

ФАРМАЦІЯ

УДК 534:615.453.6

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2024.3.6>

ФРАКТАЛЬНО-ПЕРКОЛЯЦІЙНЕ МОДЕЛЮВАННЯ СТРУКТУРОВАНОСТІ ПРЕСОВАНИХ ТАБЛЕТОК ЛІЗИНОПРИЛУ

Бордюк Микола Анатолійович,

кандидат фізико-математичних наук, доцент,
доцент кафедри фундаментальних дисциплін
КЗВО «Рівненська медична академія»
ORCID: 0000-0001-7693-8343
Scopus-Author ID: 6602674793

Шевчук Тетяна Миколаївна,

кандидат фізико-математичних наук, доцент,
доцент кафедри фізики, астрономії та методики викладання
Рівненського державного гуманітарного університету
ORCID: 0000-0002-8351-2161
Scopus-Author ID: 57219877711

Ковалець Антоніна Володимирівна,

здобувачка вищої освіти
Рівненського державного гуманітарного університету

У статті з погляду фрактально-перколяційного підходу проаналізовано процеси структуроутворення пресованих таблеток лізиноприлу. Показано можливості використання моделі перколяційного кластера для оцінки структурних параметрів пресованих фармацевтичних препаратів.

Під час аналізу процесів пресування й формування структури квазірівноважного стану таблеток, флуктуаційного вільного об'єму, міжмолекулярних каркасів, параметрів порядку в дисипативних структурах, механічних властивостей використовується моделювання в межах фрактального формалізму.

Параметри перколяційної моделі та фрактального формалізму визначалися на основі експериментальних ультразвукових досліджень пресованих таблеток.

Використовувалися постулати теорії перколяції з можливістю аналізувати критичні явища в топологічно неоднорідних системах з неупорядкованими елементами й оцінкою внутрішнього зв'язку між фізичними, механічним та геометричними (структурними) параметрами неупорядкованих систем, якими є пресовані таблетки. Перколяційний аналіз структури пресованого композита здійснювався згідно з теорією протікання по дотичних сферах.

Структуру пресованої таблетки розглядали на основі кластерної моделі (порядок – перехідна ділянка – безпорядок). Кластер у цій моделі з вихідними з нього ланцюгами схожий на добре відомий кластер у моделі Віттена – Сандера (WS).

Ці структуроутворення характеризували критичними перколяційними індексами. Ділянки ближнього порядку в пресованій таблетці та перехідні утворюють каркас перколяційного кластера, і така підмножина описується критичним індексом перколяції β . Іншу підмножину в структурній організації становлять неупорядковані ділянки, що характеризуються критичним індексом перколяції ν_0 . За критичного вмісту складових частинок таблетки вони утворюють нескінченні ланцюги, з'єднані елементами, і каркас. Їхня поведінка описується критичними індексами γ , t . Критичні індекси перколяції визначали за значеннями фрактальної розмірності структуроутворень пресованих таблеток. Уважали, що флуктуаційний вільний об'єм зосереджений у ділянках безпорядку та перехідних, що дає змогу розглядати їх як фрактальні, розмірність яких збігається з розмірністю ділянок локалізації «надлишкової» енергії. Така розмірність характеризує ступінь збудження неупорядкованих ділянок у кластерній моделі. Значення цього параметра вказує на формування флуктуаційного об'єму в усіх ділянках моделюваної структури пресованої таблетки. Такі процеси в зміні структуроутворень знаходять підтвердження за аналізом розподілу розмірів мікропорожнин вільного об'єму.

Як об'єкти дослідження використовували лікарські форми у вигляді пресованих таблеток лізиноприл-астрафарм (фармакотерапевтичної групи інгібіторів АПФ) різного вмісту активної речовини.

Визначення таких характеристик пресованих фармацевтичних препаратів дають змогу прогнозувати їх поведінку в умовах формування та дії зовнішніх факторів.

Ключові слова: пресовані таблетки, лізиноприл-астрафарм, кластерна та перколяційна моделі, фрактальний формалізм.

Bordyuk Mykola, Shevchuk Tetyana, Kovalets Antonina. Fractal-Percolation Modeling of the Structure of Pressed Lisinopril Tablets

In the article, the processes of structure formation of pressed lisinopril tablets are analyzed from the standpoint of the fractal-percolation approach. The possibility of using the percolation cluster model to estimate the structural parameters of pressed pharmaceutical preparations is shown.

In the analysis of pressing processes and formation of the structure of the quasi-equilibrium state of tablets, fluctuating free volume, intermolecular frameworks, order parameters in dissipative structures, mechanical properties, modeling within the framework of fractal formalism is used.

The parameters of the percolation model and fractal formalism were determined on the basis of experimental ultrasound studies of pressed tablets.

The postulates of the percolation theory were used, with the possibility of analyzing critical phenomena in topologically heterogeneous systems with disordered elements and evaluating the internal relationship between physical, mechanical and geometric (structural) parameters of disordered systems, which are pressed tablets. The percolation analysis of the pressed composite structure was carried out according to the theory of flow along tangential spheres.

The structure of the pressed tablet was considered based on the cluster model (order-transition region-disorder). The cluster in this model with its resulting chains is similar to the well-known cluster in the Witten-Sander (WS) model.

These structural formations were characterized by critical percolation indices. The short-range order regions in the compressed tablet and the transients form the framework of the percolation cluster, and such a subset is described by the critical percolation index β . Another subset in the structural organization consists of disordered regions characterized by a critical percolation index ν_0 . At a critical content of constituent particles of the tablet, they form endless chains connected by elements and a framework. Their behavior is described by critical indices γ , t . Critical percolation indices were determined by the values of the fractal dimension of structural formations of pressed tablets. It was believed that the fluctuating free volume is concentrated in the regions of disorder and transients, which makes it possible to consider them as fractals, the dimension of which coincides with the dimension of the regions of "excess" energy localization. This dimension characterizes the degree of excitation of disordered regions in the cluster model. The value of this parameter indicates the formation of the fluctuation volume in all areas of the simulated structure of the pressed tablet. Such processes in the change of structural formations are confirmed by the analysis of the size distribution of microcavities in the free volume.

The subjects of the study were dosage forms in the form of pressed tablets of lisinopril-astrafarm (pharmaceutical group of ACE inhibitors) with different content of the active substance.

Determination of such characteristics of pressed pharmaceutical preparations allows to predict their behavior under the conditions of formation and action of external factors.

Key words: pressed tablets, lisinopril-astrafarm, cluster and percolation models, fractal formalism.

Вступ. Якість лікарського засобу (сукупність його властивостей) є найважливішою характеристикою та має відповідати законодавству України, вимогам Всесвітньої організації охорони здоров'я та сукупності належних практик GMP, GLP, GCP, GDP, GPP, GSP [1].

У роботі [2] зазначається, що в Україні атестовано два методи дослідження лікарських препаратів – спектроскопія ядерного магнітного резонансу й рентгеноструктурний аналіз. Обидва методи є важливими для контролю якості й затребувані фармацевтичними компаніями для аналізу структури, чистоти та відповідності фармацевтичних субстанцій чинним стандартам. Ці методи можуть доповнюватися ультразвуковою діагностикою лікарських препаратів [3]. Експериментальні ультразвукові дослідження дають змогу визначати структурні параметри неоднорідних систем з використанням фрактального підходу [4]. Такий підхід допомагає створювати топологічні

3D-моделі [5], визначати зміну фрактальності при модифікації матеріалів [6], утворення агрегатів нової фази [7], властивості дифузії та інші транспортні процеси в неоднорідних системах [8].

Мета статті – проаналізувати процеси структуроутворення пресованих таблеток з використанням перколяційної моделі та фрактального формалізму.

Матеріали та методи. Як об'єкти дослідження використовували лікарські форми у вигляді пресованих таблеток лізиноприл-астрафарм (фармакологічної групи інгібіторів АПФ) з активною речовиною lisinopril. Таблетки білого кольору плоскоциліндричної форми містили лізиноприлу 5 мг, 10 мг, 20 мг. В основу роботи експериментальної установки з визначення акустичних параметрів пресованих таблеток покладено методику, яка дає змогу досліджувати силове поле гетерогенної структури, що зумовлює швидкість поширення ультразвуку, його поглинання [3; 9].

Результати. Перколяційні кластери, як і фрактальні, характеризуються фрактальними властивостями. Формування пресованих таблеток у силовому механічному полі розглядалося як утворення перколяційного кластера. У разі неупорядкованої системи з випадковим розподіленням ділянок фази таблетки величина порогу перколяції $c_{n,кр}$ визначається як функцією розподілення цих ділянок, так і розмірністю простору і може змінюватися в широких межах. Внутрішній безкінечний кластер (перколяційний) статистично самоподібний (рис. 1).

Перколяційний аналіз структури пресованого композиту (таблетки) здійснювався згідно з теорією протікання по дотичних сферах (рис. 2).

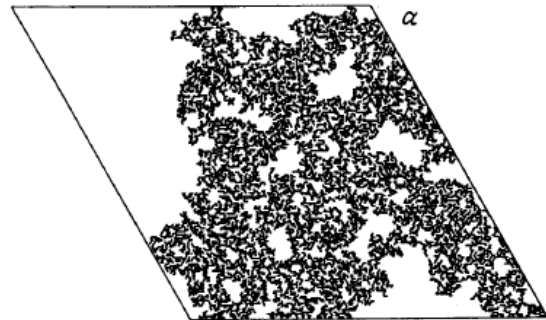
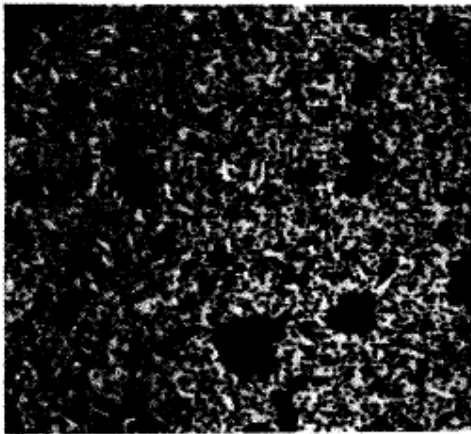


Рис. 1. Формування перколяційної кластерної структури пресованих таблеток

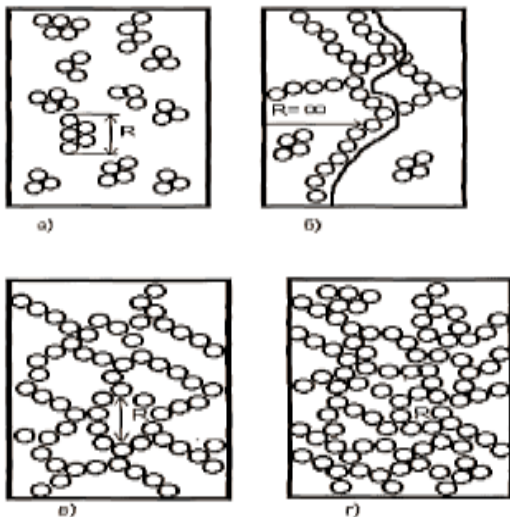


Рис. 2. Модель формування безкінечного перколяційного кластера по дотичних сферах із концентрації таблетки при збільшенні їх концентрації в композиті: а) – г) стадії формування кластера; R – радіус ближньої кореляції кластера, рівний середньому розміру комірок каркаса

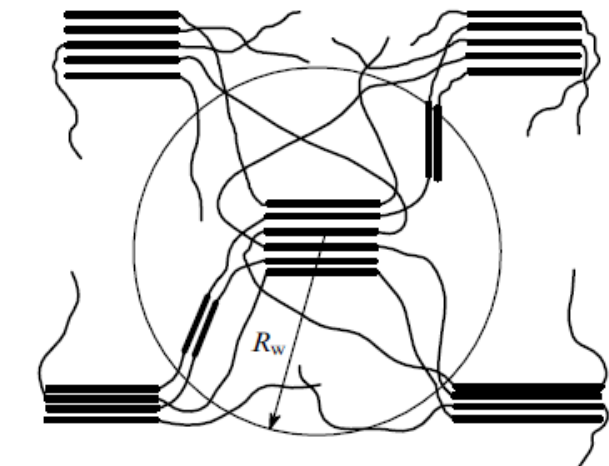


Рис. 3. Кластерна модель структури пресованої таблетки

намічно стабільні кластери. По-друге, щільність складових частинок кластера буде знижуватися з віддаленням від центра кластера, зумовлюючи типovu для фракталів залежність $\rho(L)$. Відповідно до цієї залежності передбачається наявність у структурі пресованої таблетки анізотропії певних «згустків» і «розріджень» маси. Подібне «згущення» маси можна пояснити існуванням локального порядку. Розмір фрактального кластера R_w і число частинок у ньому N_r пов'язані таким співвідношенням:

$$N_r \propto R_w^{d_f} \quad (1)$$

Фрактальну розмірність для цієї структури [11] можна визначити зі співвідношення:

$$d_f = (d - 1)(1 + \nu), \quad (2)$$

де ν – коефіцієнт Пуассона.

Коефіцієнт Пуассона визначається з формули:

$$\nu = \frac{2 - (v_1/v_0)^2}{2(1 - (v_1/v_0)^2)} \quad (3)$$

У такій системі структуроутворення характеризуються критичними перколяційними індексами. Ділянки ближнього порядку в пресованій таблетці та перехідні утворюють каркас перколяційного кластера, і така підмножина описується критичним індексом перколяції β . Іншу підмножину в структурній організації становлять неупорядковані ділянки, що характеризуються критичним індексом перколяції ν_0 . За критичного вмісту складових частинок таблетки вони утворюють нескінченні ланцюги, з'єднані елементами, і каркас. Їхня поведінка описується критичними індексами γ , t . Критичні індекси перколяції визначали за значеннями фрактальної розмірності структуроутворень пресованих таблеток:

$$\beta = \frac{1}{d_f}; \quad \nu_0 = \frac{2}{d_f}; \quad \gamma = \frac{3}{d_f}; \quad t = \frac{4}{d_f} \quad (4)$$

$$\alpha = 2 - 2\beta - \gamma$$

Значення цих індексів залежно від вмісту активної речовини подано в таблиці 1. Аналіз

критичних індексів перколяції вказує на відсутність суттєвої відмінності в структурній організації таблеток лізіноприлу за різної концентрації активної речовини. Така близькість у значеннях критичних індексів перколяції вказує на значущість тиску пресування на процеси структуроутворень таблеток лізіноприлу та однакову топологічність.

Для пресованих таблеток структура перколяційного кластера може бути прийнята двовимірною ($d=2$) або, урахуваючи об'ємні ефекти, тривимірною з ($d=3$). Значення критичних індексів перколяції дає змогу визначити в такій моделі максимальні розміри скінченного кластера:

$$\Delta = d \cdot \nu_0 - \beta = \frac{2d - 1}{d_f} \quad (5)$$

У разі виявлення площинних ефектів $\Delta = \frac{3}{d_f}$, а об'ємних – $\Delta = \frac{5}{d_f}$.

Властивості перколяційного кластера в самоподібному режимі характеризує параметр S й описує швидкість росту опору фракталу зі збільшенням його просторового масштабу. Величина аномальної дифузії Θ під час аналізу сорбційних властивостей пресованих таблеток непрямим чином дає змогу враховувати вплив масштабу на коефіцієнт дифузії. Для обчислення цих характеристик використовували співвідношення:

$$\Theta = \frac{t - \beta}{\gamma}; \quad S = \frac{t}{\nu_0} + d - 2 \quad (6)$$

для $d=2$ та $d=3$.

Розраховані значення відповідних характеристик перколяційного кластера для таблеток лізіноприлу подано в таблиці 2.

Скелет нескінченного перколяційного кластера фрактальної структури в пресованих таблетках лізіноприлу, з урахуванням критичного індексу \square_b , що описує потужність скелета кластера (для $d=2$ індекс $\square_b=1,67$ і для $d=3$ $\square_b=1,68$), характеризуємо фрактальною розмірністю d_\square , а також фрактальною розмірністю блукань d_w ,

Таблиця 1

Критичні індекси перколяції для лізіноприлу

Маса активної речовини, мг	d_f	β	ν_0	γ	t	\square
2,5	2,546	0,393	0,786	1,179	1,572	0,035
5,0	2,554	0,392	0,784	1,176	1,568	0,040
10,0	2,546	0,393	0,786	1,179	1,572	0,035
20,0	2,544	0,393	0,786	1,179	1,572	0,035

Таблиця 2

Показник, який визначає максимальні розміри кластера, показник властивостей перколяційного кластера в самоподібному режимі та характеристики аномальної дифузії для пресованих таблеток

Маса активної речовини, мг	Δ		S		Θ
	d=2	d=3	d=2	d=3	
2,5	1,179	1,965	2	3	1,500
5,0	1,176	1,960	2	3	1,500
10,0	1,179	1,965	2	3	1,500
20,0	1,179	1,965	2	3	1,500

внутрішньою розмірністю блукань d_w , та спектральною розмірністю d_s [11]:

$$z = 12 - 36 \frac{v}{v+1} \quad (d=3). \quad (10)$$

$$d_p = d - \frac{\beta_b}{v_0}; \quad d_w = \frac{d_f}{2 + \Theta}; \quad d_w = 2 + \Theta; \quad d_s = \frac{d_f}{2 + \Theta}. \quad (7)$$

Як впливає з поданих у таблиці 3 даних, Z у пресованій таблетці визначає умовний кристал з вузлами порядку 4–5 одиниць, а це вказує на те, що при прикладанні зовнішніх навантажень деформація перколяційної решітки відбувається за закономірностями традиційних пресованих матеріалів.

При формуванні перколяційного кластера виникає опір, який характеризується показником зв'язку опору кластера з його питомим опором, розмірністю моментів часу t , у яких блукання (формувальні структурні елементи таблетки) повертається у вихідну точку, та розмірністю зовнішньої границі кластера

Вплив високих тисків у технології отримання таблеток лізиноприлу не перешкоджає існуванню флуктуаційного вільного об'єму. У пресованих таблетках такий об'єм зосереджений у ділянках безпорядку та перехідних, що дає змогу розглядати їх як фрактальні, розмірність яких збігається з розмірністю ділянок локалізації «надлишкової» енергії. Така розмірність характеризує ступінь збудження невпорядкованих ділянок у кластерній моделі й може бути визначена як:

$$\varepsilon = d_w - d_f; \quad d_{vac} = 1 - \frac{d_s}{2}; \quad d_h = 1 + \frac{1}{v_0} \quad (8)$$

$$D_f = \frac{2(1-v)}{1-2v}. \quad (11)$$

Вищезазначені параметри, які характеризують процеси структуроутворення перколяційного кластера, подано в таблиці 3.

З моделі перколяційної ґратки визначали координатне число, яке вказує на розміщеність складових частинок наповнювача таблетки згідно зі співвідношеннями [12]:

$$z = 8 - 16 \frac{v}{v+1} \quad (d=2); \quad (9)$$

Значення цього параметра вказує на формування флуктуаційного об'єму в усіх ділянках модельованої структури пресованої таблетки.

Таблиця 3

Розмірність перколяційних кластерів, фрактальна розмірність блукань, внутрішня розмірність блукань та спектральна розмірність, показник зв'язку опору кластера з його питомим опором, розмірність моментів часу t , у яких блукання повертається у вихідну точку, та розмірність зовнішньої границі кластера для пресованих таблеток лізиноприлу

Маса активної речовини, мг	$d_{\square}, d=2, \square_b=1,67$	$d_{\square}, d=3, \square_b=1,68$	d_w	d_w	d_s	\square	d_{vac}	d_h	z	
									d=2	d=3
2,5	0,125	0,863	0,727	3,500	1,454	0,954	0,273	2,272	4,569	4,280
5,0	0,130	0,857	0,730	3,500	1,460	0,946	0,270	2,276	4,529	4,191
10,0	0,125	0,863	0,727	3,500	1,454	0,954	0,273	2,272	4,569	4,280
20,0	0,172	0,863	0,730	3,500	1,460	0,956	0,270	2,272	4,569	4,280

Такі процеси в зміні структуроутворень підтверджуються аналізом розподілу розмірів мікропорожнин вільного об'єму, який визначається фрактальною розмірністю:

$$D_{f,v} = 1 + \frac{1}{3 - d_f}. \quad (12)$$

Варто зауважити, що вміст активної речовини майже не впливає на параметри фрактально-перколяційної моделі пресованого лікарського препарату.

Висновки. Використання перколяційної та кластерної моделей пресованих таблеток лізоноприлу й фрактального формалізму дає змогу за перколяційними параметрами передбачити процеси дифузії структуроутворень та можливу поведінку за умов дії зовнішніх чинників, зокрема механічних силових полів і температурних режимів. Розгляд складових частинок пресованих систем як фракталів дає змогу аналізувати процеси структурної організації в таблетках.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вельчинська О. В., Ніженковська І. В. Сучасні дефініції стандартизації лікарських засобів. *Health & Education*. 2024. Вип. 2. С. 125–131.
2. Чебанов В. А. Хімічні дослідження для вітчизняної фармації як складова національної безпеки. *Вісн. НАН України*. 2022. № 9. С. 15–21.
3. Бордюк М. А., Шевчук Т. М., Кривцов В. В., Машченко В. А. Ультразвукові дослідження пресованих таблеток лізоноприлу. *Health & Education*. 2023. Вип. 3. С. 54–62.
4. Shevchuk T.M., Bordyuk M.A., Krivtsov V.V., Mashchenko V.A. Fractal Percolation Approach in Determining Structured and Mechanical Properties of Polyurethane Auxetics. *Metallophysics and Advanced Technologies*. 2020. V. 42. № 9. P. 1293–1302.
5. Mygal V.P., Mygal G.V. Topological 3D Model of the Functioning of a Dynamic System Cognitive Estimation of Complexity *J. Nano- Electron. Phys.* 2010. Том 13. № 4, 04023(6cc).
6. Donets S. Ye., Lytvynenko V.V., Startsev O.V., Lonin Yu.F., Ponomarev A.G., Uvarov V.T. Fractal analysis of fractograms of aluminum alloys irradiated with high current electron beam. *Physics and Chemistry of Solid State*. 2023. Vol. 24. № 2. P. 249–255.
7. Забашта Ю. Ф., Ковальчук В. І., Булавін Л. А. Кінетика фазового переходу в змінному температурному полі. *Укр. фіз. журн.* 2021. Т. 66, № 11. С. 976–980.
8. Janssen H., Stenull O. Scaling Exponents for a Monkey on a Tree: Fractal Dimensions of Randomly Branched Polymers. 2012. *Physical Review E*, 85(5), 051126(15pp).
9. Shevchuk T. M., Bordyuk M. A., Krivtsov V. V., ets. Viscoelastic Properties of Filled Polyurethane Auxetics. *Physics and Chemistry of Solid State*. 2021. Vol. 22. № 2. P. 328–335.
10. Shevchuk T. M., Bordyuk M. A., Mashchenko V. A., ets. Percolation characteristics of filled polyurethane auxetics. *Physics and Chemistry of Solid State*. 2022. Vol. 23. № 3. P. 590–596.
11. Шевчук Т. М., Бордюк М. А., Кривцов В. В., Машченко В. А. Фрактально-перколяційне моделювання структурної організації наповненого полівінілхлориду. *Полімерний журнал*. 2019. Т.41, № 2. С. 109–115.
12. Шевчук Т. М., Бордюк М. А. Фрактальність та параметр Грюнайзена полімерних систем з від'ємним коефіцієнтом Пуассона. *Фізика і хімія твердого тіла*. 2016. Т. 17. № 4. С. 476–481.

REFERENCES

1. Velchynska O. V., Nizhenkovska I. V. Suchasni defynitsiyi standartyzatsiyi likarskykh zasobiv. *Health & Education*. 2024. Vyp. 2. S. 125–131.
2. Chebanov V. A. Khimichni doslidzhennya dlya vitchyznyanoi farmatsiyi yak skladova natsionalnoyi bezpeky. *Visn. NAN Ukrayiny*. 2022. № 9. S. 15–21.
3. Bordyuk M. A., Shevchuk T. M., Krivtsov V. V., Mashchenko V. A. Ultrazvukovi doslidzhennya presovanykh tabletok lizonopryl. *Health & Education*. 2023. Vyp. 3. S. 54–62.
4. Shevchuk T. M., Bordyuk M. A., Krivtsov V. V., Mashchenko V. A. Fractal Percolation Approach in Determining Structured and Mechanical Properties of Polyurethane Auxetics. *Metallophysics and Advanced Technologies*. 2020. V. 42. № 9. P. 1293–1302.
5. Mygal V. P., Mygal G. V. Topological 3D Model of the Functioning of a Dynamic System Cognitive Estimation of Complexity *J. Nano- Electron. Phys.* 2010. Tom 13. № 4, 04023(6cc).
6. Donets S. Ye., Lytvynenko V. V., Startsev O. V., Lonin Yu. F., Ponomarev A. G., Uvarov V. T. Fractal analysis of fractograms of aluminum alloys irradiated with high current electron beam. *Physics and Chemistry of Solid State*. 2023. Vol. 24. № 2. P. 249–255.
7. Zabashta YU. F., Kovalchuk V. I., Bulavin L. A. Kinyetika fazovoho perekhodu v zminnomu temperaturnomu poli. *Ukr. fiz. zhurn.* 2021. T. 66, № 11. S. 976–980.
8. Janssen H., Stenull O. Scaling Exponents for a Monkey on a Tree: Fractal Dimensions of Randomly Branched Polymers. 2012. *Physical Review E*, 85(5), 051126(15pp).
9. Shevchuk T. M., Bordyuk M. A., Krivtsov V. V., ets. Viscoelastic Properties of Filled Polyurethane Auxetics. *Physics and Chemistry of Solid State*. 2021. Vol. 22. № 2. P. 328–335.

10. Shevchuk T. M., Bordyuk M. A., Mashchenko V. A., ets. Percolation characteristics of filled polyurethane auxetics. *Physics and Chemistry of Solid State*. 2022. Vol. 23. № 3. P. 590–596.
11. Shevchuk T. M., Bordyuk M. A., Krivtsov V. V., Mashchenko V. A. Fraktalno-perkolyatsiyne modelyuvannya strukturnoyi orhanizatsiyi napovnenoho polivinilkhlorydu. *Polimernyy zhurnal*. 2019. T.41, № 2. S. 109–115.
12. Shevchuk T.M., Bordyuk M.A. Fraktalnist ta parametr Hryunayzena polimernykh system z vidyemnym koefitsiyentom Puassona. *Fizyka i khimiya tverdoho tila*. 2016. T. 17. № 4. S. 476–481.