

Ispitivanje uticaja faktora formulacije na brzinu rastvaranja karbamazepina i kinetiku bubrenja i erozije hidrofilnih ekstrudata

Jelena Đuriš, Jelena Radojičić, Đorđe Medarević, Svetlana Ibrić*

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd

*Autor za korespondenciju: Prof. dr Svetlana Ibrić

e-mail: svetlana.ibric@pharmacy.bg.ac.rs

Kratak sadržaj

Primena ekstruzije topljenjem u farmaceutskoj industriji je u poslednjoj deceniji usmerena na razvoj formulacija sa teško rastvorljivim lekovitim supstancama, kao i na razvoj formulacija sa modifikovanim oslobađanjem lekovite supstance. Veliki broj faktora može uticati na brzinu oslobađanja leka iz dobijenih ekstrudata. Cilj rada predstavlja ispitivanje uticaja molekulske mase i udela polietilenoksidnih polimera (PEO), udela lekovite supstance i dužine ekstrudata na brzinu rastvaranja karbamazepina, kinetiku bubrenja i erozije ekstrudata, izrađenih postupkom ekstruzije topljenjem. Ekstrudati su sadržali karbamazepin (5-25%), Poloxamer 407 (15-25%) i 50-80% jednog od različitih polietilen oksidnih polimera PEO WSR (N60K, Coagulant, 301 i 303). Korišćeni su polimeri molekulskih masa $2-7 \times 10^6$. Brzina rastvaranja karbamazepina iz pripremljenih ekstrudata praćena je u toku 8 h.

Brzina oslobađanja karbamazepina se smanjuje sa povećanjem molekulske mase polimera, i udela polimera, kao i povećanjem udela karbamazepina. Dužina ekstrudata ne utiče značajno na brzinu rastvaranja karbamazepina. Analizom procesa bubrenja i erozije utvrđeno je da formulacije sa polimerima veće molekulske mase sporije bubre i pokazuju manji stepen erozije, što sve zajedno dovodi do smanjenja brzine rastvaranja karbamazepina. Karbamazepin se iz hidrofilnog matriksa oslobađa kombinacijom procesa difuzije i erozije, pri čemu je doprinos procesa difuzije značajniji.

Ključne reči: ekstruzija topljenjem, polietilen oksidi, karbamazepin, modifikovano oslobađanje lekovite supstance, bubrenje, erozija

Uvod

Ekstruzija topljenjem je jednostavan proces, široko korišćen u industriji plastike, gume, kao i prehrambenoj industriji. Poslednjih godina njena primena na polju farmaceutske industrije dobija sve veći značaj. Ekstruzija topljenjem predstavlja kontinuirani proces koji se koristi u proizvodnji različitih farmaceutskih oblika [1,2]. Kako voda i rastvarači nisu neophodni, smanjuje se broj koraka u samom procesu, ali i eliminišu dugotrajni procesi sušenja, koji mogu ugroziti stabilnost lekovite supstance [3].

Tokom procesa ekstruzije topljenjem, aktivna supstanca, ekstrudabilni polimeri i ostali ekscipijensi unose se u zagrejani deo uređaja cilindričnog oblika, mešaju rotiranjem pužastog elementa i oblikuju kroz kalup postavljen na kraju cilindra [4,5]. Zbog intenzivnog mešanja i povišenih temperatura koje se primenjuju u procesu, aktivni sastojci su prilično homogeno raspoređeni u ekstrudatima, formirajući čvrste disperzije ili čvrste rastvore, zavisno od sposobnosti mešanja sa ekstrudabilnim polimerom koji je odabran. Upotreba plastifikatora u ekstruziji topljenjem ima veliki značaj, s obzirom na to da oni omogućavaju odvijanje procesa pri nižim temperaturama. Dobijeni ekstrudati mogu biti prevedeni u prašak, mlevenjem, mogu biti sečeni i/ili peletizovani.

Primena ekstruzije topljenjem u farmaceutskoj industriji uglavnom je usmerena na razvoj formulacija sa teško rastvorljivim lekovitim supstancama, ali i formulacija sa modifikovanim oslobađanjem lekovite supstance. Dokazano je da se ekstruzijom topljenjem poboljšava brzina rastvaranja teško rastvorljivih lekova formiranjem čvrstih disperzija i čvrstih rastvora [6], a takođe i omogućava kontrolisano ili modifikovano oslobađanje leka [7], kao i maskiranje gorkog ukusa lekova [8].

Izvođenje procesa ekstruzije topljenjem zahteva upotrebu termoplastičnih veziva-polimera, voskova niske tačke topljenja, šećera ili ostalih poliola. Najčešće korišćeni polimeri i voskovi su etilceluloza, hidroksipropilceluloza, polietilen glikoli, polietilen oksidi, polimetakrilati, polivinilacetati, karnauba vosak. Svojstva veziva korišćenih u ovom procesu utiču kako na procesne uslove, tako i na karakteristike dobijenih farmaceutskih oblika, kao što su stabilnost i oslobađanje lekovite supstance [4,9].

Polietilen oksidni (PEO) polimeri su hidrofilni, linearni i neumreženi polimeri. Kada dođu u kontakt sa vodom polimerni lanci počinju da bubre usled formiranja vodoničnih veza između vode i polimera [10]. Termoplastični su i bioadhezivni, i predstavljaju jedne od najbrže hidratišućih polimera koji se primenjuju u farmaceutskoj industriji. Nejonska priroda polimera omogućava da oni ne pokazuju interakcije sa lekovitim supstancama ili medijumom u okruženju [11]. Neosetljivi na promenu pH, netoksični i jednostavni za proizvodnju, PEO polimeri su uspešno korišćeni za izradu

bubrećih matriksa sa kontrolisanim oslobađanjem [12], hidrogelova [13] i mukoadhezivnih filmova [14]. Pogodni su u termoplastičnoj obradi, pri ekstruziji topljenjem, gde se temperatura kreće u rasponu od 80 do 190°C. Dobijeni ekstrudati pokazuju modifikovano oslobađanje supstance u zavisnosti od molekulske mase polimera. Primena PEO polimera u ekstruziji topljenjem često zahteva i upotrebu funkcionalnih ekscipijenasa, kao što su plastifikatori i/ili antioksidansi, a sve u cilju lakšeg izvođenja procesa i stabilizacije proizvoda [2]. Pokazano je i da su PEO polimeri manje molekulske mase podložniji degradaciji kada su izloženi povišenoj temperaturi i pritisku, u poređenju sa polimerima većih molekulskih masa [15]. Kada hidrofilni matriks izrađen od PEO polimera dođe u kontakt sa medijumom (vodom), polimer bubri i formira hidrogel na površini tablete. Nakon određenog vremena moguće je razlikovati tri regiona u okviru hidrogela. Prvi region je u velikoj meri hidratisan i predstavlja barijeru za difuziju medijuma dalje ka centru matriksa; drugi region delimično je nabubreo i relativno je čvrst; treći (centralni) region do koga medijum još nije stigao zadržava staklastu formu duži vremenski period. Kada proces bubrenja dostigne maksimum, počinje erozija matriks sistema zato što su nastale vodonične veze sa medijumom dovoljno jake da savladaju polimer-polimer interakcije, s obzirom na to da su PEO polimeri linearni i nisu unakrsno povezani. Kada jednom započne proces erozije, hidrogel se razbija u manje delove, nove površine su izložene svežem medijumu, što dovodi do oslobađanja sve većih količina aktivne supstance [16].

U ovom radu je ispitivan uticaj faktora formulacije hidrofilnih ekstrudata sa karbamazepinom, na brzinu oslobađanja karbamazepina, kao i na kinetiku bubrenja i erozije ekstrudata. Varirani su molekulska masa polimera, udeo polimera, udeo aktivne supstance i dužina ekstrudata. Vršena je i analiza kinetike bubrenja i erozije ekstrudata, tj. praćeno je kako molekulska masa polimera utiče na procese bubrenja i erozije hidrofilnih ekstrudata.

Eksperimentalni deo

Materijali

Za izradu ekstrudata korišćeni su sledeći materijali: karbamazepin (odgovara zahtevima Ph Eur. 7.0), Poloxamer 407 (Lutrol F-127, BASF, Nemačka) i polietilenoksidi različite molekulske mase: PEO *N60K*- $M_r \approx 2 \times 10^6$ (Polyox[®] WSR *N60K*, Dow, SAD), PEO *301*- $M_r \approx 4 \times 10^6$ (Polyox[®] WSR 301, Dow, SAD), PEO *Coagulant*- $M_r \approx 5 \times 10^6$ (Polyox[®] WSR Coagulant, Dow, SAD) i PEO *303*- $M_r \approx 7 \times 10^6$ (Polyox[®] WSR 303, Dow, SAD).

Izrada ekstrudata

Izrađeno je 13 formulacija čiji je sastav prikazan u Tabeli I.

Tabela I Kvantitativni sastav i dužina ispitivanih ekstrudata

Table I Quantitative composition and length of the tested extrudates

<i>Formulacija</i>	<i>Udeo karbamazepina (%)</i>	<i>Udeo poloksamera 407 (%)</i>	<i>Udeo PEO WSR (%)</i>	<i>Dužina (cm)</i>
<i>F1</i>	5	25	70 (N60K)	0.5
<i>F2</i>	10	20	70 (N60K)	0.5
<i>F3</i>	25	15	60 (N60K)	0.5
<i>F4</i>	25	20	55 (N60K)	0.5
<i>F5</i>	5	25	70 (303)	0.5
<i>F6</i>	25	15	60 (303)	0.5
<i>F7</i>	25	15	60 (N60K)	1
<i>F8</i>	25	15	60 (301)	1
<i>F9</i>	25	15	60 (Coagulant)	1
<i>F10a</i>	25	15	60 (303)	1
<i>F10b</i>	5	15	80 (303)	1
<i>F11</i>	25	25	50 (N60K)	0.5
<i>F12</i>	25	25	50 (303)	0.5

Formulacije su izrađivane na ekstruderu sa jednim pužastim elementom, RCP-0250 Microtruder (Randcastle extrusion systems, SAD). Materijal u ekstruderu je zagrevan na temperature od 90, 100, 105 i 110°C (u različitim zonama ekstrudera), dok je brzina rotacije pužastog elementa bila 25 obrtaja/min. Dužina ekstrudata je iznosila 0,5 i 1 cm.

Ispitivanje brzine rastvaranja karbamazepina iz ekstrudata

Ispitivanje brzine rastvaranja karbamazepina iz izrađenih formulacija vršeno je u aparaturi sa rotirajućim korpicama Erweka DT 600 (Hausenstamn, Nemačka). Ispitivanje je trajalo 8 časova, pri čemu je uzorkovanje u prvih sat vremena vršeno na 15 minuta, u sledećem satu na 30 minuta, dok je u sledećih 6 sati uzorkovanje vršeno na 60 minuta. Kao medijum je korišćena prečišćena voda u zapremini od 900 ml, pri temperaturi 37°C i brzini obrtanja korpice od 50 rpm. Određivanje količine oslobođenog karbamazepina vršeno je spektrofotometrijski na talasnoj dužini od 285 nm, na uređaju Evolution 300 (Termo Fisher Scientific, Laughborough, Velika Britanija).

Ispitivanje brzine i obima bubrenja i erozije ekstrudata

Za ispitivanje su korišćeni ekstrudati dužine 1 cm koji su potapani u plastične posude sa 10 ml prečišćene vode. Mase ekstrudata izmerene su pre potapanja u posude. U određenim vremenskim intervalima (15, 30, 45, 60, 90, 120, 180 i 240 min) po jedan ekstrudat je vađen i nakon ceđenja, njegova masa je odmeravana. Zatim su sušeni u sušnici na 120°C do konstantne mase, a zatim je odmeravana masa. Procenat apsorbovanog medijuma (A%) računat je na osnovu sledeće jednačine:

$$A (\%) = \frac{100(W_w - W_f)}{W_f} \quad (1)$$

gde je:

W_w – masa ekstrudata nakon bubrenja

W_f – masa ekstrudata nakon sušenja

Za izračunavanje procenta erozije (E%) korišćena je sledeća jednačina:

$$E (\%) = \frac{100(W_i - W_f)}{W_i} \quad (2)$$

gde je:

W_i – početna masa suvog ekstrudata.

Analiza profila brzine rastvaranja karbamazepina iz ekstrudata

Dobijeni profili brzine rastvaranja karbamazepina iz ekstrudata poređeni su na osnovu vrednosti faktora sličnosti f_2 , izračunatih prema sledećoj jednačini:

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\} \quad (3)$$

gde su:

n – broj uzorkovanja,

R_i – procenat lekovite supstance oslobođene nakon vremena i u referentnom preparatu,

T_i – procenat lekovite supstance oslobođene nakon vremena i u ispitivanom preparatu.

Ispitivani profili se mogu smatrati sličnima ako je $50 < f_2 < 100$ [17].

Profili brzine rastvaranja analizirani su primenom različitih matematičkih modela u cilju boljeg razumevanja mehanizama oslobađanja lekovite supstance. Primenjeni su sledeći modeli:

$$\text{Kinetika nultog reda,} \quad M = M_0 - k_0 t \quad (4)$$

$$\text{Korsmeyer – Peppas,} \quad Q = k t^n \quad (5)$$

$$\text{Peppas - Sahlin,} \quad Q = k_d t^m + k_r t^{2m} \quad (6)$$

gde su:

M_0 – količina nerastvorene supstance na početku procesa rastvaranja ($t = 0$),

M – količina nerastvorene supstance nakon vremena t ,

Q – količina rastvorene supstance nakon vremena t ,

k_0, k – odgovarajuće konstante brzine rastvaranja,

k_d, k_r – konstante koje se odnose na doprinos difuzije, odnosno erozije oslobađanju lekovite supstance,

n – difuzioni koeficijent Korsmeyer – Peppas modela,

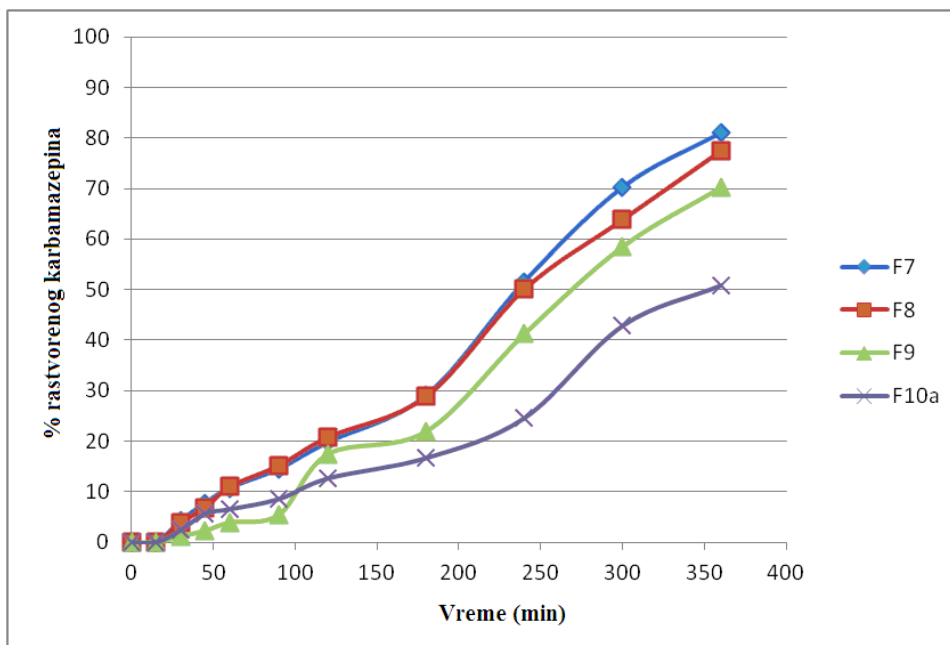
m – eksponent koji zavisi od geometrije matrig sistema.

Matematičko modelovanje izvršeno je primenom softvera Sigmaplot 12.5 (Systat Software, Chicago, SAD) i KinetDS 3 (Free Software Foundation, Boston, SAD)

Rezultati i diskusija

Uticaj molekulske mase polimera na brzinu rastvaranja karbamazepina

Za ispitivanje uticaja molekulske mase polimera na brzinu rastvaranja karbamazepina odabrane su 4 formulacije sa istim procentima karbamazepina, poloksamera i PEO polimera (F7, F8, F9 i F10a). Razlike su se ogledale u molekulskoj masi polimera, i to tako što je molekulska masa rasla od formulacije F7 ka formulaciji F10a ($M_r \approx 2 \times 10^6$; 4×10^6 ; 5×10^6 ; 7×10^6 , redom). Grafički prikaz poređenja profila brzine rastvaranja karbamazepina iz odabranih formulacija prikazan je na Slici 1.



Slika 1. Profili brzine rastvaranja karbamazepina iz formulacija F7, F8, F9 i F10a

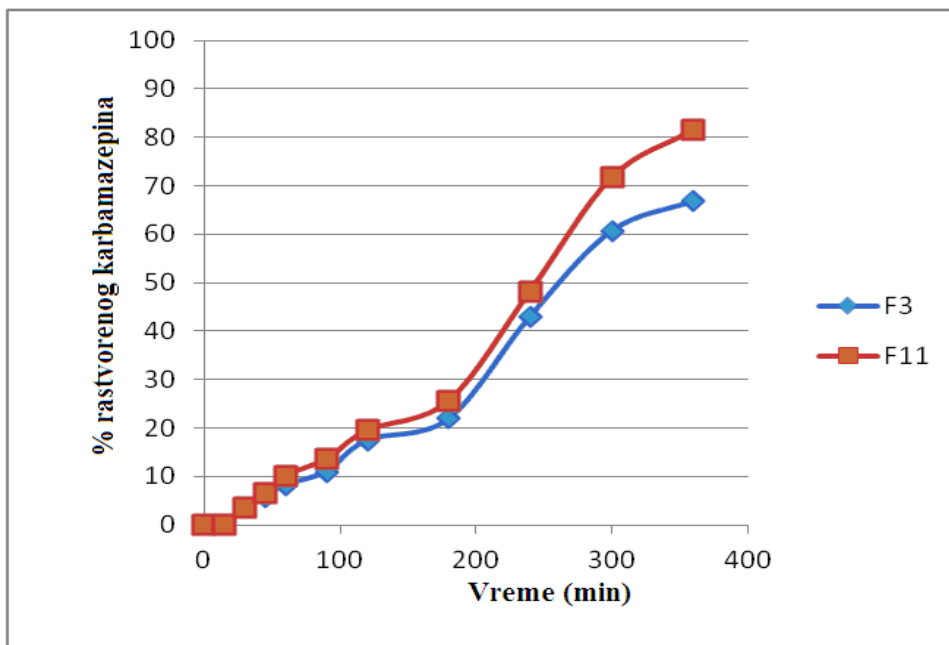
Figure 1. Dissolution profiles of carbamazepine from formulations F7, F8, F9 and F10a

Izračunate vrednosti faktora sličnosti za formulacije F7, F8 i F9 ($f_{2(F7-F8)}=75,90$, $f_{2(F7-F9)}=55,31$ i $f_{2(F8-F9)}=59,80$) su veće od 50, na osnovu čega se može zaključiti da su navedeni profili brzine rastvaranja slični. Profil brzine rastvaranja karbamazepina iz matriksa izrađenog sa PEO molekulske mase 7×10^6 (formulacija F10a) se značajno razlikuje od profila brzine rastvaranja iz formulacija F7, F8 i F9, što se jasno vidi iz izračunatih vrednosti faktora sličnosti $f_{2(F7-F10)}=38,37$, $f_{2(F8-F10)}=41,34$ i $f_{2(F9-F10)}=48,70$. Na osnovu ovoga se može zaključiti da molekulska masa PEO polimera veća od 5×10^6 ima značajan uticaj na brzinu rastvaranja karbamazepina iz hidrofilnih ekstrudata. Kod

formulacija izrađenih sa PEO veće molekulske mase, zabeleženo je sporije oslobađanje karbamazepina. Može se pretpostaviti da su zabeležene razlike u brzini oslobađanja leka iz ovih formulacija posledica različite kinetike hidratacije, bubrenja i erozije polimera različite molekulske mase. Iz gore navedenih rezultata može se zaključiti da su PEO većih molekulskih masa pogodniji za izradu formulacija u kojima se želi postići produženo oslobađanje lekovite supstance.

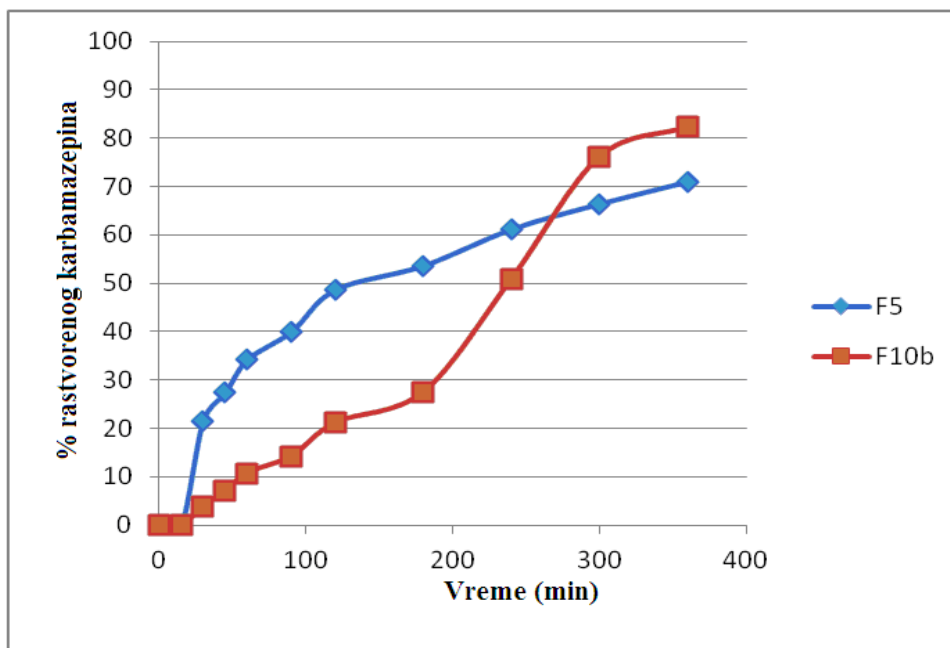
Uticaj udela polimera na brzinu rastvaranja karbamazepina

Za ispitivanje uticaja udela polimera na brzinu rastvaranja izabrane su formulacije sa istom vrstom, a različitim sadržajem PEO polimera. Udeo karbamazepina u poređenim formulacijama je bio identičan (F3 i F11-25%, F5 i F10b-5%), čime je zanemaren uticaj udela lekovite supstance na brzinu rastvaranja u ovoj analizi. Za ispitivanje uticaja udela polimera korišćene su 4 formulacije (F3, F5, F11 i F10b). U razmatranje su uzeta 2 tipa PEO polimera, i to N60K, $M_r \approx 2 \times 10^6$ (formulacije F3, 60% i F11, 50%), i tip 303, $M_r \approx 7 \times 10^6$ (formulacije F5, 70% i F10b, 80%). Uporedni profili brzine rastvaranja formulacija F3 i F11 prikazani su na Slici 2, a formulacija F5 i F10b na Slici 3.



Slika 2. Profili brzine rastvaranja karbamazepina iz formulacija F3 i F11

Figure 2. Dissolution profiles of carbamazepine from formulations F3 and F11

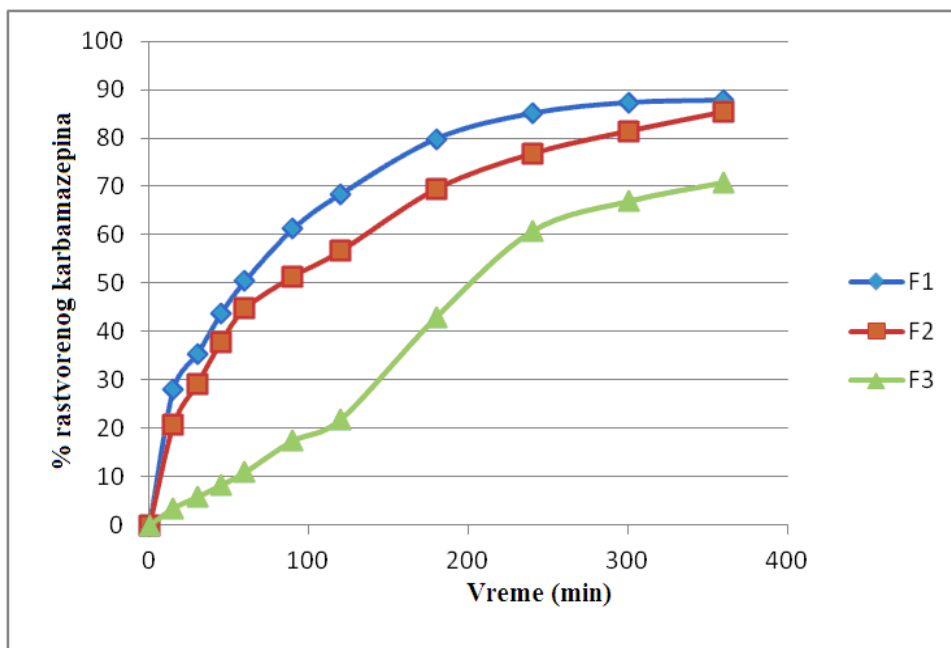


Slika 3. Profili brzine rastvaranja karbamazepina iz formulacija F5 i F10b
Figure 3. Dissolution profiles of carbamazepine from formulations F5 and F10b

Na osnovu dobijenih rezultata može se zaključiti da se povećanjem udela polimera usporava oslobađanje lekovite supstance. Međutim, važno je napomenuti da uticaj udela polimera na oslobađanje karbamazepina postaje značajan tek pri primeni PEO velike molekulske mase (formulacije F5 i F10b, Slika 3), što se jasno vidi iz izračunate vrednosti $f_2= 35,31$. Kod formulacija sa polimerom manje molekulske mase (F3 i F11, Slika 2) udeo polimera u formulaciji ne utiče značajno na brzinu oslobađanja karbamazepina, što pokazuje i izračunata vrednost $f_2= 54,71$. Može se pretpostaviti da su brzine hidratacije, bubrenja i erozije kod formulacija izrađenih sa različitim udelom polimera manje molekulske mase slične, dok se kod primene različitih udela polimera veće molekulske mase ove brzine razlikuju.

Uticaj udela karbamazepina na brzinu rastvaranja iz ekstrudata

Za ispitivanje uticaja udela karbamazepina na brzinu rastvaranja iz ekstrudata odabrane su 3 formulacije, koje sadrže od 5 do 25% karbamazepina (F1-5%, F2-10% i F3-25%). Odabrane formulacije se razlikuju i u sadržaju poloksamera i PEO polimera, ali ne u velikoj meri, čime je omogućeno ispitivanje uticaja udela lekovite supstance. Profili brzine rastvaranja karbamazepina iz ove 3 formulacije prikazani su na Slici 4.



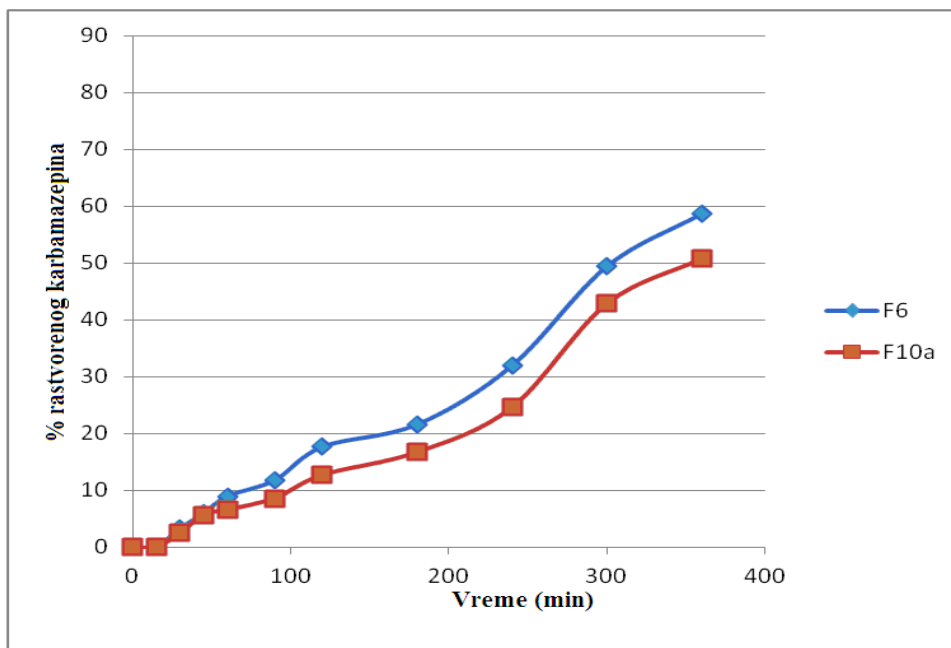
Slika 4. Profili brzine rastvaranja karbamazepina iz formulacija F1, F2 i F3
Figure 4. Dissolution profiles of carbamazepine from formulations F1, F2 and F3

Sa povećanjem udela aktivne supstance dolazi do usporavanja njenog oslobađanja, a to je vidljivo iz poređenja profila brzine rastvaranja. Pokazane su značajne razlike između formulacija F1 i F3 ($f_2 = 23,93$), koje sadrže najmanje i najveće udele karbamazepina, kao i između formulacija F2 i F3 ($f_2 = 29,55$), gde je razlika u udelima karbamazepina nešto manja. Između formulacija F1 i F2 nema značajnih razlika u brzini oslobađanja karbamazepina ($f_2 = 54,99$).

Uticaj dužine ekstrudata na brzinu rastvaranja karbamazepina

Pre početka ispitivanja uticaja svih faktora formulacije na brzinu oslobađanja karbamazepina, ekstrudati su sečeni na dužine od 0,5 i 1 cm. Za ispitivanje uticaja same dužine ekstrudata odabrane su formulacije F6 i F10a, koje imaju isti kvalitativni i kvantitativni sastav, a razlikuju se samo u dužini ekstrudata (F6-0,5 cm, F10a-1 cm).

Na osnovu profila brzine rastvaranja karbamazepina iz 2 ispitivane formulacije (Slika 5.) može se videti velika sličnost u brzini oslobađanja aktivne supstance, što pokazuje i vrednost faktora sličnosti ($f_2 = 65,76$).



Slika 5. Profili brzine rastvaranja karbamazepina iz formulacija F6 i F10a
Figure 5. Dissolution profiles of carbamazepine from formulations F6 and F10a

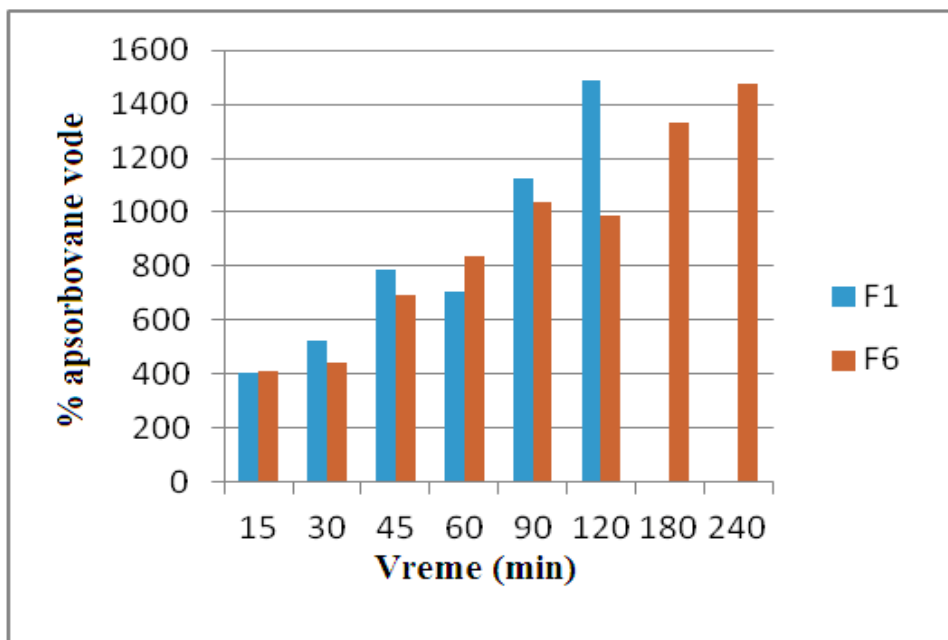
Kako nema razlike između upoređenih profila brzine rastvaranja, može se reći da dužina ekstrudata ne predstavlja značajan faktor koji utiče na oslobađanje karbamazepina. Ovo predstavlja veoma značajnu karakteristiku, jer je na taj način omogućeno prilagođavanje doziranja individualnom pacijentu (sečenjem ekstrudata), a da pritom ne dođe do promene u brzini oslobađanja leka.

Kinetika bubrenja i erozije ekstrudata

Ispitivanjem brzine rastvaranja karbamazepina uočeno je da proces oslobađanja lekovite supstance u velikoj meri zavisi od molekulske mase i udela polimera, kao i da je glavni mehanizam kontrole tog procesa sposobnost bubrenja i erozije hidrofilnog polimera. Stoga je urađeno ispitivanje koje ima cilj da pokaže u kojoj meri stepen hidratacije polimera utiče na brzinu oslobađanja lekovite supstance.

Za analizu kinetike bubrenja i erozije odabrane su 2 formulacije, F1 i F6. Ove formulacije se razlikuju u sadržaju karbamazepina, poloksamera i polimera, ali pre svega u tipu polimera (F1 sadrži PEO najmanje molekulske mase, a F6 PEO najveće molekulske mase). Izbor ovih formulacija omogućava stvaranje jasne slike o kinetici bubrenja i erozije i posledično različitim mehanizmima oslobađanja leka u prisustvu

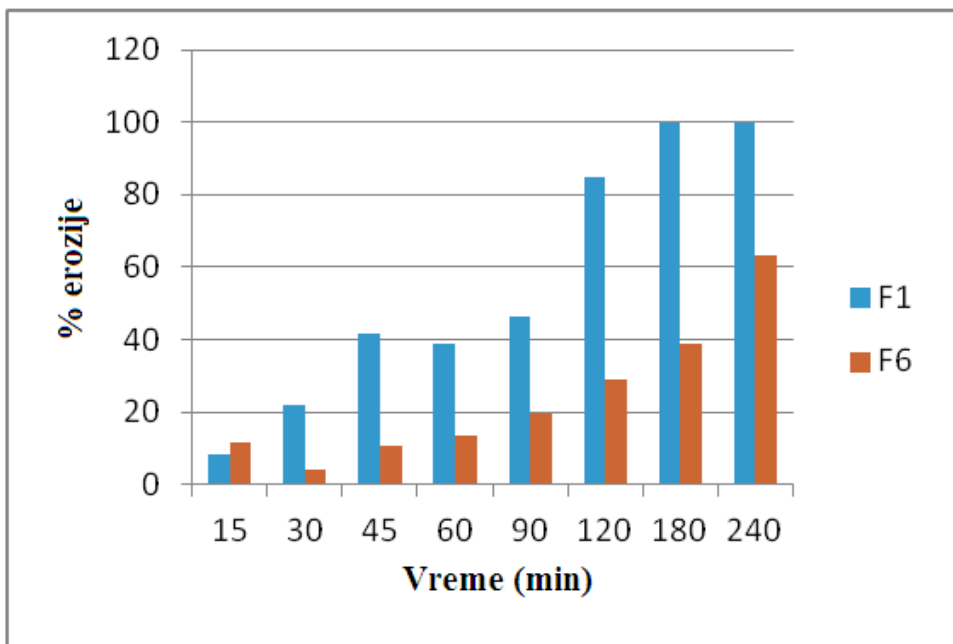
polimera različite molekulske mase. Nakon izračunavanja procenta apsorpcije vode, rezultati su predstavljeni grafički, u funkciji vremena na Slici 6.



Slika 6. Kapacitet preuzimanja vode formulacija F1 i F6
Figure 6. Water uptake capacity of formulation F1 and F6

Sa Slike 6 se uočava da sa povećanjem molekulske mase polimera dolazi do sporijeg bubrenja, tj. apsorbovanja manje količine vode. Kod polimera veće molekulske mase veća je površina linearnih, neumreženih lanaca samog polimera, pa je potrebno više vremena da voda difunduje, nagradi vodonične veze sa lancima, a zatim i da dođe do stvaranja hidrogelne barijere. Razlike između formulacija posebno su izražene u drugom, trećem i četvrtom satu praćenja. Već nakon trećeg sata dolazi do potpunog rastvaranja polimera najmanje molekulske mase, dok polimer najveće molekulske mase i dalje zadržava sposobnost apsorpcije određene količine vode. Sporije bubrenje polimera veće molekulske mase samim tim uzrokuje i usporavanje brzine rastvaranja karbamazepina.

Istovremeno je praćen i proces erozije hidrofilnih ekstrudata koji je posledica rastvaranja polimera, a rezultati su prikazani grafički na Slici 7.



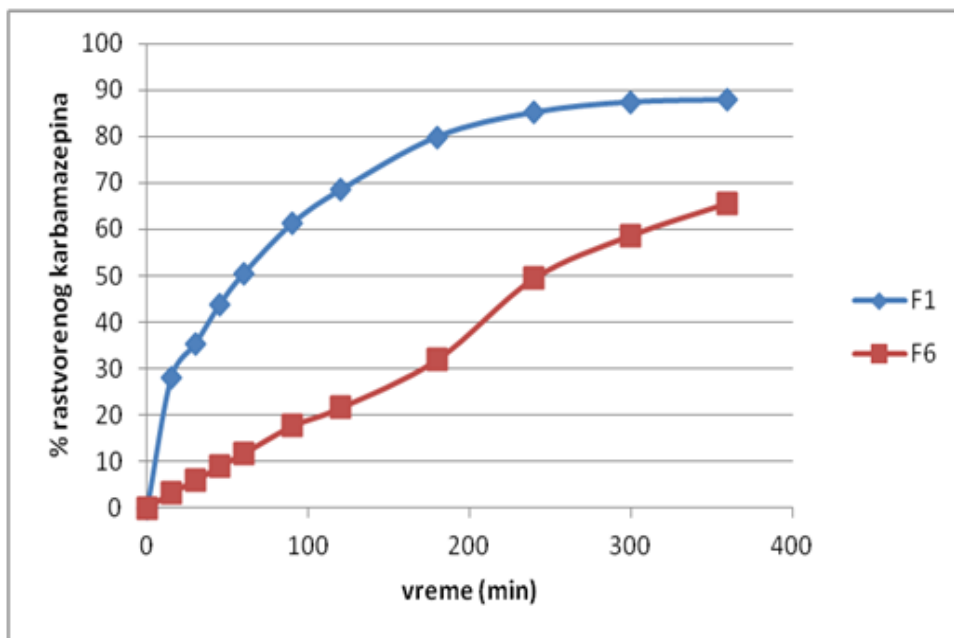
Slika 7. Stepen erozije formulacija F1 i F6

Figure 7. Degree of erosion of formulation F1 and F6

Primetno je da polimeri manje molekulske mase erodiraju u znatno većem stepenu u odnosu na polimere veće molekulske mase. Do trećeg sata ispitivanja formulacija F1 erodirala je u potpunosti. Za isto vreme formulacija F6 je dostigla vrednost procenta erozije od tek nešto ispod 40%, a do kraja ispitivanja procenat erozije je dostigao vrednost od oko 60%. Formulacije sa polimerima veće molekulske mase osim što sporije bubre, pokazuju i manji procenat erozije, što sve zajedno dovodi do usporavanja brzine rastvaranja karbamazepina. Kao što je već napomenuto, kod polimera velike molekulske mase potrebno je više vremena da voda dopre do svih polimernih lanaca. Posledično, više vremena proteći će da bi proces bubrenja dostigao svoj maksimum, posle koga kreće proces erozije.

Razlike između samih formulacija mogu se uočiti i na uporednom prikazu njihovih profila brzine rastvaranja (Slika 8.), iako se jasnije informacije dobijaju iz analize procesa bubrenja i erozije. Kod formulacije F1, do kraja trećeg sata ispitivanja oslobodilo se oko 80% karbamazepina, dok se kod formulacije F6 za isto vreme oslobodilo tek negde oko 30% karbamazepina. Jasna je veza između brzine oslobađanja karbamazepina iz ekstrudata i kinetike procesa bubrenja i erozije. Kod formulacije F1 proces erozije je znatno brži u odnosu na formulaciju F6, što je posledica bržeg

rastvaranja PEO niže molekulske mase, što posledično rezultuje i bržim oslobađanjem karbamazepina.



Slika 8. Profili brzine rastvaranja karbamazepina iz formulacija F1 i F6
Figure 8. Dissolution profiles of carbamazepine from formulations F1 and F6

Model - zavisna analiza profila brzine rastvaranja

Analizom dobijenih profila brzine rastvaranja karbamazepina iz matriksa primenom različitih matematičkih modela, pokazano je da se profili oslobađanja iz ispitivanih formulacija mogu opisati različitim kinetičkim modelima (Tabela II). Prilikom tumačenja rezultata važno je imati u vidu da se primenjeni empirijski modeli zasnivaju na različitim pretpostavkama i da nijedan od njih ne uzima u obzir sve fenomene koji doprinose oslobađanju lekovite supstance. Stoga su oni korišćeni pre svega za poređenje različitih formulacija i donošenje pretpostavki o mehanizmima oslobađanja leka iz hidrofилnih matriksa.

Tabela II Parametri kinetike brzine oslobađanja karbamazepina iz hidrofилnih matriks ekstrudata**Table II** Parameters of the in vitro release kinetic for carbamazepine hydrophilic matrix extrudates

Formulacija	<i>Korsmeyer – Peppas</i>		<i>Kinetika nultog reda</i>	<i>Peppas – Sahlin</i>			
	r^2	n	r^2	k_d	k_r	m	r^2
F1	0,982	0,350	0,217	5,610	-0,089	0,588	0,998
F2	0,993	0,410	0,475	4,801	-0,064	0,570	0,999
F3	0,976	0,978	0,976	-3,840	1,507	0,363	0,980
F4	0,987	0,709	0,928	-20,815	13,169	0,211	0,993
F5	0,992	0,372	0,333	5,114	-0,086	0,542	0,999
F6	0,994	0,981	0,994	-0,243	0,284	0,470	0,994
F7	0,978	0,945	0,977	-4,960	2,102	0,349	0,981
F8	0,981	0,912	0,978	-5,978	2,683	0,326	0,985
F9	0,985	1,146	0,978	-4,251	1,213	0,394	0,992
F10a	0,993	1,207	0,981	0,207	0,002	0,830	0,995
F10b	0,974	0,976	0,974	-4,971	1,977	0,359	0,978
F11	0,981	1,022	0,981	-2,951	1,106	0,401	0,983
F12	0,996	1,026	0,996	0,408	0,011	0,693	0,997

r^2 – koeficijent determinacije

n – difuzioni koeficijent *Korsmeyer – Peppas* modela

k_d, k_r – konstante koje se odnose na doprinos difuzije, odnosno erozije oslobađanju lekovite supstance,

m – eksponent *Peppas – Sahlin* modela koji zavisi od geometrije matriks sistema

Visoke vrednosti r^2 pokazuju da Peppas-Sahlin model najbolje opisuje oslobađanje karbamazepina iz ispitivanih sistema. Na osnovu ovoga se može zaključiti da oslobađanju leka doprinose i difuzija i erozija [18]. Ovakav zaključak ide u prilog teorijskom objašnjenju da kod hidrofилnih matriks sistema preovlađuje bimodalno oslobađanje, koje kombinuje procese difuzije i erozije. Visoke vrednosti r^2 dobijene su i

primenom Korsmeyer – Peppas matematičkog modela. Kinetika nultog reda opisuje sistem sa konstantnom brzinom oslobađanja leka i predstavlja imperativ kome se teži prilikom formulacije sistema sa kontrolisanim oslobađanjem leka. S obzirom da PEO matriks sistemi nisu inertni i da je proces oslobađanja leka kontrolisan procesima bubrenja i erozije, nije realno očekivati da se lekovita supstanca u toku celokupnog vremenskog perioda oslobađa konstantnom brzinom. Konstantna brzina oslobađanja leka se očekuje tek nakon uspostavljanja ravnoteže između procesa bubrenja i erozije, što dovodi do formiranja gel omotača konstantne debljine. Stoga je i očekivano lošije uklapanje profila brzine oslobađanja leka u model kinetike nultog reda u odnosu na Korsmeyer-Peppas i Peppas-Sahlin modele, što je pokazano kroz niže vrednosti r^2 . Najbolje uklapanje u model kinetike nultog reda pokazuju profili brzine rastvaranja karbamazepina iz formulacija F6 i F12 koje sadrže visok udeo karbamazepina i PEO polimer velike molekulske mase. Ovakav rezultat opravdava primenu PEO polimera velike molekulske mase za formulaciju terapijskih sistema kojima se želi postići kontrolisano oslobađanje lekovite supstance.

Peppas-Sahlin model omogućava procenu doprinosa procesa difuzije (konstanta k_d) i relaksacije, odnosno erozije (konstanta k_r) oslobađanju lekovite supstance. Poređenjem apsolutnih vrednosti konstanti k_d i k_r uočljivo je da proces difuzije dominira kod svih ispitivanih formulacija, osim kod formulacije F6, gde je apsolutna vrednost konstante k_r veća od vrednosti konstante k_d , odnosno izraženiji je proces erozije. Negativni predznaci ukazuju da se procesi difuzije/erozije vremenom usporavaju.

Iz navedene analize profila brzine rastvaranja karbamazepina, korišćenjem matematičkih modela, može se zaključiti da je najbolje uklapanje postignuto korišćenjem Peppas-Sahlin matematičkog modela. Mehanizam oslobađanja aktivne supstance iz hidrofilnog matriks sistema uglavnom obuhvata kombinaciju procesa difuzije i erozije, uz napomenu da je difuzija dominantni proces kod većine formulacija.

Zaključak

Na osnovu dobijenih rezultata može se zaključiti da na brzinu oslobađanja karbamazepina iz hidrofilnih ekstrudata, izrađenih sa PEO polimerima, utiču molekulska masa i udeo polimera, kao i udeo karbamazepina dok uticaj dužine ekstrudata nije značajan. PEO polimeri visoke molekulske mase su se pokazali efikasnijim u postizanju kontrolisanog oslobađanja leka, za razliku od PEO niske molekulske mase, koji posle određenog vremena u potpunosti erodiraju, što rezultuje potpunim oslobađanjem leka. Model zavisnom analizom profila brzine rastvaranja

pokazano je da oslobađanju leka doprinose i proces difuzije i erozije, pri čemu je proces difuzije izraženiji kod većine formulacija. Iz svega navedenog se može zaključiti da je odabirom PEO polimera odgovarajuće molekulske mase i koncentracije, uz odgovarajući udeo lekovite supstance, moguće izraditi ekstrudate koji pokazuju željeni profil oslobađanja karbamazepina.

Zahvalnica

Ovaj rad je realizovan u okviru projekta TR34007, finansiranog od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije.

Literatura

1. Breitenbach J. Melt extrusion: from process to drug delivery technology. *Eur J Pharm Biopharm.* 2002; 54:107–17.
2. McGinity JW, Repka MA, Koleng JJ, Zhang F. Hot-melt Extrusion Technology. In: Swarbrick J, editor. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 3rd ed. New York: Informa Healthcare; 2007. p. 2004–20.
3. Chokshi RJ, Sandhu HK, Iyer RM, Shah NH, Malick AW, Zia H. Characterization of physico-mechanical properties of indomethacin and polymers to assess their suitability for hot-melt extrusion process as a means to manufacture solid dispersion/solution. *J Pharm Sci.* 2005; 94(11):2463–74.
4. Crowley MM, Zhang F, Repka MA, Thumma S, Upadhye SB, Kumar S, et al. *Pharmaceutical Applications of Hot-Melt Extrusion: Part I. Drug Dev Ind Pharm.* 2007; 33:909–926.
5. Kolter K, Karl M, Nalawade S, Rottmann N. *Hot-Melt Extrusion with BASF Pharma Polymers-Extrusion Compendium*, 2nd ed. Ludwigshafen: BASF SE; 2011.
6. Perissutti B, Newton JM, Podczec F, Rubessa F. Preparation of extruded carbamazepine and PEG 4000 as a potential rapid release dosage form. *Eur J Pharm Biopharm.* 2002; 53:125-32.
7. Follonier N, Doelker E, Cole ET. Evaluation of hot-melt extrusion as a new technique for the production of polymer-based pellets for sustained release capsules containing high loadings of freely soluble drugs. *Drug Dev Ind Pharm.* 1994; 20:1323-39.

8. McGinity JW, Zhang F, Repka M, Koleng JJ. Hot-melt extrusion process as a pharmaceutical process. *Am Pharm Rev.* 2001; 4:25-36.
9. Djuris J, Nikolakakis I, Ibric S, Djuric Z, Kachrimanis K. Preparation and characterization of carbamazepine-polyethylene oxide hot-melt extruded solid dispersions. In *Proceedings of the 2nd Electronic Conference on Pharmaceutical Sciences*, 1-31 May 2012; Sciforum Electronic Conferences Series, 2012 (preuzeto sa adrese: <http://www.sciforum.net/conference/ecps2012/paper/795>)
10. Maggi L, Segale L, Torre ML, Machiste EO, Conte U. Dissolution behaviour of hydrophilic matrix tablets containing two different polyethylene oxides (PEOs) for the controlled release of a water-soluble drug. Dimensionality study. *Biomaterials.* 2002; 23(4):1113-19.
11. Wu N, Wang LS, Tan DCW, Moochhala SM, Yang YY. Mathematical modeling and in vitro study of controlled drug release via a highly swellable and dissoluble polymer matrix polyethylene oxide with high molecular weights. *J Contr Release.* 102 (3):569-81.
12. Kim CJ. Drug release from compressed hydrophilic Polyox® - WSR tablets. *J Pharm Sci.* 1995; 84:303-06.
13. Savas H, Guven O. Investigation of active substance release from poly(ethylene oxide) hydrogels. *Int J Pharm.* 2001; 224:151-58.
14. Repka MA, Prodduturi S, Stodghill SP. Production and characterization of hot-melt extruded films containing clotrimazole. *Drug Dev Ind Pharm.* 2003; 29:757-65.
15. Crowley MM, Zhang F, Koleng JJ, McGinity JW. Stability of polyethylene oxide in matrix tablets prepared by hot-melt extrusion. *Biomaterials.* 2002; 23:4241-48.
16. Colombo P, Bettini R, Santi P, Peppas NA. Swellable matrices for controlled drug delivery: gel-layer behavior, mechanisms and optimal performance. *Pharmaceutical Science and Technology Today.* 2000; 3(6):198-204.
17. *Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms.* U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 1997.
18. Costa P, Sousa Lobo JM. Modeling and comparison of dissolution profiles. *Eur J Pharm Sci.* 2001; 13:123-33.

Investigation the influence of formulation factors on the carbamazepine released rate and swelling and erosion kinetics of hydrophilic extrudates

Jelena Đuriš, Jelena Radojičić, Đorđe Medarević, Svetlana Ibrić*

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

* Corresponding author: Prof dr Svetlana Ibrić

e-mail: svetlana.ibric@pharmacy.bg.ac.rs

Summary

Hot-melt extrusion has been widely used during last decade in the development formulation with poorly soluble drugs, as well as, modified released formulation. Numerous factors can influence on the drug released rate from prepared extrudates. The aim of this study is to investigate the influence of the polyethylene oxide (PEO) polymers molecular weight and proportion, proportion of carbamazepine and extrudates length on carbamazepine dissolution rate and extrudates swelling and erosion kinetics. Extrudates contained carbamazepine (5-25%), Poloxamer 407 (15-25%) and 50-80% of one of the different polyethylene oxide polymers PEO WSR (N60K, Coagulant, 301 i 303). Polymers of molecular mass $2-7 \times 10^6$ were used. Dissolution testing for the hot-melt extrudates was performed during 8 hours. Carbamazepine released rate is decreased with increasing molecular weight and proportion of polymer and increasing proportion of carbamazepine. Extrudates length doesn't affect carbamazepine dissolution rate significantly. Analyzing the processes of swelling and erosion it was concluded that formulations with PEO of higher molecular weight exhibit slower swelling swell and lower degree of erosion, that all cause decrease of carbamazepine dissolution rate. Carbamazepine is released from hydrophilic matrix systems by the combination of diffusion and erosion processes, with higher contribution of the diffusion process.

Key words: hot-melt extrusion, polyethylene oxides, carbamazepine, modified drug release, swelling, erosion
