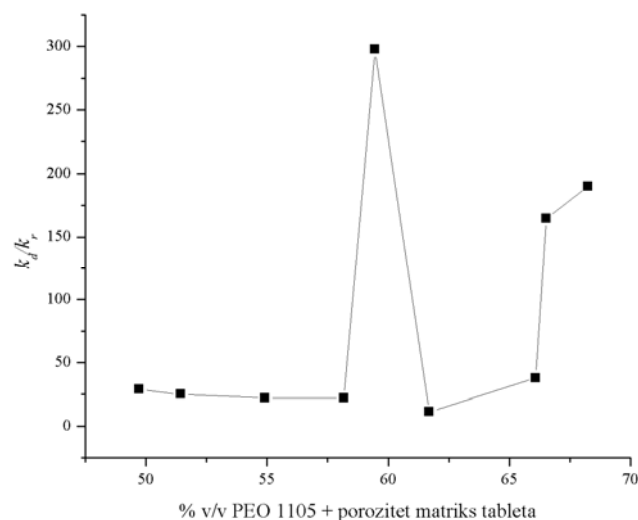
Figure 4. Diclofenac sodium release profiles for hydrophilic matrix tablets based on (a) PEO WSR 1105 and (b) PEO WSR Coagulant polymer

Tabela III Parametri *Peppas – Sahlin*-ovog modela za formulacije F1 – F9 i C1 – C9

Table III *Peppas – Sahlin* model parameters for formulations F1 – F9 and C1 – C9

Formulacija	k_d	k_r	m	r^2	Formulacija	k_d	k_r	m	r^2
F1	17,92	-0,81	0,90	0,9640	C1	20,50	0,66	0,59	0,9985
F2	17,11	-0,68	0,85	0,9582	C2	20,02	-0,63	0,87	0,9992
F3	17,47	-0,60	0,80	0,9540	C3	16,27	-0,12	0,81	0,9989
F4	11,95	-1,05	1,16	0,9701	C4	15,96	-0,19	0,77	0,9994
F5	10,90	-0,04	0,75	0,9981	C5	15,39	0,01	0,73	0,9988
F6	10,64	-0,48	0,97	0,9990	C6	14,71	0,07	0,73	0,9998
F7	8,74	-0,05	0,86	0,9971	C7	15,16	0,01	0,70	0,9986
F8	7,58	-0,05	0,89	0,9998	C8	13,056	0,09	0,70	0,9976
F9	10,51	-0,28	1,02	0,9957	C9	12,46	0,01	0,71	0,9992

Primenom *Peppas-Sahlin*-ovog modela može se okarakterisati relativni doprinos fenomena koji utiču na brzinu oslobađanja lekovite supstance. Na osnovu vrednosti dobijenih za konstante k_d i k_r , može se zaključiti da je količina lekovite supstance koja se oslobodi difuzijom kroz nabubrela gel omotač mnogo veća u odnosu na količinu koja se oslobodi tokom erozije (relaksacije) hidrofilnog PEO WSR 1105 polimera. Na Slici 5 je prikazana promena odnosa k_d i k_r u zavisnosti od zapreminskog udela PEO WSR 1105 polimera i poroziteta hidrofilnih matriks tableta (formulacije F1 – F9). Naime, lekovita supstanca se iz hidrofilnih matriks tableta oslobađa prolaskom kroz sistem kanala (klaster) koji formiraju prazan prostor (inicijalni porozitet tableta) i hidrofilni matriks-formirajući ekscipijens. Kada hidrofilni polimer dospe u kontakt sa medijumom (vodom) on se rastvara i na taj način učestvuje u formiranju klastera. Na osnovu prikazane zavisnosti na Slici 5 se može zaključiti da je kod formulacija sa zapreminskim udelom polietilen oksidnog polimera i porozitetom matriks tableta manjim od 60 % v/v odnos doprinosa difuzije i relaksacije polimera u ukupnom oslobađanju lekovite supstance ujednačen.



Slika 5. Promena odnosa k_d / k_r u zavisnosti od zapreminskog udela PEO WSR 1105 polimera i poroziteta matriks tableta

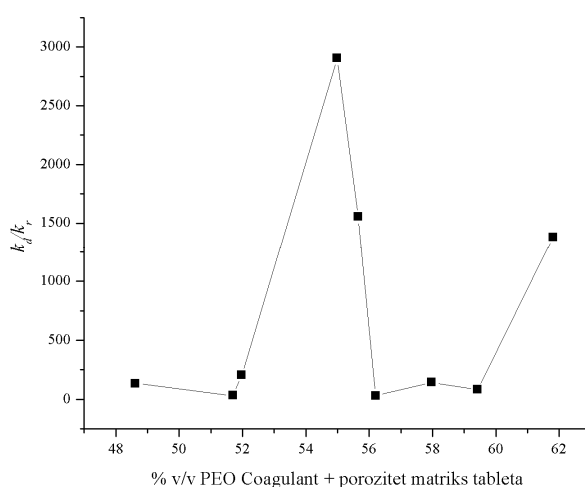
Figure 5. Changes in k_d / k_r ratio depending on the volumetric fraction of PEO WSR 1105 polymer and porosity of the matrix tablets

Kod ovih formulacija je oslobađanje lekovite supstance kontrolisano pre svega njenom difuzijom. Kritična formulacija (koja odgovara formulaciji F4) je na Slici 5 predstavljena pikom, odnosno naglom promenom k_d / k_r . Kao što je

već pretpostavljeno, u slučaju formulacije F4 uspostavljen je perkolacioni prag koji se odnosi na udeo polietilen oksidnog polimera i poroziteta u ukupnoj zapremini matriks tableta. S obzirom da su porozitet tableta i udeo polietilen oksidnog polimera ključni za regulaciju mehanizma oslobađanja lekovite supstance, formulacije kod kojih se uspostavljaju perkolacioni pragovi treba izbegavati jer mogu pokazati drastične promene u karakteristikama profila brzine rastvaranja lekovite supstance. Kod formulacija koje se nalaze iznad perkolacionog praga i relaksacija polimera postaje značajan faktor u kontroli oslobađanja lekovite supstance. Da bi došlo do relaksacije polimernih lanaca, neophodno je da se odgovarajućim porozitetom omogući njihovo rasplitanje, a potom i erozija sa površine formiranog hidrogel omotača. Ukoliko su vrednosti poroziteta isuviše niske, moguće je da polimerni lanci imaju ograničeni prostor za rasplitanje tako da se primarno formira kompaktni gel omotač na površini tablete. Dobijene vrednosti za konstante brzine relaksacije hidrofilnog polimera imaju negativan predznak što ukazuje na to da se brzina relaksacije tokom vremena smanjuje. Nabubrela polimer povećava viskozitet u okruženju tablete čime se smanjuje brzina rastvaranja tj. relaksacije polimernih lanaca. Važno je napomenuti i da je porozitet kritične formulacije F4 20,86 %; što je vrednost koja je bliska prethodno određenom kritičnom porozitetu za zateznu čvrstoću F1 – F9 formulacija. Prema tome, identifikovana je kritična formulacija koja predstavlja perkolacioni prag, kako za mehaničke karakteristike, tako i za profil brzine oslobađanja lekovite supstance, pa je u svakom slučaju treba izbegavati. Perkolaciona teorija je primenjena i za matematičku analizu brzine rastvaranja PEO WSR 1105 polimera i brzinu difuzije diklofenak-natrijuma iz binarnih matriks tableta (15), pri čemu je zaključeno da pri zapreminskom udelu polietilen oksidnog polimera i porozitetu matriks tableta od 60 % v/v dolazi do nagle promene u brzini rastvaranja hidrofilnog polimera a, kao posledica toga, i do nagle promene u brzini rastvaranja diklofenak-natrijuma. Tako je rezultatima ovog rada pokazano da je brzina rastvaranja diklofenak-natrijuma pod direktnim uticajem zapreminskog udela polietilen oksidnog polimera i poroziteta hidrofilnih matriks tableta, s obzirom da su dobijene vrednosti perkolacionih pragova za binarne matriks tablete i one koje kao ekscipijens sadrže mikrokristalnu celulozu praktično identične.

Na osnovu prikazane zavisnosti na Slici 6 se može zaključiti da je kod formulacija sa zapreminskim udelom PEO WSR Coagulant polimera i porozitetom matriks tableta manjim od 52 % v/v odnos doprinosa difuzije i relaksacije polimera u ukupnom oslobađanju lekovite supstance ujednačen. Kod ovih formulacija je oslobađanje lekovite supstance kontrolisano pre svega njenom difuzijom. Nagla promena k_d / k_r sugerise da kod formulacija sa zapreminskim udelom polietilen oksidnog polimera i porozitetom matriks

tableta koji je blizak vrednosti od oko 56 % v/v udeo difuzije i relaksacije polimera u ukupnoj količini oslobođene lekovite supstance može dramatično da se promeni. Dobijene vrednosti za perkolacione pragove se razlikuju za formulacije F1 – F9 i C1 – C9 koje sadrže hidrofilne polimere različite molekulske mase kao matriks-formirajuće materijale. Usled različite geometrijske organizacije polimernih lanaca u matriks sistemu, ovakve formulacije pokazuju i različite geometrijske fazne prelaze, tj. perkolacione pragove.



Slika 6. Promena odnosa k_d / k_r u zavisnosti od zapreminskog udela PEO WSR Coagulant polimera i poroziteta matriks tableta

Figure 6. Changes in k_d / k_r ratio depending on the volumetric fraction of PEO WSR Coagulant polymer and porosity of the matrix tablets

Zaključak

Dobijeni rezultati ukazuju na veliki potencijal primene perkolacione teorije u formulaciji hidrofilnih matriks tableta. Identifikacija geometrijskih tranzicija koje utiču na karakteristike ispitivanih matriks sistema, perkolacionih pragova, preporučuje se u ranoj fazi razvoja formulacija. Time je omogućeno da se izbegnu formulacije kod kojih sa manjim promenama u sastavu ili procesnim parametrima dolazi do naglih promena u određenim karakteristikama. Pokazano je da se kod formulacija bliskih perkolacionim pragovima menjaju, kako mehaničke karakteristike tableta, tako i kinetički parametri kojima se opisuje brzina rastvaranja lekovite supstance iz hidrofilnih matriks tableta.

Literatura

1. Flory P. Principles of Polymer Chemistry. New York: Cornell University Press; 1953.
2. Stockmayer W. Molecular distribution in condensation polymers. *J Polym Sci.* 1953;11(5):424.
3. Grimmett G. What is percolation? *Grundlehren der mathematischen Wissenschaften.* 2nd edition ed: Springer; 1999.
4. Leuenberger H, Rohera BD, Haas C. Percolation theory - a novel approach to solid dosage form design. *Int J Pharm.* 1987;38(1-3):109-15.
5. Caraballo I, Fernandez-Arevalo M, Holgado MA, Rabasco AM, Leuenberger H. Study of the release mechanism of carteolol inert matrix tablets on the basis of percolation theory. *Int J Pharm.* 1994;109:229-36.
6. Adrover A, Giona M, Grassi M. Analysis of controlled release in disordered structures: a percolation model. *J Membr Sci.* 1996;113:21-30.
7. Tongwen X, Binglin H. Mechanism of sustained drug release in diffusion-controlled polymer matrix-application of percolation theory. *Int J Pharm.* 1998;170:139-49.
8. Fuertes I, Miranda A, Millan M, Caraballo I. Estimation of the percolation thresholds in acyclovir hydrophilic matrix tablets. *Eur J Pharm Biopharm.* 2006;64:336-42.
9. Luginbuhl R, Leuenberger H. Use of percolation theory to interpret water uptake, disintegration time and intrinsic dissolution rate of tablets consisting of binary mixtures. *Pharm Acta Helv.* 1994;69:127-34.
10. Kimura G, Puchkov M, Betz G, Leuenberger H. Percolation Theory and the Role of Maize Starch as a Disintegrant for a Low Water-Soluble Drug. *Pharm Dev Technol.* 2007;12(1):11-9.
11. Lawrence MJ, Rees GD. Microemulsion-based media as novel drug delivery systems. *Adv Drug Del Rev.* 2000;45:89-121.
12. Alderborn G, Nystrom C. *Pharmaceutical Powder Compaction Technology.* Basel: Marcel Dekker Inc.; 1996.
13. Leuenberger H. The Compressibility and compactibility of powder systems. *Int J Pharm.* 1982;12:41-55.
14. Colombo P, Bettini R, Santi P, Peppas N. Swellable matrices for controlled drug delivery: gel – layer behavior, mechanisms and optimal performance. *Pharm Sci Tech Today.* 2000;3(6):198-204.
15. Petrovic J, Jockovic J, Ibric S, Zorica D. Modelling of diclofenac sodium diffusion from swellable and water-soluble polyethylene oxide matrices. *J Pharm Pharmacol.* 2009;61:1449-56.

Application of the percolation theory in the formulation of pharmaceutical dosage forms: hydrophilic matrix tablets

Jelena Petrović¹, Svetlana Ibrić¹, Jelena Jocković²,
Jelena Parojčić¹, Zorica Đurić¹

¹ Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology and Cosmetology, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

² Faculty of Pharmacy, Department of Physics and Mathematics, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

Summary

Percolation theory is a mathematical tool that enables insight into characteristics of geometrically complex systems. Geometrical transition of solid dosage forms is followed by sudden changes in certain tablet characteristics (mechanical properties, drug release rate). The aim of the presented study is implementation of percolation theory concepts in hydrophilic matrix tablets characterization, by determination of the percolation thresholds for key mechanical properties of matrix tablets as well as for drug release profiles. Hydrophilic matrix tablets have been formulated using polyethylene oxide polymers as matrix forming substances, diclofenac sodium as the model drug substance, as well as microcrystalline cellulose as a tablet filler. Varying the excipient weight ratio and applied compression force, 18 formulations have been prepared using direct compression method. Compressibility and compactibility of the excipients have been investigated, followed by characterization of matrix tablets tensile strength. Dissolution test for diclofenac sodium matrix tablets has been conducted using rotating paddles method, and obtained drug release profiles have been analyzed using mathematical model. In order to estimate percolation thresholds changes in matrix tablets tensile strength and kinetic parameters of dissolution profiles were studied in aspect to changes in matrix tablets relative density i.e. volumetric ratio of matrix forming substance and initial porosity of matrix tablets. Obtained values for percolation thresholds, i.e. critical porosities for tensile strengths are 22,57 % and 50,63 % for PEO WSR 1105 and PEO WSR Coagulant hydrophilic matrix tablets respectively. Percolation threshold for kinetic parameters of diclofenac sodium release profiles for PEO WSR 1105 matrix tablets is 20,86 %. Obtained results indicate that percolation thresholds can be identified as critical formulations that are susceptible to sudden changes in mechanical properties and/or characteristics in drug release profiles following minor changes in formulation composition or process parameters.

Keywords: percolation theory, hydrophilic matrix tablets, polyethylene oxide polymers, compressibility, compactibility, percolation thresholds, dissolution test
