РАЗРАБОТКА КОМПОЗИЦИОННЫХ ПОЛИМЕРНЫХ МАТРИЧНЫХ ТАБЛЕТОК С ЗАДАННЫМ ВРЕМЕНЕМ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ИЗОСОРБИДА ДИНИТРАТА МЕТОДОМ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

Черный А. А.[1], Кондратов С. А.[2], Олейников Д. С.[1], Савяк Р. П.[1]

РОЗРОБКА КОМПОЗИЦІЙНИХ ПОЛІМЕРНИХ МАТРИЧНИХ ТАБЛЕТОК ІЗ ЗАДАНИМ ЧАСОМ ВИВІЛЬНЕННЯ ІЗОСОРБІДУ ДИНІТРАТУ МЕТОДОМ МАТЕМАТИЧНОГО МОДЕЛЮВАННЯ

Чорний О. О.[1], Кондратов С. О.[2], Олійников Д. С.[1], Савяк Р. П.[1]

DEVELOPMENT COMPOSITE POLYMER MATRIX TABLETS WITH A PRESET TIME OF ISOSORBIDE DINITRATE RELEASE BY THE METHOD OF MATHEMATICAL MODELING

Chornyi A.[1], Kondratov S.[2] Oleynikov D.[1], Savyak R.[1]

[1]ТОВ «НПФ «Мікрохім»
м. Рубіжне, Луганской обл., Україна
chornyi@microkhim.com

[2]Інститут хімічних технологій
Східноукраїнського національного університету ім. В. Даля
г. Рубежне, Луганської обл., Україна
kondratovsa@gmail.com

Вивчено кінетику вивільнення ізосорбіду динітрату з покритих і непокритих гранул. Проведено статистичний аналіз отриманих результатів. Встановлено слабкий вплив pH на кінетику вивільнення. Розраховано кількість кожного типу гранул, що входить до складу ядра таблеток, для досягнення бажаного профілю вивільнення. Для експериментальної перевірки моделі напрацьована партія матричних таблеток з використанням покритих і непокритих гранул. Проведено дослідження кінетики вивільнення ізосорбіду динітрату з таблеток. Проведено статистичний аналіз отриманих даних і порівняння результатів з розрахунками за моделлю.

Ключові слова: *ізосорбіду динітрат; матричні таблетки; гранули; статистичний аналіз; кінетика вивільнення; математичне моделювання*

Изучена кинетика высвобождения изосорбида динитрата из покрытых и непокрытых гранул. Проведен статистический анализ полученных результатов. Установлено слабое влияние pH на кинетику высвобождения. Рассчитано количество каждого типа гранул, входящего в состав ядра таблеток, для достижения желательного профиля высвобождения. Для экспериментальной проверки модели наработана партия матричных таблеток с использованием покрытых и непокрытых гранул. Проведено исследование кинетики высвобождения изосорбида динитрата из таблеток. Проведены статистический анализ полученных данных и сравнение результатов с расчетами по модели.

Ключевые слова: *изосорбида динитрат; матричные таблетки; гранулы; статистический анализ; кинетика высвобождения; математическое моделирование*

The release kinetics of isosorbide dinitrate from coated and uncoated granules was studied. A statistical analysis of the results. A low pH effect on release kinetics has been established. The amount of each type of granules that make up the tablet core is calculated to achieve the desired release profile. For experimental verification of the model, a batch of matrix tablets was produced using coated and uncoated granules. A study of the kinetics of release of isosorbide dinitrate from tablets. A statistical analysis of the obtained data and a comparison of the results with calculations by the model were carried out.

Keywords: *isosorbide dinitrate; matrix tablets; granules; statistical analysis; release kinetics; math modeling*

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в области моделирования процессов высвобождения лекарственного средства из таблеток разрабатываются математические модели, описывающие механизмы диффузии, эрозия и деградация матрицеобразующего полимера. Можно выделить следующие типы моделей: диффузионно-контролируемые модели; модели на основе растворения полимера; модели на основе эрозии; модели для многокомпонентных систем [1-4]. Эти модели обычно описываются сложными системами дифференциальных уравнений и содержат параметры, которые трудно или невозможно определить независимым экспериментальным путем. Такие модели хороши для понимания сущности и механизма пролонгированного действия лекарственных средств, но мало приспособлены для решения практических задач.

ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ

Базовая идея настоящей работы заключается в использовании для производства таблеток композитного препарата пролонгированного действия нескольких составляющих с разной скоростью высвобождения. Такими компонентами могут быть два типа гранул: матричные непокрытые для сравнительно быстрого высвобождения и покрытые для более медленного высвобождения препарата.

Целью настоящей работы является разработка экспериментально-статистической модели для подбора состава таких матричных таблеток с профилем высвобождения изосорбида динитрата (ИСДН), максимально близким к заданному, на основе выявления статистических закономерностей высвобождения препарата из гранул при разных значениях pH буферных растворов, имитирующих разные разделы ЖКТ.

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ

Было проведено изучение кинетики высвобождения ИСДН из компонентов матричных таблеток – покрытых и непокрытых гранул препарата и проведен статистический анализ полученных результатов. Для одного и того же значения времени и разных значений pH рассчитывали средние значения высвобождения и среднеквадратическое отклонение (СКО). Далее для каждой серии параллельных измерений при одном и том же значении pH и времени выдержки рассчитывали эмпирические значения критерия Шапиро–Уилка для проверки гипотезы о нормальном распределении. После этого для набора серий при одном и том же времени и разных pH рассчитывали эмпирические значения критерия Кохрена для проверки однородности дисперсий, непараметрического критерия Краскелла–

Уоллиса с учетом повторяющихся групп и поправкой Имана–Дэвенпорта.

Как следует из результатов, для большинства серий эмпирическое значение критерия Шапиро–Уилка превышает критическое, что позволяет принять гипотезу о наличии нормального распределения. Этот критерий является одним из наиболее эффективных для проверки наличия нормального распределения в выборках.

Сопоставление отдельных выборок друг с другом выявило, что серии при pH 1,2 и 4,5 с помощью критериев Фишера об однородности дисперсий и Крамера–Уэлча о равенстве средних выявило следующие закономерности:

– во всех случаях средняя степень высвобождения ИСДН и среднеквадратичное отклонение при pH 6,8 оказывались на несколько процентов выше, чем при pH 1,2 и 4,5;

– для пар (pH 1,2) – (pH 4,5) во всех случаях принимались гипотезы об однородности дисперсий и равенстве средних значений

– для выборок (pH 1,2) – (pH 6,8) и (pH 4,5) – (pH 6,8) в 80 процентах случаев дисперсии были однородными, однако примерно в 50 % случаев отвергалась гипотеза о равенстве средних.

В целом, на уровне невысоких значений СКО, значения степени высвобождения ИСДН из гранул при разных pH с точки зрения статистики нельзя считать однородными, однако, в целом, влияние pH на степень высвобождения оказывается слабым. Поэтому в первом приближении можно пренебречь различиями и считать, что pH не влияет на скорость высвобождения ИСДН из гранул различного типа.

Учитывая слабое влияние pH на кинетику высвобождения, мы объединили выборки при разных pH для каждого значения времени.

При моделировании высвобождения из таблеток на основе гранул использовали характеристики нормального распределения для каждого из типов гранул и каждого значения времени. При составлении модели исходили из следующих допущений:

а) гранулы разных типов высвобождают ИСДН независимо друг от друга;

б) кинетика высвобождения ИСДН из гранул одного типа в составе таблеток такая же, как для свободных гранул.

Для составления модели задали желательный нижний и верхний пределы высвобождения ИСДН, по которым был рассчитан средний профиль (рис. 1). Расчет состава проводили по среднему профилю.

Рис. 1. Желательный, расчетный и экспериментальный профиль высвобождения ИСДН из таблеток: 1,2 – верхний и нижний пределы желательного профиля

Рассмотрим модель в общем виде. Пусть профиль состоит из N точек времени $t_1, t_2,\ldots, t_N$, а композиция препарата состоит из r типов гранул. При этом $r < N$. Каждый тип гранул содержит m_i мг субстанции ИСДН (i = 1, 2,…,r) и высвобождает π_{ji} % масс. ИСДН за время t_j. Тогда суммарное количество ИСДН (M_j), мг, выделившееся за время t_j из гранул всех типов составит:

$$M_j = \frac{\sum_{i=1}^{r} \pi_{ji} \cdot m_i}{100} \quad (1)$$

Это количество численно равно массовой доле выделившегося ИСДН в расчете на суммарное содержание 100 мг. Тогда для подбора профиля ИСДН для каждого типа гранул следует решать переопределенную систему из N линейных уравнений:

$$\frac{\sum_{i=1}^{r} \pi_{ji} \cdot m_i}{100} - P_j = 0, \quad (j = 1,\ldots, N) \quad (2)$$

где P_j – среднее значение степени высвобождения в точке t_j желательного профиля.

Эту систему можно решать методом наименьших квадратов, как оптимизационную задачу:

$$\sum_{j=1}^{N} \left[\frac{\sum_{i=1}^{r} \pi_{ji} m_i}{100} - P_j \right]^2 \rightarrow \min \quad (3)$$

Для получения решений $m_1,\ldots m_r$, имеющих физический смысл, на решения надо наложить дополнительные ограничения в виде равенства:

$$\sum_{i=1}^{r} m_i = 100 \quad (4)$$

и r неравенств:

$$m_i \geq 0,\ i=1,2,\ldots,r \quad (5)$$

Задача составления модели может быть решена в среде Excel с использованием надстройки «Поиск решения». В результате получается вектор значений масс ИСБН в гранулах каждого типа, описывающего оптимальный профиль, наиболее близкий к желательному профилю.

Для экспериментальной проверки модели была наработана партия матричных таблеток с использованием покрытых и непокрытых гранул. Проведено исследование кинетики высвобождения ИСДН из таблеток при pH 1,2; 4,5; 6,8. Далее провели статистический анализ полученных данных и сравнение результатов с расчетами по модели.

Статистический анализ результатов высвобождения ИСДН из таблеток проводили по схеме, аналогичной для гранул. При этом были выявлены закономерности, аналогичные описанным для гранул.

Для объединенных выборок получены значения средних, которые сравнили с расчетным и желательным профилем. Разница между этими данными невелика: расчетный и экспериментальный профили различаются в пределах среднеквадратической погрешности (2,5…5% абс.). При этом все значения степени высвобождения для экспериментального профиля находятся в заданных пределах.

Таким образом, разработанный подход может служить методологической основой для создания композитных лекарственных препаратов пролонгированного действия.

В результате проведенных исследований был разработан композиционный препарат пролонгированного действия «Дикор» на основе ИСДН. Препарат прошел государственные испытания, в НПФ «Микрохим» (г. Рубежное) налажен его промышленный выпуск и поставка в аптечную сеть Украины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferrero C., Massuelle D., Doelker E. Towards elucidation of the drug release mechanism from compressed hydrophilic matrices made of cellulose ethers. II. Evaluation of a possible swelling-controlled drug release mechanism using dimensionless analysis. *Journal of Controlled Release*. 2010. T. 141. №. 2. P. 223–233.
2. Narasimhan B. Mathematical models describing polymer dissolution: consequences for drug delivery. *Advanced drug delivery reviews*. 2001. T. 48. №. 2–3. P. 195–210.
3. Hopfenberg H. B. Controlled release from erodible slabs, cylinders, and spheres. *Controlled release polymeric formulations*. 1976. T. 33. P. 26–32.
4. Karasulu H. Y., Ertan G., Köse T. Modeling of theophylline release from different geometrical erodible tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2000. T. 49. №. 2. P. 177–182.
5. Lao L. L., Venkatraman S. S., Peppas N. A. Modeling of drug release from biodegradable polymer blends. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2008. T. 70. №. 3. P. 796–803.

НОВІТНІ КОМПОЗИТИ НА ОСНОВІ SnO_2 І АКТИВОВАНОГО ВУГІЛЛЯ ДЛЯ АДСОРБЦІЇ ФЕНОЛУ

Якимечко М. М.[1], Курпіта А. В.[1], Іваненко І. М.[1], Складанний Д. М.[2]

НОВЫЕ КОМПОЗИТИ НА ОСНОВЕ SnO_2 И АКТИВИРОВАНОГО УГЛЯ ДЛЯ АДСОРБЦИИ ФЕНОЛА

Якимечко Н. Н.[1], Курпита А. В.[1], Иваненко И. Н.[1], Складанный Д. Н.[2]

NEWEST COMPOSITES BASED ON SnO_2 AND ACTIVATED CARBON FOR ADSORPTION OF PHENOL

Yakimechko M. M.[1], Kurpita A. V.[1], Ivanenko I. M.[1], Skladannyy D. M.[2]

**[1]Кафедра технології неорганічних речовин, водоочищення
та загальної хімічної технології
Національний технічний університет України
«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»
Київ, Україна
irinaivanenko@hotmail.com**

**[2]Кафедра кібернетики хіміко-технологічних процесів
Національний технічний університет України
«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»
skl_den@ukr.net**