

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
СХІДНОУКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ВОЛОДИМИРА ДАЛЯ

Чорний Олександр Олександрович

УДК 678.024; 678.016; 004.942

**НАУКОВІ ОСНОВИ РОЗРОБКИ ПОЛІМЕРНИХ КОМПОЗИЦІЙ
ДЛЯ ОТРИМАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З ПРОГНОЗОВАНИМ
ПРОФІЛЕМ ВИВІЛЬНЕННЯ**

05.17.06 – Технологія полімерних і композиційних матеріалів

**Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата технічних наук**

Севєродонецьк – 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрах вищої математики та комп'ютерних технологій та природничих та суспільно-гуманітарних дисциплін Інституту хімічних технологій Східноукраїнського національного університету імені Володимира Даля (м. Рубіжне) з використанням експериментальної бази та парку приладів ТОВ «Науково-виробнича фірма «Мікрохім» (м. Рубіжне)

Науковий керівник: доктор хімічних наук, професор **Кондратов С. О.**, Інститут хімічних технологій Східноукраїнського національного університету імені Володимира Даля (м. Рубіжне) Міністерства освіти і науки України, професор кафедри вищої математики та комп'ютерних технологій

Офіційні опоненти: доктор технічних наук, професор **Вашенко Ю. М.**, Державний вищий навчальний заклад «Український державний хіміко-технологічний університет» Міністерства освіти і науки України, професор кафедри технологій палив, полімерних та поліграфічних матеріалів

кандидат технічних наук, доцент **Тихомирова Т. С.**, Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут» Міністерства освіти і науки України, доцент кафедри хімічної техніки та промислової екології

Захист відбудеться «12» березня 2021р. о 14⁰⁰ на засіданні спеціалізованої вченої ради К 29.051.08 у Східноукраїнському національному університеті імені Володимира Даля Міністерства освіти і науки України за адресою: 93406, Луганська обл., м. Северодонецьк, пр. Центральний, 59а, ауд. 227.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Східноукраїнського національного університету імені Володимира Даля Міністерства освіти і науки України за адресою: 93400, Луганська обл., м. Северодонецьк, вул. Донецька, 43.

Автореферат розісланий 10 лютого 2021 року.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої
ради К 29.051.08
к.т.н., доцент



Кравченко І. В.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Характерною рисою сучасних технологій полімерних композиційних матеріалів є їх симбіоз з різними галузями людської діяльності, зокрема – з медициною та фармакологією. Одним з результатів цього симбіозу є композиційні лікарські препарати, що мають у основі полімерні матриці та лікарські субстанції як наповнювачі, здатні поступово вивільнятися у шлунково-кишковому тракті (ШКТ). Перевагами таких препаратів є менше хімічне навантаження на організм, більш рівномірна дія, більш високий ККД ліків, відсутність необхідності частого прийому. На теперішній час в рамках фундаментальної наукової проблеми цілеспрямованого створення композиційних лікарських препаратів досягнутий певний прогрес. Зокрема виявлено набір полімерів, що можна використовувати як матриці, розроблено стандартизовані методи виготовлення матричних таблеток та експериментального вивчення кінетики вивільнення в умовах, що імітують різні відділи ШКТ, розроблено ряд математичних моделей кінетики вивільнення в лабораторних умовах (*in vitro*), створено значну кількість лікарських препаратів з заданими законами вивільнення *in vitro*. Але до теперішнього часу немає єдиного підходу до створення препаратів із заданим профілем вивільнення в організмі, включаючи принципи підбору полімерів для різних елементів складу лікарських композитів, створення експериментально-статистичних моделей вивільнення в організмі. У зв'язку з цим залишаються невирішеними проблеми, пов'язані з цілеспрямованим створенням матричних препаратів із заданим профілем вивільнення в організмі. Тому актуальним є вирішення цих загальних питань та проблем на певних прикладах задач створення реальних композитних матричних препаратів із заданим профілем вивільнення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами темами. Дисертаційна робота виконана на кафедрах вищої математики та комп'ютерних технологій та природничих та суспільно-гуманітарних дисциплін Інституту хімічних технологій (м. Рубіжне) Східноукраїнського національного університету імені Володимира Даля відповідно до плану науково-дослідних робіт кафедри, з використанням науково-матеріальної бази і парку приладів ТОВ НВФ «Мікрохім» (м. Рубіжне) і є складовою частиною госпдоговірної роботи між Інститутом хімічних технологій та ТОВ НВФ «Мікрохім» (Договір № Н-1/2019).

Мета і задачі досліджень. Метою дисертаційної роботи є:

- виявлення закономірностей вивільнення ліків-наповнювачів з твердих композитних препаратів, у тому числі в умовах організму з врахуванням наявності зон різної кислотності шлунково-кишкового тракту;
- на основі виявлених закономірностей розробка підходів щодо створення твердих і рідких форм композитних препаратів із заданим профілем вивільнення та їх експериментальна перевірка;

- розробка нових композитних лікарських препаратів пролонгованого та миттєвого вивільнення на основі згаданих принципів.

Для досягнення мети розв'язані задачі:

1. Виявлення закономірностей кінетики вивільнення діючих речовин з різною розчинністю з таблеток в залежності від природи полімерної матриці та кислотності середовища розчинення.

2. Проведення статистичного аналізу результатів і розробка статистичних моделей вивільнення в лабораторних умовах.

3. Розробка на цій основі моделей для опису вивільнення в умовах шлунково-кишкового трату.

4. Розробка моделі для прогнозування залежності профілю вивільнення від складу матричних таблеток та її експериментальна перевірка.

5. На прикладі силденафілу цитрату дослідження закономірностей розчинності в бінарних полімервмісних системах, підбір умов максимального розчинення і розробка моделі для їх опису.

6. Розробка та впровадження технологій нових полімерних композиційних лікарських препаратів на основі результатів досліджень.

Об'єкт дослідження. Полімерні композиційні матричні лікарські препарати.

Предмет дослідження. Розробка математичних моделей і підходів до створення полімерних матричних композиційних лікарських препаратів із заданими профілями вивільнення, включаючи препарати пролонгованого та миттєвого вивільнення, що містять наступні діючі речовини: 2-(2-карбоксілатоетіл)-1,1,1-триметилгідразиній (метаболічний засіб), ізосорбиду динітрат (засіб для лікування від серцевої недостатності), 2-етил-3-метил-6-гідроксіпіридину сукцинат (мембранопротектор), силденафілу цитрат (засіб для підвищення потенції).

Методи дослідження. В роботі використані: фізико-хімічні методи досліджень (вивчення розчинності та кінетики вивільнення препаратів у відповідності до методик Державної Фармакопеї України), вискоєфективна рідинна хроматографія для проведення кінетичних досліджень, експериментальні методи технологічних досліджень: грануляція, змішування та пресування таблеток, статистичні методи обробки та моделювання з використанням комп'ютерних систем Excel, Statistica-10, Scilab.

Наукова новизна одержаних результатів:

- вперше проведено системне експериментальне і теоретичне дослідження закономірностей вивільнення лікарських препаратів з матричних композиційних таблеток з використанням комплексу фізико-хімічних, статистичних методів і комп'ютерного моделювання в залежності від розчинності діючої речовини та природи полімеру;

- розроблено комп'ютерні моделі, що дозволяють прогнозувати кінетику вивільнення в ШКТ за даними *in vitro* в залежності від рН середовища та часу перебування в різних відділах ШКТ, а також статистичні характеристики похибок у точках часу;

- на прикладі вивільнення ізосорбиду динітрату показано, залежність швидкості вивільнення від гранулометричного складу наповнювача, створено математичну модель, яка дозволяє підбирати оптимальний гранулометричний склад для забезпечення заданого профіля вивільнення. Розроблену модель підтверджено експериментально;

- на основі вивчення впливу факторів і математичного моделювання підібрано оптимальний за концентрацію склад рідкого матричного полімерного композиційного препарату силденафілу цитрату, що дозволило створити препарат миттєвого вивільнення у формі спрею.

Практичне значення одержаних результатів. Результати проведених досліджень використані в ТОВ НВФ «Мікрохім» (м. Рубіжне) при розробці технологій та організації серійного виробництва матричних композиційних препаратів пролонгованої дії «Дикор Лонг», «Тризипін Лонг» та «Армадін Лонг», а також препарату «Строндекс» – полімервмісної спрей-форми силденафілу цитрату миттєвого вивільнення, аналог препарату “Viagra®”.

Усі розроблені препарати пройшли процедури Державної реєстрації, випускаються у ТОВ НВФ «Мікрохім» і поступають в аптекарську мережу України.

Особистий внесок здобувача. Основні положення і наукові результати дисертаційної роботи, які винесені на захист, отримані здобувачем особисто. Серед них пошук, аналіз і узагальнення літератури за темою досліджень, планування і проведення натуральних та комп'ютерних експериментів з моделювання, статистична обробка, аналіз та інтерпретація результатів експериментів, узагальнення отриманих результатів, підготовка висновків з результатів дисертаційної роботи.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертаційної роботи були оприлюднені та обговорені на IV та V Міжнародних науково-практичних конференціях «Хімія, біо- і нанотехнології, екологія і економіка в пищевій і косметической промисленности» (Харків, 17-18 жовтня 2016 р. та 17-18 жовтня 2017 р.), Шостої та Сьомої міжнародних науково-практичних конференціях «Комп'ютерне моделювання в хімії та технологіях сталого розвитку» (Київ, 16-18 травня 2018 р. та 6-8 травня 2019 р.), Другої міжнародної науково-практичної конференції (Львів, 25-26 листопада 2019 р.).

Публікації. За результатами дисертаційної роботи опубліковано 10 наукових праць, в тому числі 4 статті у спеціалізованих наукових виданнях, рекомендованих ВАК і МОН України, серед яких 4 – в журналах, що входять в міжнародні наукометричні бази, в тому числі 1 – у Scopus, та 5 тез міжнародних конференцій. Результати роботи захищені деклараційним патентом України на винахід №201613097.

Структура та обсяг роботи Дисертація складається зі вступу, 5 розділів, висновків, списку використаних джерел, додатків, містить 51 таблицю і 24 рисунки. Повний обсяг дисертації 202 сторінки, з яких основний текст – 152 сторінки. Список використаних джерел складається з 178 найменувань і займає 19 сторінок. Додатки займають 2 сторінки.

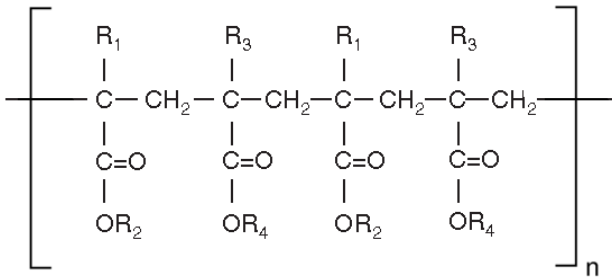
ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У вступі обґрунтовано актуальність теми дисертаційного дослідження, показано зв'язок роботи з науковими програмами, планами та темами, сформульовано мету, основні завдання, об'єкт та предмет досліджень, визначено наукову новизну роботи і практичне значення отриманих результатів. Подано відомості про апробацію результатів роботи, особистий внесок автора та його публікації.

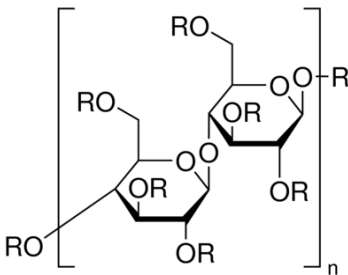
У першому розділі проведено огляд наукової літератури за тематикою досліджень, а саме: проаналізовано визначення і генезис поняття композиційних матеріалів, їх склад, властивості та функції, обґрунтовано розгляд полімерних матричних таблеток лікарських препаратів, як специфічних полімерних композиційних матеріалів. Розглянуто поняття, класифікацію, властивості та будову матричних форм лікарських препаратів, типи матричних таблеток та технологічні методи їх отримання. Наведено перелік найпоширеніших полімерів, що формують матрицю для таблеток й вимоги до них. Розглянуто особливості кінетики вивільнення діючих речовин з таблеток в умовах шлунково-кишкового тракту та вплив факторів на швидкість вивільнення. Проаналізовані методи встановлення та управління цільовими властивостями матричних форм лікарських препаратів на основі уявлень про механізми і кінетику вивільнення. На цій основі обґрунтовано напрямок проведення дисертаційного дослідження, пов'язаний з виявленням закономірностей кінетики вивільнення ряду препаратів, створення на цій основі математичних моделей вивільнення в організмі і підбір складу полімерних композицій з бажаним профілем вивільнення, розробка та впровадження у виробництво нових лікарських препаратів, створених в процесі досліджень.

У другому розділі представлено об'єкти експериментальних досліджень, обрано матрицеутворюючі полімери: естери метакрилової кислоти Eudragit (I), гідроксипропилметилцелюлози (ГПМЦ, II) з в'язкістю від 6 до 200 Па·с та рідкі поліетиленгліколі (ПЕГ, III), а також діючі лікарські речовини, що виконують функцію наповнювачів матриць: ізосорбїду динітрату (ІСДН), 2-(2-карбоксілаоетил)-1,1,1-триметилгідразинію (КЕТМГ) та 2-етил-6-метил-3-гідроксипірідина сукцинату (ЕМГПС).

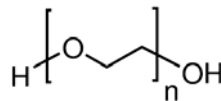
Для вивчення розчинності в рідких полімерних композиціях та розробки рідкої форми препарату обрано силденафілу цитрат (СЦ). Наведено характеристики обладнання для проведення експериментальних досліджень, методики отримання полімерних композицій та таблеток пролонгованої дії, характеристики приладів для виконання досліджень, методики проведення і визначення показників полімерних композицій, розглянуто методи проведення статистичних розрахунків і перевірки статистичних гіпотез.



(I)



(II)



(III)

У третьому розділі розглянуто результати експериментальних та статистичних досліджень з розробки пролонгованих препаратів ізосорбіду динітрату, 2-(2-карбоксилатоетил)-1,1,1-триметилгідразинію та 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридина сукцинату із заданим профілем вивільнення. Дослідження вивільнення *in vitro* проводили при значеннях рН водної фази, що імітують середовища у шлунку (рН 1,2), 12-палії кішці (рН 4,5) і в тонкому кишечнику (рН 6,8).

Кінетика вивільнення ІСДН. Проведено вивчення кінетики вивільнення ІСДН з компонентів матричних таблеток – покритих і непокритих гранул препарату і проведено статистичний аналіз отриманих результатів. Всі дослідження проводили в діапазоні часу вивільнення від 1 до 12 годин при рН водної фази 1,2; 4,5 і 6,8, що імітує кислотність середовища шлунково-кишкового тракту. Результати вивільнення ІСДН з компонентів матричних таблеток – покритих і непокритих гранул розміром 0,5-0,8 мм та 0,8-1,25 мм наведені на рис. 1. При статистичному аналізі результатів виявлено, що у більшості точок часу розподіл вивільнення можна вважати гаусівським (за критерієм Шапіро-Уїлка). Усі вибірки є однорідними за критеріями Кохрена або Краскела-Уолліса. При цьому середні значення для кожної точки часу відрізняються несуттєво. Це дозволяє вважати, що вивільнення в часі не залежить від рН середовища і підпорядковується нормальному закону. Останнє підтверджено методом номограм для

сполучених вибірок при різних рН. З огляду на слабкий вплив рН на кінетику вивільнення, об'єднали вибірки при різних рН для кожного значення часу і проаналізували отримані об'єднані вибірки. Середні значення і середньо-квадратичні відхилення для об'єднаних вибірок виявляються близькими до відповідних значень вихідних вибірок.

Математична модель складу таблеток, що містить гранули з різною швидкістю вивільнення. Профіль вивільнення складається з N точок часу t_1, t_2, \dots, t_N , а композиція препарату складається з r типів гранул ($r < N$). Кожен тип гранул містить m_i мг субстанції ІСДН ($i = 1, 2, \dots, r$) і вивільняє π_{ji} % мас. ІСДН за час t_j . Сумарна кількість ІСДН (M_j), мг, що вивільнилася за час t_j з гранул всіх типів чисельно дорівнює масовій частці ІСДН, що вивільнився, в розрахунку на сумарний вміст 100 мг. Тоді для підбору профілю ІСДН для кожного типу гранул слід розв'язати систему з N лінійних рівнянь:

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

де P_j – середнє значення ступеня вивільнення в точці t_j бажаного профілю.

Цю систему можна розв'язати методом найменших квадратів, як оптимізаційну задачу (2).

Для отримання розв'язків m_1, \dots, m_r , що мають фізичний сенс, треба накласти додаткові обмеження у вигляді рівності: $m_1 + m_2 + \dots + m_r = 100$ та r нерівностей: $m_i \geq 0, i = 1, 2, \dots, r$.

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

Розглянута задача без додаткової формалізації може бути розв'язана в середовищі Excel з використанням надбудови «Пошук рішення». В результаті виходить вектор значень мас ІСДН (в мг) в гранулах кожного типу, що описує оптимальний профіль, найбільш близький до бажаного профілю. Для гранул трьох типів (рис. 1) методом найменших квадратів отримані наступні значення мас на 100 мг сумарного вмісту ІСДН: з покритих гранул $d=0,5-0,8$ мм: $m_1=50,3$ мг; з непокритих гранул $d=0,5-0,8$ мм: $m_2=49,7$ мг; з непокритих гранул $d=0,8-1,25$ мм – $m_3=0$ мг. Тобто для побудови оптимального профілю в даному випадку достатньо двох типів гранул. Для перевірки моделі напрацьовано партію матричних таблеток з використанням покритих і непокритих гранул діаметром 0,5-0,8 мм.

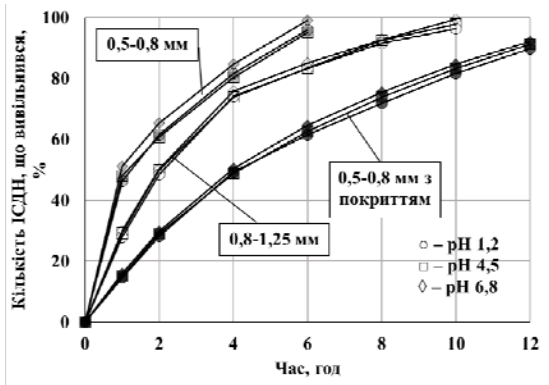


Рис. 1. Кінетичні криві вивільнення ІСДН з гранул в залежності від часу вивільнення, розмірів гранул та рН середовища вивільнення



Рис. 2. Бажаний, розрахунковий та експериментальний профілі вивільнення ІСДН з таблеток, де 1,2 - верхня і нижня межі бажаного профілю

Для експериментальної перевірки моделі напрацьовано партію матричних таблеток з використанням покритих і непокритих гранул діаметром 0,5-0,8 мм і проведено дослідження кінетики вивільнення ізосорбиду динітрату з таблеток та порівняльний аналіз отриманих даних і моделі. З рис. 2 видно, що розрахунковий і експериментальний профілі розрізняються в межах середньоквадратичної похибки (2,5-5 % абс.). При цьому всі значення ступеня вивільнення для експериментального профілю знаходяться в заданих межах. Модель дозволяє описати вивільнення ІСДН з таблеток. Розроблений підхід може слугувати основою для створення полімерних матричних лікарських препаратів пролонгованої дії на основі полімерів, які забезпечують кінетику вивільнення, що слабо залежить від рН. На основі проведених досліджень було створено новий лікарський препарат – матричні таблетки ізосорбиду динітрату пролонгованої дії з заданим профілем вивільнення. Новий препарат пройшов необхідні випробування й на теперішній час випускається ТОВ НПФ «Мікрохім» (м. Рубіжне) під торговою назвою «Дикор Лонг».

Кінетика вивільнення КЕТМГ з полімерних матричних таблеток пролонгованої дії. На відміну від ізосорбиду динітрату, ця субстанція є швидко та добре розчинною, а вивільнення з таблеток супроводжується значним розкидом у паралельних експериментах. Це приводить до значного розсіяння даних з вивільнення з таблеток і порушення гаусівського розподілу похибок. Значна кількість вибірок вивільнення не підпорядковується нормальному розподілу за критерієм Шапіро-Уїлка: розрахунковий рівень значущості в 30 % випадків менше за 0,05. Відмінності в середніх значеннях при різних рН для кожного часового інтервалу статистично не розрізняються (знаходяться в межах похибки), але в усіх випадках спостерігається, що середнє значення вивільнення при рН = 4,5 закономірно вище за значення при рН 1,2 і 6,8.

Для опису кінетики вивільнення препарату в шлунково-кишковому тракті запропоновано варіант бутстреп-методу, заснованого на експериментальних даних з кінетики вивільнення *in vitro* при рН 1,2; 4,5 і 6,8. Спочатку для рН 1,2 з набору даних випадково генерували псевдо-профіль, отримували сплайн-інтерполяцію. По сплайну визначали масу препарату, що вивільнився через 2 год після початку (m_1 , мг), по сплайну генерували 10-20 проміжних значень і поміщали у масив вивільнення в ШКТ. Далі для рН 4,5 також генерували псевдо-профіль та його сплайн. По сплайну розраховували час t_1 , за який вивільниться m_1 мг препарату, який вважали за точку відліку вивільнення у 12-палої кишці. По сплайну розраховували масу m_2 препарату, що вивільнився за 2 год від точки відліку (часу перебування у цій кишці). Аналогічно далі проводили розрахунки для рН 6,8 і часу перебування 10 годин (тонкий кишечник), і отримували одиничний псевдопрофіль для всього шлунково-кишкового тракту. Для отримання бутстреп-розподілу повторювали комп'ютерні експерименти 100-10000 разів, отримували набори псевдопрофілів, які, після впорядкування, характеризували наближену функцію розподілу в ШКТ у кожний момент часу (рис. 3).

Для виявлення кількості випробувань n провели моделювання та побудували функції розподілу при $n = 100, 1000$ і 10000 (табл. 1). Функція розподілу, побудована при 100 випробуваннях і апроксимації кубічним сплайном істотно змінюється при подальшому збільшенні числа випробувань.

Для дослідження впливу методу інтерполяції проведено порівняльне дослідження емпіричних функцій розподілу кількості КЕТМГ, який вивільнився в ШКТ через 2, 4 і 14 годин. Функції розподілу через 2 години і через 14 годин практично не залежать від способу інтерполяції.

Продемонстровано можливість використання розглянутого методу для побудови довірчого інтервалу прогнозованого значення вивільнення діючої речовини в організмі за повний час знаходження в шлунково-кишковому тракті.

Отримано середню криву, що є цінним доповненням до бутстреп-моделі. За допомогою отриманої кривої можна розрахувати значення вивільнення в ШКТ в будь-якій точці інтервалу від 0 до 14 годин.

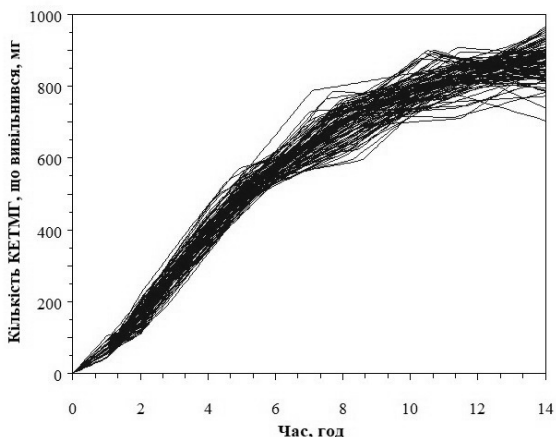


Рис. 3. Бутстреп-моделювання 100 профілів вивільнення КЕТМГ в ШКТ при інтерполяції лінійними сплайнами

Таблиця 1

Розраховані середні значення маси КЕТМГ, що вивільнився в ШКТ в залежності від часу, способу інтерполяції і числа випробувань

n	Спосіб інтерполяції	Середня маса, що вивільнилася, мг		
		Через 2 години	Через 4 години	Через 14 годин
100	Лінійний	153	389	865
	Кубічний	157	413	864
1000	Лінійний	157	393	872
	Кубічний	156	411	869
10000	Лінійний	156	393	872
	Кубічний	156	411	870

Розроблений підхід можна розглядати як загальний, що не вимагає наявності нормального розподілу даних в паралельних дослідах і не виставляє жодних вимог до виду математичної моделі.

Підхід можна використовувати у найбільш несприятливих випадках даних з вивільнення не тільки на стадії розробки препаратів, але й на стадії атестації та акредитації продукції. Недоліком його є висока обчислювальна складність і поки що недостатня вивченість особливостей цього методу.

Математична модель була використана в ТОВ НВФ «Мікрохім» при розробці та впровадженні у виробництво препарату «Трізіпін Лонг». У теперішній час препарат виробляється у ТОВ НВФ «Мікрохім» і поступає в аптекарську мережу.

Розробка полімерних матричних таблеток ЕМГПС пролонгованої дії. Проведено вивчення кінетики вивільнення ЕМГПС при різних рН і в залежності від природи полімеру, що створює матрицю – гідроксипропилметилцелюлози, зразки якої мають середню в'язкість 6, 15, 100

та 200 Па·с. Статистичний аналіз результатів виявив, що для кожної точки часу розподіл ступеня вивільнення можна вважати гаусівським за критерієм Шапіро-Уїлка, а дисперсії в усіх точках часу, незалежно від рН і природи полімерів, є однорідними за критерієм Кохрена. Це дозволяє для виявлення впливу природи полімеру використовувати одновимірний факторний аналіз. Фактором, що перевірявся, був тип полімеру, а відгуком – результати паралельних визначень ступеня вивільнення протягом 1-14 годин. Для всіх значень часу вплив фактору «Природа полімеру» виявилось значущим. Разом з тим встановлено, що вплив природи полімеру на кінетику вивільнення препарату є досить слабким: максимальна відносна різниця між середніми значеннями для кожного полімеру не перевищує 15 %. Тому, в першому наближенні, для технічних застосувань, можна вважати, що в'язкість гідроксипропилметилцелюлози не впливає на кінетику вивільнення.

Встановлено, що вплив рН на швидкість вивільнення є істотним і має бути врахованим в моделі *in vitro*. Суттєво більш висока швидкість вивільнення спостерігається при рН 1,2 а криві розчинення при рН 4,5 та 6,8 практично збігаються. Це може свідчити, що швидкість вивільнення пов'язана з ефектами протонування субстанції, що вивільняється.

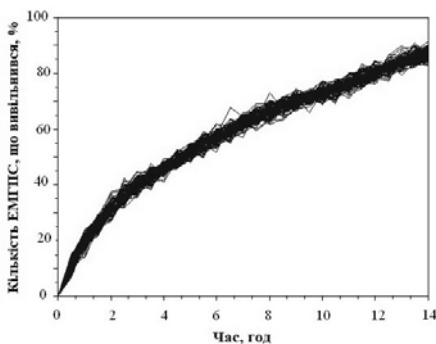


Рис. 4. Графічний образ граничних значень вивільнення ЕМГПС для числа випробувань $n = 100$

На основі проведених досліджень створено новий лікарський препарат – матричні таблетки 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридина сукцинату пролонгованої дії з заданим профілем вивільнення. Новий препарат пройшов необхідні випробування і на теперішній час випускається в ТОВ НВФ «Мікрохім» і поступає в аптекарську мережу під торговою назвою «Арматін Лонг».

В четвертому розділі розглянуто результати наукових досліджень з розробки рідкого композитного препарату для підвищення чоловічої потенції на основі силденафілу цитрату (СЦ). Проблемою є створення препарату миттєвого вивільнення, що можливо лише в разі використання розчину, але СЦ погано розчиняється у розчинниках, що допущені для використання у

На основі отриманих даних розроблено і досліджено чисельну модель вивільнення ЕМГПС в ШКТ на основі даних *in vitro*, яка відображає вплив рН середовища на вивільнення, що опирається на бутстреп-метод, описаний вище. Шляхом багатократної комп'ютерної імітації отримано наближені профілі верхньої та нижньої меж вивільнення (рис. 4). Розглянутий підхід можна розглядати як корисний з точки зору методології досліджень композитних лікарських препаратів.

медицині. Тому проведені дослідження розчинності СЦ в бінарних полімерних розчинниках вода-поліетиленгліколі та 1,2-пропіленгліколь (ПГ) - поліетиленгліколі (ПЕГ), що містять сольобілізуючі полімери.

З рис. 5 випливає, що усі криві розчинення носять екстремальний характер і мають максимум. Найбільша розчинність спостерігається у системі ПЕГ-400–1,2-пропіленгліколь (11 % мас.), що у 1,5-2 рази більше, ніж для інших систем. Але цієї концентрації недостатньо для створення рідкого лікарського композиту.

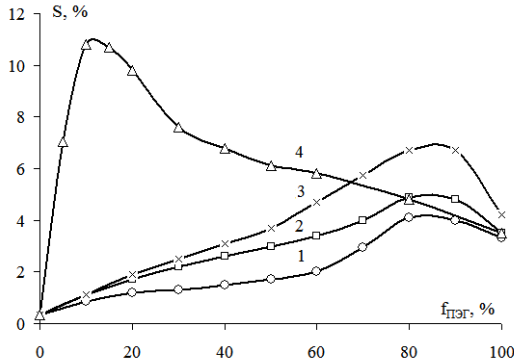


Рис. 5. Розчинність СЦ (S, % мас.) від масової частки ПЕГ в системах: вода-ПЕГ-200 (1), вода-ПЕГ-400 (2), вода-ПЕГ-600 (3), пропіленгліколь-ПЕГ-400 (4)

Тому було вивчено вплив соляної кислоти на розчинність. Було встановлено наявність синергічного ефекту: СЦ виявився дуже мало розчинним у розчинах НСІ, але мале додавання кислоти викликає значне збільшення розчинності у системі ПГ-ПЕГ-400 до 25 % (рис. 6), що є достатньою концентрацією.

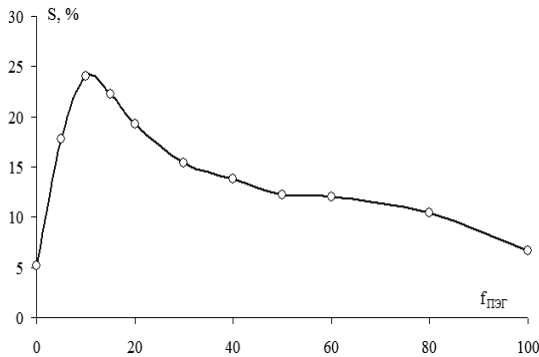


Рис. 6. Крива розчинення силденафілу цитрату в суміші ПГ-ПЕГ-400 в присутності НСІ

На основі експериментальних даних перевірено можливість описання розчинності ЦЦ за допомогою рівняння Жуйбана-Акрі (Jouyban A. Acree W. E., 1992-2010) (3) для бінарних систем. Встановлено, що рівняння (3) добре описує розчинність ЦЦ у системах, що містять воду, але для безводних систем це рівняння працює незадовільно.

Для таких систем запропоновано модифіковане рівняння (4), що добре описує експериментальні дані для безводних систем. Значення параметрів моделі і коефіцієнти детермінації R^2 наведені у табл. 2.

$$S_i = \exp \left[f_{1,i} \cdot \log S_1 + f_{2,i} \cdot \log S_2 + \sum_{k=0}^2 J_k \cdot \frac{f_{1,i} \cdot f_{2,i}}{T} \cdot (f_{1,i} - f_{2,i})^k \right] \quad (3)$$

де $f_{1,i}, f_{2,i}$ – масові частки чистих розчинників у бінарній суміші в i -тій точці; S_i – розчинність препарату в i -тій точці в масових частках; S_1, S_2 – розчинність препарату в чистих розчинниках – компонентах суміші, T – температура розчинення, К; J_k – коефіцієнти моделі, що знаходять методом найменших квадратів ($k=0,1,2$).

$$\log S_i = f_{1,i} \cdot \log S_1 + f_{2,i} \cdot \log S_2 + \sum_{k=0}^2 J_k \cdot \frac{(f_{1,i} \cdot f_{2,i})^{\mu}}{T} \cdot (f_{1,i} - f_{2,i})^k \quad (4)$$

Таблиця 2

Результати моделювання за рівнянням (4)

Система	μ	J_0	J_1	J_2	R^2
ПЕГ-400-ПГ	0,219	664,9	-754,7	417,6	0,97
ПЕГ-400-ПГ-НСІ	0,328	327,9	-344,4	460,6	0,965

Проведені дослідження покладено до основи рецептури спрею силденафілу цитрату для перорального введення миттєвого вивільнення. Препарат пройшов усі передбачені законодавством України випробування і в даний час виготовляється ТОВ НВФ «Мікрохім» під торговою назвою «Строндекс».

У п'ятому розділі наведено результати розробки та технології отримання препарату 2-етил-6-метил-3-гідроксипірідина сукцинату пролонгованої дії на основі моделювання. Знайдено оптимальний склад препарату. Розроблено технологію отримання препарату 2-етил-6-метил-3-гідроксипірідина сукцинату.

Отримання грануляту для приготування маси для таблетування таблеток-ядер препарату здійснюють шляхом проведення наступних технологічних операцій (рис. 7): змішування сухих компонентів в кубовому змішувачі 1, приготування розчину для зволоження суміші сухих компонентів

в реакторі 2, зволоження суміші сухих компонентів в змішувачі 3, грануляція зволоженої суміші на грануляторі 4, сушка вологих гранул в вакуум-сушильній шафі 5 і фракціонування на ситі вібраційному 6.

Отримання маси для таблетування препарату здійснюють в кубовому змішувачі 7. Отримання таблеток-ядер препарату здійснюють шляхом таблетування таблеткової маси на пресі 8 і подальшим знепилюванням таблеток-ядер перед нанесенням покриття в дражеровочній машині 10. Розчин покриття отримують в реакторі 9. Нанесення плівкового покриття на таблетки-ядра препарату здійснюють шляхом подачі розчину покриття з реактора 9 в дражеровочній машині 10.

Для отримання полімерної матриці з економічних міркувань обрано ГПМЦ Venesel марки K15M. Серед допоміжних речовин обрано наступні компоненти:

- магнію стеарат – до складу таблеток вводиться як лубрикант;
- діоксид кремнію – є ковзною речовиною, покращує плинність, виступає як поглинач залишкової вологи в формуляції;
- тальк – забезпечує ковзання, більш точно дозування, попереджує злипання частинок, а також знімає електростатичний заряд з частинок порошку, що також покращує плинність;
- ГПЦ – компонент, що сприяє утворенню матричних гранул шляхом вологої грануляції.

Технологічна схема наведена на рис. 7. Специфікація технологічного обладнання наведена у табл. 3.

Таблиця 3

Специфікація основного обладнання технологічної схеми

Позиція	Найменування	Характеристика
1	Змішувач	Нержавсталевий кубовий
2	Реактор	Скляний, вертикальний, з перемішуючим пристроєм
3	Змішувач	Нержавсталевий кубовий
4	Гранулятор	Нержавсталевий, з примусовим охолодженням шнека водою, діаметр сітки 3,0±0,05 мм
5	Вакуум-сушильна шафа	Нержавсталева, з подачею вакууму
6	Вібросита	Розмір сітки 2,0±0,05 мм
7	Змішувач	Нержавсталевий з перемішуючим пристроєм
8	Роторно-поршневий таблетковий прес	Нержавсталевий
9	Реактор	Скляний, вертикальний, з перемішуючим пристроєм
10	Дражеровочна машина	Нержавсталева з розпиленням через повітряну форсунку

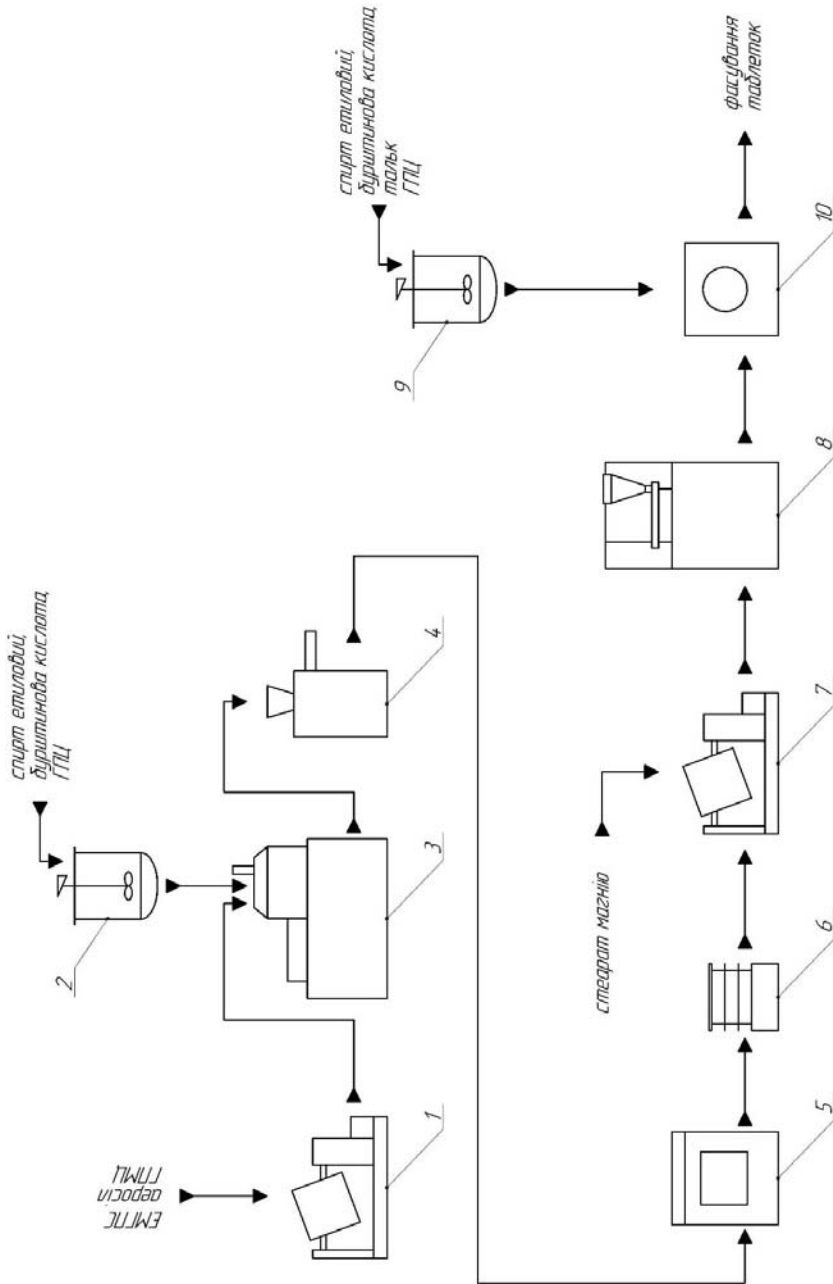


Рис. 7. Технологічна схема виробництва полімерних матричних таблеток EMPTC

ВИСНОВКИ

В результаті виконання дисертаційної роботи вирішено науково-прикладну задачу розроблення наукових основ створення полімерних композицій з прогнозованим профілем вивільнення лікарських препаратів.

1. З використанням комплексу сучасних фізичних, фізико-хімічних методів і математичного моделювання проведено системне дослідження закономірностей вивільнення з полімерних матричних композитних таблеток лікарських препаратів, що містять ізосорбїду динітрат, 2-(2-карбоксилатоетил)-1,1,1-триметилгідразинію та 2-етил-6-метил-3-гідроксипірідина сукцинату з метою створення полімерно-матричних композиційних лікарських препаратів із заданим профілем вивільнення, включаючи миттєве і пролонговане вивільнення в лабораторних умовах і в шлунково-кишковому тракті людини.

2. Для субстанції ізосорбїду динітрату для гарантування підвищеної безпеки використання запропоновано складну полімерну композицію, що містить гранули субстанції, покриті полімером, які розташовані всередині полімерної матриці. Шляхом аналізу експериментальних даних та їх статистичної обробки виявлено, що швидкість вивільнення препарату з гранул не залежить від рН середовища і визначається діаметром гранул. Вперше розроблено математичну модель вивільнення в залежності від складу гранул препарату. Модель була підтверджена експериментально, завдяки чому був отриманий препарат ІСДН із заданим профілем вивільнення.

3. Для 2-(2-карбоксилатоетил)-1,1,1-триметилгідразинію виявлено, що швидкість вивільнення залежить від рН. Вперше створено статистичну комп'ютерну модель вивільнення активного фармацевтичного інгредієнту в ШКТ на основі показників *in vitro* з врахуванням зміни рН по відділах шлунково-кишкового тракту. Запропонована комп'ютерна модель вивільнення 2-(2-карбоксилатоетил)-1,1,1-триметилгідразинію з таблеток заснована на використанні бутстреп-методу в сполученні зі сплайн-інтерполяцією даних. Розроблена модель дозволяє врахувати зміну вивільнення в залежності від рН і прогнозувати вивільнення в ШКТ. На основі моделі розраховано функцію розподілу вивільнення 2-(2-карбоксилатоетил)-1,1,1-триметилгідразинію в організмі, що використано при створенні лікарського препарату пролонгованої дії «Тризіпін Лонг».

4. Для 2-етил-6-метил-3-гідроксипірідина сукцинату виявлено слабку залежність швидкості вивільнення від складу матриці на основі

гідроксіпропилметилцелюлози, що надало можливості підібрати матрицю з економічних міркувань. Встановлено статистично значимі відмінності швидкості вивільнення при різних рН, а також підпорядкованість даних з вивільнення закону нормального розподілу. На основі даних лабораторних досліджень на прикладі 2-етил-6-метил-3-гідроксипірідина створено комп'ютерну модель вивільнення активного фармацевтичного інгредієнту в ШКТ на основі показників нормального розподілу *in vitro* з врахуванням зміни рН по відділах шлунково-кишкового тракту. На основі моделі розроблена процедура прогнозування коридору границь вивільнення субстанції в ШКТ.

5. Для силденафілу цитрату виявлено закономірності розчинення у системі поліетиленгліколі-200, 400, 600 – пропіленгліколь – соляна кислота. На основі експериментальних досліджень виявлено синергізм дії ПЕГ і домішок соляної кислоти, підбрано умови оптимальної розчинності, створено математичну модель розчинення, як модифіковану модель Жуйбана-Акрі. Дослідження забезпечили створення рідкої форми композиційного полімервмісного лікарського препарату силденафілу цитрату – аналогу препарату «Віагра» миттєвого вивільнення у формі орального спрею.

6. На основі проведених досліджень розроблено технологічний процес виробництва препарату Армадін Лонг – пролонгованої форми 2-етил-6-метил-3-гідроксипірідина сукцинату, проведено впровадження технологій у виробництво в ТОВ НВФ «Мікрохім».

7. Результати дисертаційних досліджень використані в ТОВ НВФ «Мікрохім» при розробці та впровадженні у серійне виробництво технології отримання нових лікарських препаратів пролонгованої дії: «Тризипін Лонг», «Армадін», «Дикор Лонг», а також «Строндекс» – спрей-форми силденафілу цитрату миттєвого вивільнення.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. **Chorny A.** Development of a bootstrap-model for determining the release of medicinal preparations in the human organism / **A. Chorny, R. Savyak, S. Kondratov** // Eastern-European Journal of Enterprise Technologies. – 2017. - № 3 (6). – С. 43-49.

2. **Чорний, О.О.** Розчинність силденафіла цитрата в системах пропіленгліколь-поліетиленгліколь / **О.О. Чорний, Д.С. Олійников, Р.П. Савяк, В.Г. Тимко, С.О. Кондратов** // Вісник НТУ «ХПІ», Серія: Нові рішення в сучасних технологіях. – Харьков: НТУ «ХПІ». – 2018. – № 9 (1285). – С. 263-271.

3. **Чорний, О.О.** Розробка композиційних полімерних матричних таблеток із заданим часом вивільнення ізосорбїду динітрату методом математичного моделювання

/ **О.О. Чорний**, С.О. Кондратов, Д.С. Олійников // Вісник НТУ «ХП», Серія: Нові рішення в сучасних технологіях. – Харків: НТУ «ХП». – 2019. – № 5 (1330). – С. 187-196.

4. **Чорний, О.О.** Математичне моделювання вивільнення *in vivo* лікарських препаратів що іонізуються з матричних композиційних таблеток на основі полімерних сполучних / **О.О. Чорний**, С.О. Кондратов, Р.П. Савяк // Вісник НТУ «ХП», Серія: Нові рішення в сучасних технологіях. – Харків: НТУ «ХП». – 2019. – № 1. – С. 105-113.

5. **Чорний, О.О.** Сравнение моделей кинетики растворения лекарственных препаратов *in vitro* / **О.О. Чорний**, Р.П. Савяк, С.О. Кондратов // Химия, био- и нанотехнологии, экология и экономика в пищевой и косметической промышленности : сборник материалов IV Международной научно-практической конференции, 17-18 октября 2016 г. – Харьков, 2016. – 202 с.

6. Тимко, В.Г. Розробка препарату «Строндекс» у формі оромукозного спрею / В.Г. Тимко, Р.П. Савяк, **О.О. Чорний**, Д.С. Олійников, С.О. Кондратов // Химия, био- и нанотехнологии, экология и экономика в пищевой и косметической промышленности : сборник материалов 5-й Междунар. науч.-практ. конф., 17-18 октября 2017 г. / ред. кол. Т. Mdzinarashvili [и др.] ; Нац. техн. ун-т "Харьков. политехн. ин-т" [и др.]. – Харьков : [б. и.], 2017. – 260 с.

7. **Чорний, О.О.** Нові підходи до моделювання розчинення лікарських препаратів та їх вивільненню з таблеток / **О.О. Чорний**, Р.П. Савяк, Д.С. Олійников, С.О. Кондратов // Комп'ютерне моделювання в хімії та технологіях і системах сталого розвитку – КМХТ-2018 : збірник наукових статей Шостої міжнародної науково-практичної конференції, м. Київ, 16-18 травня, 2018 р. – Київ : КПІ ім. Ігоря Сікорського, 2018. – С. 43-45.

8. **Чорний, О.О.** Розробка композиційних полімерних матричних таблеток із заданим часом вивільнення ізосорбиду динітрату методом математичного моделювання / **О.О. Чорний**, С.О. Кондратов, Д.С. Олійников // Комп'ютерне моделювання в хімії та технологіях і системах сталого розвитку – КМХТ-2019 : збірник наукових статей Сьомої міжнародної науково-практичної конференції, м. Київ, 6-8 травня, 2019 р. – Київ : КПІ ім. Ігоря Сікорського, 2019. – С. 234-238.

9. **Чорний, О.О.** Математическое моделирование растворения лекарственных препаратов и их высвобождения из таблеток пролонгированного действия / **О.О. Чорний**, С.О. Кондратов, Р.П. Савяк // Priority directions of science development : матеріали Другої міжнародної науково-практичної конференції, м. Львів, 25-26 листопада, 2019 р. – Львів. – 2019. – С. 255-259.

10. Пат. 118382, UA, IPC6 A61K 9/22, A61K 9/26, A61K 31/34 / Пероральна дозована форма ізосорбиду динітрату / Винахідники: Тимко В.Г., Савяк Р.П., Олійников Д.С., Каршин Ю.В., КоPILEць І.В., **Чорний О.О.** / Власник: ТОВ НВФ "Мікрохім" (м. Рубіжне, Україна) / Номер заявки: 2016/13097 Дата подання заявки: 22.12.2016 / Дата публікації 10.01.2019 [Internet Resource] // URL <https://patents.google.com/patent/UA118382C2/uk>

АНОТАЦІЯ

Чорний О.О. Наукові основи розробки полімерних композицій лікарських засобів з прогнозованим профілем вивільнення. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата технічних наук за спеціальністю 05.17.06 – Технологія полімерних і композиційних матеріалів. – Східноукраїнський національний університет імені Володимира Даля Міністерства освіти і науки України, 2021.

Дисертація присвячена розробкам наукових основ технології створення полімерних матричних композицій для отримання лікарських засобів з прогнозованим профілем вивільнення на основі експериментальних даних і математичного моделювання вивільнення і розчинення.

Проведено дослідження вивільнення ізосорбиду динітрату, запропоновано композицію. Розроблено математичну модель вивільнення в залежності від складу препарату.

Вперше створено модель вивільнення лікарської субстанції в ШКТ на основі показників *in vitro* з врахуванням зміни рН по зонах шлунково-кишкового тракту на прикладі 2-(2-карбоксилатоетил)-1,1,1-триметилгідразинію.

Вперше створено комп'ютерну модель вивільнення субстанції в ШКТ на основі показників нормального розподілу *in vitro* з врахуванням рН по зонах шлунково-кишкового тракту на прикладі 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату. Розроблено процедуру прогнозування коридору границь вивільнення субстанції в ШКТ.

Виявлено закономірності розчинення силденафілу цитрату у композиційних системах, підібрано умови оптимальної розчинності, створено математичну модель розчинення. Створено композиційний лікарський препарат у формі орального спрею сілденафілу цитрату.

Розроблено технологічний процес виробництва пролонгованої форми 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату.

Ключові слова: полімерні композиційні матеріали, матричні форми, математичне моделювання, статистичний аналіз, розробка композитів, технологія отримання, вивільнення, розчинення.

АННОТАЦИЯ

Чёрный А.А. Научные основы разработки полимерных композиций лекарственных средств с прогнозируемым профилем высвобождения. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата технических наук по специальности 05.17.06 – Технология полимерных и композиционных материалов. – Восточноукраинский национальный университет имени Владимира Даля Министерства образования и науки Украины, 2021.

Диссертация посвящена разработкам научных основ технологии создания полимерных матричных композиций для получения лекарственных средств с прогнозируемым профилем высвобождения на основе экспериментальных данных и математического моделирования высвобождения и растворения.

Проведено исследование высвобождения из полимерных матричных композитных таблеток лекарственных препаратов, содержащих изосорбида динитрат,

2-(2-карбоксилатоетил)-1,1,1-триметилгидразиния и 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината.

Для изосорбида динитрата предложено композицию, содержащую гранулы субстанции, покрытые полимером. Впервые разработана математическая модель высвобождения в зависимости от состава гранул препарата. Получен препарат с заданным профилем высвобождения.

Для 2-(2-карбоксилатоетил)-1,1,1-триметилгидразиния создана статистическая компьютерная модель высвобождения лекарственной субстанции в ЖКТ на основе показателя *in vitro* с учетом изменения pH по зонам ЖКТ. Предложено компьютерную модель высвобождения субстанции из таблеток на основе бутстреп-метода в сочетании с spline интерполяцией данных.

Для 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината подобрано полимерную матрицу. Создана компьютерная модель высвобождения активного фармацевтического ингредиента в ЖКТ на основе показателей нормального распределения *in vitro* и с учетом изменения pH по зонам желудочно-кишечного тракта. На основе модели разработана процедура прогнозирования коридора границ высвобождения субстанции в ЖКТ.

Для силденафила цитрата выявлены закономерности растворения в системах полиэтиленгликоль – пропиленгликоль – соляная кислота. Выявлен синергизм действия ПЭГ и соляной кислоты, подобраны условия оптимальной растворимости, создана математическая модель растворения, как модифицированная модель Жуйбана-Акри. Создана жидкая форма композиционного полимерсодержащего лекарственного препарата мгновенного высвобождения в форме орального спрея силденафила цитрата.

Разработан технологический процесс производства пролонгированной формы 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината, проведено внедрение технологий в производство.

Ключевые слова: полимерные композиционные материалы, матричные формы, математическое моделирование, статистический анализ, разработка композитов, технология получения, высвобождение, растворения.

SUMMARY

Chorniy O.O. Scientific bases of development of polymeric compositions of medicines with the forecasted release profile. – Manuscript.

Dissertation for the degree of Candidate of Technical Sciences in specialty 05.17.06 – Technology of polymer and composite materials. - Volodymyr Dahl East Ukrainian National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, 2021.

The dissertation is devoted to the development of the scientific foundations of the technology for creating polymer matrix compositions for the production of drugs with a predictable release profile based on experimental data and mathematical modeling of release and dissolution.

The study of the release from polymer matrix composite tablets of drugs containing isosorbide dinitrate, 2-(2-carboxylatoethyl)-1,1,1-trimethylhydrazinium and 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate.

For isosorbide dinitrate, a composition is proposed that contains granules of a substance coated with a polymer. An experimental and statistical study of the kinetics of the

release of isosorbide dinitrate from polymer matrix granules of different sizes at different pH values of the release medium was carried out. It was found that the release of isosorbide dinitrate does not depend on the acidity of the medium and does not depend on the size of the granules. For the first time, a mathematical model of the release was developed depending on the composition of the preparation granules, which makes it possible to determine the required amounts of matrix granules to achieve the required release kinetics. The high accuracy of modeling has been experimentally confirmed. As a result of research and modeling, a drug with a given release profile was obtained.

For 2-(2-carboxylatoethyl)-1,1,1-trimethylhydrazinium by obtaining experimental data and statistical analysis, the kinetics of drug release from polymer composite tablets with prolonged action was investigated. The dependence of the kinetics of the release of 2-(2-carboxylatoethyl)-1,1,1-trimethylhydrazinium on pH has been established. A statistical computer model of the release of a drug substance in the gastrointestinal tract has been created based on in vitro parameters, taking into account pH changes in the gastrointestinal tract zones. A computer model of the release of the substance from tablets based on the bootstrap method in combination with spline data interpolation is proposed.

Experimental and statistical studies of the release of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate from polymer composite tablets with prolonged action have established a weak dependence of the release rate on the viscosity of hydroxypropyl methylcellulose in the range from 6 to 200 Pa·s. Based on the research, a polymer matrix was selected for economic reasons. The dependence of the kinetics of the release of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate on pH has been established. It was found that the data on the kinetics of the release of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate have a normal distribution. A computer model has been created for the release of an active pharmaceutical ingredient in the gastrointestinal tract based on the indicators of the normal distribution of laboratory data and taking into account the change in pH in the zones of the gastrointestinal tract. On the basis of the model, a procedure for predicting the corridor of the boundaries of the release of a substance in the gastrointestinal tract was developed.

For sildenafil citrate, the regularities of solubility in polymer systems containing polyethylene glycols and in polyethylene glycol - propylene glycol - hydrochloric acid systems were experimentally revealed. The synergism of the action of PEG and hydrochloric acid was revealed, the conditions for optimal solubility were selected, and a mathematical model of dissolution was created as a modified model of Jouyban-Acree. A liquid form of a composite polymer-containing drug of instant release in the form of an oral spray of sildenafil citrate has been created.

A technological process for the production of a polymer composite preparation 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate with prolonged action has been developed. The polymer composition in the form of film-coated matrix tablets consists of compressed matrix granules. Matrix granules contain an active substance in a polymer matrix and neutral auxiliary components. The technological process consists of the following main stages: mixing, granulation, drying, pressing, film coating. A scheme for obtaining the drug was drawn up, the material balance was calculated by stages. The introduction of technologies into production was carried out.

Key words: polymer composite materials, matrix forms, mathematical modeling, statistical analysis, development of composites, production technology, release, dissolution.

Підписано до друку 25.01.2021 р.
Формат 60х90/16. Папір офсетний. Гарнітура Times.
Друк – різнографія. Умов. друк. арк. 1,2. Обл.-видав. арк. 0,9.
Наклад 100 прим. Зам. № 6(2021)

Надруковано у видавництві

Східноукраїнського національного університету імені Володимира Даля
Свідоцтво про державну реєстрацію: серія ДК № 1620 від 18.12.2003 р.
просп. Центральний 59-А, м. Северодонецьк, 93400, Україна

Е-mail: vidavnictvosnu.ua@gmail.com