

ІНСТИТУТ ХІМІЧНИХ ТЕХНОЛОГІЙ (м. Рубіжне)
СХІДНОУКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ВОЛОДИМИРА ДАЛЯ

Кваліфікаційна наукова робота
на правах рукопису

ЧОРНИЙ ОЛЕКСАНДР ОЛЕКСАНДРОВИЧ

УДК 678.024; 678.016; 004.942

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

05.17.06 – Технологія полімерних та композиційних матеріалів

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата технічних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів та текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ Чорний О.О.

Ідентичність всіх примірників

засвідчую:

Вчений секретар спеціалізованої
вченої ради К 29.051.08

_____ Кравченко І.В.

Науковий керівник

Кондратов Сергій Олексійович
доктор хімічних наук, професор

м. Сєвєродонецьк, 2021

АНОТАЦІЯ

Чорний О.О. Наукові основи розробки полімерних композицій лікарських засобів з прогнозованим профілем вивільнення. – Кваліфікаційна наукова робота на правах рукопису.

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, м. Сєвєродонецьк 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.

До основи роботи покладена концепція, що матричну форму лікарських препаратів можна розглядати як полімерний композит специфічного призначення. Матрична форма лікарських засобів складається з діючої лікарської речовини та полімерної матриці, що пролонгує вивільнення. Полімерна матриця лікарського засобу є матрицею композита, а діюча лікарська речовина є наповнювачем композита. Цільовим призначенням цього композиту є вивільнення лікарської речовини за заданим або прогнозованим профілем вивільнення.

Розробка лікарських препаратів пролонгованої дії з заданим профілем вивільнення є на теперішній час актуальною науковою проблемою, що знаходиться на стику хімії та технології полімерних композиційних матеріалів і технології фармацевтичних препаратів. Внаслідок різноманітності лікарських субстанцій, їх хімічних та фізико-хімічних властивостей, особливостей і механізму дії єдиного алгоритму для вирішення проблеми не існує. Тому розробка ефективних підходів до створення конкретних препаратів із заданим профілем вивільнення є актуальною науковою задачею.

При розробці композитних лікарських препаратів вже більше 20 років використовуються методи математичного та комп'ютерного моделювання, що довели на практиці свою ефективність. В даний час розроблено велику кількість математичних моделей вивільнення, що розрізняються рівнями складності, обґрунтованості та необхідної інформації, областями застосування. Це створює проблеми вибору перед практиками, що займаються розробками випускних форм лікарських препаратів. Зокрема на сьогоднішній день часто становиться необхідною комп'ютерна модель, що не прив'язана до конкретного механізму вивільнення і яку можна використовувати для розв'язання практичних завдань. До числа останніх відноситься, зокрема, моделювання функції розподілу вивільнення лікарського препарату в шлунково-кишковому тракті за даними *in vitro*. Розробка такої моделі є перспективною, оскільки прямі вимірювання вивільнення в рідинах шлунково-кишкового тракту неможливі внаслідок експериментальної складності та проблем біоетики.

Проведено огляд наукової літератури за тематикою досліджень: проаналізовано визначення поняття композиційних матеріалів, його генезіс, 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, обґрунтовано використання тесту «Розчинення» як одного з головних показників якості і взаємозамінності лікарських препаратів. На цій основі обґрунтовано напрямки 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.

Представлено об'єкти експериментальних досліджень: полімерні матрицеутворюючі речовини, а саме: естери метакрилової кислоти Eudragit NE, Eudragit RL та Eudragit RS, високомолекулярні гідроксипропилметилцелюлози, що мають середню в'язкість 6, 15, 100 та 200 Па·с, та рідкі поліетиленгліколи з молекулярними масами 200, 400 та 600. Серед наповнювачів полімерних матриць, обрано такі відомі лікарські засоби: 2-(2-карбоксилатоетіл)-1,1,1-триметилгідразиній (метаболічний засіб), ізосорбиду динітрат (засіб для лікування від серцевої недостатності), 2-етил-3-метил-6-гідроксіпіридину сукцинат (мембранопротектор) та силденафілу цитрат (засіб для підвищення потенції).

Наведено характеристики обладнання для проведення експериментальних досліджень: змішувача, гранулятора, сферонізатора, сушильної шафи та гідравлічного преса.

Наведені методики отримання полімерних композицій, зокрема:

- полімерної композиції, що містить 2-(2-карбоксилатоетіл)-1,1,1-триметилгідразиній, у вигляді таблеток пролонгованої дії шляхом пресування суміші компонентів;
- полімерної композиції, що містить ізосорбиду динітрат, у вигляді таблеток пролонгованої дії шляхом пресування суміші компонентів;
- полімерної композиції, що містить 2-етил-3-метил-6-гідроксіпіридину сукцинат, у вигляді таблеток пролонгованої дії шляхом пресування суміші компонентів.

Наведені характеристики аналітичного обладнання для дослідження показників експериментальних зразків: апарата для розчинення, високоефективного рідинного хроматографа з УФ-детектором та

хроматографічних колонок, описані методики аналізів. Описані методики визначення показників полімерних композицій:

- вивільнення 2-(2-карбоксилатоетил)-1,1,1-триметилгідрозину, ізосорбіду динітрату та 2-етил-3-метил-6-гідроксипіридину сукцинату за допомогою тесту «Розчинення» в апараті для розчинення, аналіз проб проводили на рідинному хроматографі.

- визначення показників розчинності силденафілу цитрату в рідких полімерних композиціях методом ВЕРХ.

Розглянуто методики статистичної обробки отриманих експериментальних даних: критерії Шапіро-Уїлка, Кохрена, Краскела-Уолліса, Фішера та Крамера-Уелча.

Розглянуто результати наукових досліджень з розробки пролонгованих препаратів ізосорбіду динітрату, 2-(2-карбоксилатоетил)-1,1,1-триметилгідрозину та 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату із заданим профілем вивільнення.

Наведені результати вивчення кінетики вивільнення ізосорбіду динітрату з компонентів матричних таблеток – покритих і непокритих гранул розміром 0,5-0,8 мм та 0,8-1,25 мм та статистичний аналіз отриманих даних. 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 в шлунку, тонкому і товстому кишечнику і загальний час перебування в шлунково-кишковому тракті. Статистично встановлено відсутність впливу рН на швидкість вивільнення дозволяє вважати, що закономірності вивільнення субстанції препарату *in vitro* будуть такими ж самими, як в шлунково-кишковому тракті.

Побудовано модель складу таблеток, що складаються з гранул з різною швидкістю вивільнення. Для складання моделі задано бажаний профіль вивільнення у вигляді табличній залежності ступеня вивільнення препарату від часу, в межах від 0 до 12 годин. Отримано склад таблеток, що мають вивільнення найбільш близьке до бажаного профілю. Встановлено, що для

побудови оптимального профілю в даному випадку достатньо двох типів гранул.

Для експериментальної перевірки моделі напрацьовано партію матричних таблеток з використанням покритих і непокритих гранул діаметром 0,5-0,8 мм. Проведено дослідження кінетики вивільнення ізосорбиду динітрату з таблеток. Проведено статистичний аналіз отриманих даних і порівняно результати з розрахунками за моделлю. Встановлено, 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.

Розробкою математичної моделі вивільнення пролонгованої форми ізосорбиду динітрату продемонстровано підхід, заснований на всебічних статистичних дослідженнях властивостей вибірок, що характеризують вивільнення в часі. Модель дозволяє з прийнятною точністю описати вивільнення з таблеток. Розроблений підхід може слугувати методологічною основою для створення композитних лікарських препаратів пролонгованої дії на основі полімерів, які забезпечують вивільнення, що слабо залежить від рН.

На основі проведених досліджень було отримано патент на винахід та створено новий лікарський препарат – матричні таблетки ізосорбиду динітрату пролонгованої дії з заданим профілем вивільнення. Новий препарат пройшов необхідні випробування і на теперішній час випускається ТОВ НПФ «Мікрохім» (м. Рубіжне) і поступає в аптекарську мережу під торговою назвою «Дикор Лонг».

Наведено результати вивчення закономірностей вивільнення 2-(2-карбоксилатоетил)-1,1,1-триметилгідразинію з композиційних матричних таблеток пролонгованої дії. Експериментально отримано чисельні дані кінетики вивільнення 2-(2-карбоксилатоетил)-1,1,1-триметилгідразинію з композиційних матричних таблеток. Наведено теоретичні основи для створення математичної моделі кінетики вивільнення. Запропоновано використання комп'ютерної інтерполяції за допомогою лінійних або кубічних

сплайнів. Розглянуто та використано алгоритм моделі кінетики вивільнення на основі бутстреп-методу, що полягає в генерації вибірок даних великого розміру з вихідної вибірки експериментальних даних вивільнення з урахуванням часу знаходження таблеток в частинах шлунково-кишкового тракту. Встановлено кількість згенерованих вибірок, достатніх для отримання стійких характеристик бутстреп-моделювання. Досліджено вплив методу інтерполяції шляхом порівняльного дослідження емпіричних функцій розподілу кількості препарату, який вивільнився. Встановлено, що бутстреп-моделювання на початковій і кінцевій ділянках часу дає характеристики, які не залежать від методу інтерполяції. У середній області (вивільнення в тонкому кишечнику) результати моделювання залежать від методу інтерполяції. Встановлено можливість використання розглянутого методу для побудови довірчого інтервалу прогнозного значення вивільнення в організмі за повний час знаходження в шлунково-кишковому тракті. Отримано середню криву, що є цінним доповненням до бутстреп-моделі. За допомогою цієї кривої можна розрахувати значення вивільнення в шлунково-кишковому тракті в будь-якій точці інтервалу від 0 до 14 годин.

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

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

Наведено результати розробки матричних таблеток 2-етил-6-метил-3-гідроксипірідина сукцинату пролонгованої дії та розглянуто новий підхід і результати моделювання кінетики рН-залежного вивільнення в шлунково-кишковому тракті за результатами *in vitro*. Проведено порівняльні дослідження кінетики вивільнення препарату з таблеток, отриманих з використанням полімерів гідросипропилметилцелюлози, що мають середню в'язкість 6, 15, 100 та 200 Па·с.

Для виявлення впливу природи полімеру використано одномірний 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» виявився значимим. 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, можна вважати, що в'язкість гідросипропилметилцелюлози не впливає на кінетику вивільнення.

Для виявлення впливу рН на кінетику вивільнення проведено серію експериментальних досліджень в буферних розчинах при рН 1,2; 4,5 і 6,8, що імітують кислотність середовища в шлунково-кишковому тракті. Встановлено, що вплив рН на швидкість вивільнення є істотним і має бути врахованим в моделі *in vitro*. Встановлено, що суттєво більш висока швидкість вивільнення спостерігається при рН 1,2, а криві розчинення при рН 4,5 і 6,8 практично збігаються. Це може свідчити, що швидкість вивільнення пов'язана з ефектами протонування. Розроблено і досліджено чисельну модель вивільнення 2-етил-6-метил-3-гідроксипірідина сукцинату *in vitro* на основі даних *in vitro*, яка відображає вплив рН середовища на вивільнення, що опирається на бутстреп-метод. Отримано оцінку верхньої та нижньої меж вивільнення.

Розглянутий підхід можна розглядати як корисний з точки зору методології досліджень композитних лікарських препаратів.

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

Проведено наукові дослідження з розробки рідкого композитного препарату на основі силденафілу цитрату. Наведено результати досліджень розчинності силденафілу цитрату в композитних розчинниках, що містять солюбілізуючі полімери, новий методичний підхід і результати моделювання розчинності.

Отримано і проаналізовано криві розчинення силденафілу цитрату в бінарних сумішах вода-поліетиленгліколь та 1,2-пропіленгліколь-поліетиленгліколь. Встановлено залежність розчинності від молекулярної маси поліетиленгліколю. Наведено результати дослідження розчинності силденафілу цитрату в розчинах хлористоводневої кислоти. Отримано і проаналізовано криву розчинення силденафілу цитрату в суміші пропіленгліколь-поліетиленгліколь-400 в присутності хлористоводневої кислоти. Наведено математичні моделі розчинення для систем, що містять воду. Встановлено, що безводні системи погано описуються цими моделями. Запропоновано модифіковану модель для апроксимації кривої розчинності, що значно краще відповідає даним.

Розроблено рецептуру спрею силденафілу цитрату для перорального введення. Спрей містить розчин силденафілу цитрату з концентрацією 11 % в суміші пропіленгліколь (90 % мас) і поліетиленгліколь-400 (10 % мас.) з додаванням концентрованого розчину соляної кислоти до рН 4 за універсальним індикаторним папером.

Препарат пройшов усі передбачені законодавством України випробування і в даний час виготовляється ТОВ НВФ «Мікрохім» (м. Рубіжне) під торговою назвою «Строндекс».

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. Препарат у вигляді покритих полімерною оболонкою таблеток отримують шляхом пресування суміші гранул та допоміжних речовин. Гранули отримують шляхом грануляції зволоженої суміші матрицеутворюючого полімеру, діючої речовини та допоміжних компонентів. Покриті таблетки отримують шляхом нанесення плівкової полімерної оболонки на непокриті таблетки-ядра.

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

ABSTRACT

Chorniy O.O. Scientific basis for development of polymer compositions of drugs with predictable release profile. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation on competition of a scientific degree of the candidate of technical sciences (doctor of philosophy) on a specialty 05.17.06 – Technology of polymeric and composite materials. – Volodymyr Dahl East Ukrainian National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Severodonetsk 2020.

The dissertation is devoted to development of scientific bases of technology of creation of polymeric matrix compositions for reception of medicines with the forecasted release profile on the basis of experimental data and mathematical modeling of release and dissolution.

The work is based on the concept that the matrix form of drugs can be considered as a polymer composite for a specific purpose. The matrix form of the drugs consists of the active drug substance and the polymer matrix as a component

that prolongs the release. The polymer matrix of the drug is a matrix of the composite, and the active drug is a filler of the composite. The intended purpose of this composite is to release the drug substance according to a given or predicted release profile.

The development of drugs of prolonged action with a given release profile, including – drugs of targeted action is currently an urgent scientific problem at the intersection of chemistry and technology of polymer composite materials and technology of pharmaceuticals. Due to the variety of medicinal substances, their chemical and physicochemical properties, features and mechanism of action of a single algorithm to solve this problem does not exist. Therefore, the development of effective approaches to the development of specific drugs with a given release profile is an urgent scientific problem related to this problem.

Mathematical and computer modeling methods have been used in the development of composite drugs for more than 20 years and have proven their effectiveness in practice. Currently, a large number of mathematical models of release have been developed, which differ in the levels of complexity, validity and necessary information, areas of application. This creates problems of choice for practitioners involved in the development of final forms of drugs. In particular, today it is often necessary to have a computer model that is not tied to a specific release mechanism and that can be used to solve practical problems. Among the latter is, in particular, modeling the distribution function of drug release in gastrointestinal tract according to *in vitro* data. The development of such a model is promising because direct measurements of in gastrointestinal fluids are impossible due to experimental complexity and bioethical problems.

A review of scientific literature on research topics is given: the definition of composite materials, their genesis, their composition, properties and functions are analyzed, consideration of polymer matrix tablets of drugs as specific polymer composite materials is substantiated. The concept, classification, properties and structure of matrix forms of drugs, types of matrix tablets and technological methods of their production are considered. The list of the most widespread

polymers forming a matrix for tablets and requirements to them is resulted. The peculiarities of the kinetics of the release of active substances from tablets in the conditions of the gastrointestinal tract and the influence of factors on the rate of release are considered. Methods of establishing and managing the target properties of matrix forms of drugs on the basis of ideas about the mechanisms and kinetics of release are analyzed, the use of the test "Dissolution" as one of the main indicators of quality and interchangeability of drugs is substantiated. On this basis, the direction of the dissertation research related to the identification of patterns of release kinetics of a number of drugs, creating on this basis mathematical models of release in the body and selection of polymer compositions with the desired release profile, development and implementation of new drugs created in research process.

The objects of experimental research are presented: polymer matrix-forming substances: methacrylic acid esters Eudragit NE, Eudragit RL and Eudragit RS, high molecular weight hydroxypropyl methylcellulose having an average viscosity of 6, 15, 100 and 200 Pa·s, and liquid polyethylene glycols with molecular weights of 200, 400 and 600. Among the fillers of polymer matrices, the following known drugs are selected: 2-(2-carboxylatoethyl)-1,1,1-trimethylhydrazinium (metabolic agent), isosorbide dinitrate (agent for the treatment of cardiac insufficiency), 2-ethyl-3-methyl-6-hydroxypyridine succinate (membrane protector) and sildenafil citrate (potency enhancer).

The characteristics of the equipment for experimental research are given: mixer, granulator, spheronizer, drying cabinet and hydraulic press.

The methods of obtaining polymer compositions, in particular:

- polymer composition containing 2-(2-carboxylatoethyl)-1,1,1-trimethylhydrazinium, in the form of tablets of prolonged action by compression of the mixture of components;

- polymer composition containing isosorbide dinitrate, in the form of tablets of prolonged action by compression of the mixture of components;

- polymer composition containing 2-ethyl-3-methyl-6-hydroxypyridine succinate, in the form of tablets of prolonged action by compression of the mixture of components.

The characteristics of the analytical equipment for research of indicators of experimental samples are given: the device for dissolution, the high-performance liquid chromatograph with the UV detector and chromatographic columns, the methods of analyzes are described. Described methods for determining the performance of polymer compositions:

- release of 2-(2-carboxylatoethyl)-1,1,1-trimethylhydrazinium, isosorbide dinitrate and 2-ethyl-3-methyl-6-hydroxypyridine succinate using the test "Dissolution" in the dissolution apparatus, the analysis of samples was performed on a liquid chromatograph.

- determination of the solubility of sildenafil citrate in liquid polymer compositions by HPLC.

Methods of statistical processing of the obtained experimental data are considered: Shapiro-Wilk, Cochran, Kruskal–Wallis, Fisher and Cramer-Welch test.

The results of scientific research on the development of prolonged-release preparations of isosorbide dinitrate are considered, 2-(2-carboxylatoethyl)-1,1,1-trimethylhydrazinium and 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate with a given release profile.

The results of studying the kinetics of isosorbide dinitrate release from the components of matrix tablets - coated and uncoated granules with a size of 0.5-0.8 mm and 0.8-1.25 mm and statistical analysis of the obtained data are presented. The study was performed in the range of release time from 1 to 12 hours at a pH of the aqueous phase of 1.2; 4.5 and 6.8, which mimics the acidity of the environment in the stomach, small and large intestine and the total residence time in the gastrointestinal tract. Statistically established lack of effect of pH on the release rate suggests that the patterns of release of the drug substance in vitro will be the same as in gastrointestinal tract.

A model of the composition of tablets consisting of granules with different release rates is constructed. To compile the model, the desired release profile is given in the form of a tabular dependence of the degree of drug release on time, in the range from 0 to 12 hours. The composition of tablets having a release closest to the desired profile is obtained. It is established that two types of granules are enough to build the optimal profile in this case.

For experimental verification of the model, a batch of matrix tablets using coated and uncoated granules with a diameter of 0.5-0.8 mm was developed. The kinetics of isosorbide dinitrate release from tablets was studied. The statistical analysis of the received data is carried out and results are compared with calculations on model. It is established that the calculated and experimental profiles differ within the root mean square error (2.5-5% abs.). All values of the degree of release for the experimental profile are within the specified limits.

The development of a mathematical model for the release of a prolonged form of isosorbide dinitrate demonstrates an approach based on comprehensive statistical studies of the properties of samples that characterize the release over time. The model allows to describe with reasonable accuracy the release of tablets. The developed approach can serve as a methodological basis for the creation of composite drugs of prolonged action based on polymers that provide a release that is weakly dependent on pH.

On the basis of the conducted researches the new drug was created - matrix tablets of isosorbide dinitrate of prolonged action with the set release profile. The new drug has passed the necessary tests and is currently produced by RPC "Microkhim" (Rubizhne) and enters the pharmacy network under the trade name "Dikor Long".

The results of studying the patterns of release of 2-(2-carboxylatoethyl)-1,1,1-trimethylhydrazinium from composite matrix tablets of prolonged action are presented. Numerical data on the release kinetics of 2-(2-carboxylatoethyl)-1,1,1-trimethylhydrazinium from composite matrix tablets were obtained experimentally. Theoretical bases for creation of mathematical model of release kinetics are given. It

is proposed to use computer interpolation using linear or cubic splines. The algorithm of the release kinetics model based on the bootstrap method is considered and used, which consists in generating large data samples from the initial sample of experimental release data taking into account the time of tablets in parts of the gastrointestinal tract. The number of generated samples sufficient to obtain stable bootstrap modeling characteristics is set. The influence of the interpolation method was investigated by a comparative study of the empirical functions of the distribution of the amount of drug released. It is established that bootstrap modeling at the initial and final time sections gives characteristics that do not depend on the interpolation method. In the middle region (release in the small intestine), the simulation results depend on the interpolation method. The possibility of using the considered method to build a confidence interval of the predicted value of the release in the body during the full time of stay in the gastrointestinal tract. The average curve is obtained, which is a valuable addition to the bootstrap model. Using this curve, you can calculate the value of the release in gastrointestinal tract at any point in the range from 0 to 14 hours.

The developed approach can be considered as general, which does not require a normal distribution of data in parallel experiments and does not set any requirements for the type of mathematical model. That is, it can be used in the most unfavorable cases of release data. This method can be used not only at the stage of drug development, but also at the stage of certification and accreditation of products. Its disadvantage is the relatively high computational complexity and so far, insufficient study of the features of this method.

The mathematical model developed in this section was used in RPC "Microkhim" during the development and implementation of "Trizipin Long". Currently, this drug is produced by RPC "Microkhim" and goes to the pharmacy network.

The results of development of matrix tablets of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate of prolonged action are presented and the new approach and results of modeling of kinetics of pH-dependent release in gastrointestinal tract

by results in vitro are considered. Comparative studies of the release kinetics of the drug from tablets obtained using polymers of hydroxypropyl methylcellulose with an average viscosity of 6, 15, 100 and 200 Pa·s.

One-dimensional factor analysis was used to detect the influence of the nature of the polymer. The factor that was tested was the type of polymer, and the response was the results of parallel determinations of the degree of release within 1-14 hours. For all values of time, the influence of the factor "Nature of the polymer" was significant. However, it was found that the influence of the nature of the polymer on the kinetics of drug release is quite weak: the maximum relative difference between the average values for each polymer does not exceed 15%. Therefore, in the first approximation, it can be assumed that the viscosity of hydroxypropyl methylcellulose does not affect the release kinetics.

To detect the effect of pH on the release kinetics, a series of experimental studies in buffer solutions at pH 1.2; 4.5 and 6.8, simulating the acidity of the environment, respectively, in the stomach, small and large intestine. It was found that the effect of pH on the release rate is significant and should be taken into account in the in vitro model. It was found that a significantly higher release rate is observed at pH 1.2, and the dissolution curves at pH 4.5 and 6.8 are almost the same. This may indicate that the release rate is related to the effects of protonation. A numerical model of in vitro release of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate based on in vitro data was developed and investigated, which reflects the effect of pH on the release based on the bootstrap method. An estimate of the upper and lower limits of release is obtained.

The considered approach can be considered as useful from the point of view of methodology of researches of composite medicines.

On the basis of the conducted researches the new drug – matrix tablets of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine of succinate of prolonged action with the set release profile is created. The new drug has passed the necessary tests and is currently produced by RPC "Microkhim" (Rubizhne) and enters the pharmacy network under the trade name "Armadin Long".

Research has been carried out on the development of a liquid composite preparation based on sildenafil citrate. The results of studies of the solubility of sildenafil citrate in composite solvents containing solubilizing polymers, a new methodological approach and the results of solubility modeling are presented.

The dissolution curves of sildenafil citrate in binary mixtures of water-polyethylene glycol and 1,2-propylene glycol-polyethylene glycol was obtained and analyzed. The dependence of solubility on the molecular weight of polyethylene glycol was established. The results of the study of the solubility of sildenafil citrate in solutions of hydrochloric acid are presented. The dissolution curve of sildenafil citrate in a mixture of propylene glycol-polyethylene glycol-400 in the presence of hydrochloric acid was obtained and analyzed. Mathematical models of dissolution for systems containing water are given. Anhydrous systems have been found to be poorly described by these models. A modified model for approximating the solubility curve is proposed, which corresponds much better to the data.

A formulation of sildenafil citrate spray for oral administration has been developed. The spray contains a solution of sildenafil citrate with a concentration of 11% in a mixture of propylene glycol (90% wt.) And polyethylene glycol-400 (10 wt.%) With the addition of a concentrated solution of hydrochloric acid to pH 4 on a universal indicator paper.

The drug has passed all the tests required by the legislation of Ukraine and is currently manufactured by RPC "Microkhim" (Rubizhne) under the trade name "Strondex".

The results of development and technology of preparation of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate of prolonged action on the basis of modeling are given. The optimal composition of the drug was found. The technology of preparation of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate has been developed. The drug in the form of polymer-coated tablets is obtained by compressing a mixture of granules and excipients. The granules are obtained by granulating a moistened mixture of matrix-forming polymer, active substance and auxiliary

components. Coated tablets are prepared by applying a polymer film coating to uncoated tablet cores.

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

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці в яких опубліковані основні наукові результати 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. – Харків: НТУ «ХПІ». – 2018. – № 9 (1285). – С. 263-271.
3. **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** // Вісник НТУ «ХПІ», Серія: Нові рішення в сучасних технологіях. – Харків: НТУ «ХПІ». – 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 «ХПІ», Серія: Нові рішення в сучасних технологіях. – Харків: НТУ «ХПІ». – 2019. – № 1. – С. 105-113.
5. 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., Копилець 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 [Електронний ресурс] – Режим доступа: <https://patents.google.com/patent/UA118382C2/uk> (дата обращения: 14.08.20).

Наукові праці які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. **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.

2. **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.

3. **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.

4. **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.

5. **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.

ЗМІСТ

РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ТАБЛЕТОВАНІ ЛІКИ ЯК ПОЛІМЕРНІ КОМПОЗИЦІЙНІ МАТЕРІАЛИ	33
1.1. Композиційні матеріали	33
1.1.1. Визначення і властивості композиційних матеріалів	33
1.1.2. Склад і функції полімерних композиційних матеріалів	35
1.1.3. Поняття матричних форм лікарських препаратів.....	36
1.2. Класифікація та властивості твердих матричних форм	38
1.2.1. Класифікація твердих матричних форм	38
1.2.2. Будова матричних таблеток	38
1.3. Типи матричних таблеток і вивільнення	40
1.4. Технологія отримання матричних таблеток.....	43
1.5. Вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта з таблеток	45
1.5.1. Особливості функціонування шлунково-кишкового тракту.....	45
1.5.2. Вплив факторів на кінетику вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів	46
1.5.3. Особливості вивільнення субстанцій з модифікованих лікарських препаратів	52
1.6. Механізми та кінетика вивільнення	54
1.6.1. Механізми вивільнення	54
1.6.2. Тест «Розчинення» як критерій швидкості вивільнення	56
1.6.3. Математичне моделювання вивільнення	57
1.7. Обґрунтування напрямку та методів досліджень	61
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	65
2.1. Матеріали які використовувалися в дослідженнях полімерних композицій	65
2.2. Обладнання яке використовувалося в дослідженнях полімерних композицій	70
2.3. Методики отримання полімерних композицій що містять активні фармацевтичні інгредієнти.....	71

2.4. Методики визначення показників	74
2.4.1. Методика визначення показників вивільнення ізосорбиду динітрату	74
2.4.2. Методика визначення показників вивільнення 2-(2-карбоксилатоетил)-1,1,1-триметилгідразинію	75
2.4.3. Методика визначення показників вивільнення етилметилгідроксіпіридину сукцината	76
2.4.4. Методика визначення показників розчинності силденафілу цитрату	76
2.5. Методики статистичної обробки результатів	76
2.5.1. Методика розрахунку критерію Шапіро-Уїлка	77
2.5.2. Методика розрахунку критеріїв Фішера і Кохрена	81
2.5.3. Методика розрахунку критерію Краскела-Уолліса	83
2.5.4. Методика розрахунку критерію Крамера-Уелча	87
2.6. Розрахунок оптимального складу таблеток ізосорбиду динітрату	88
РОЗДІЛ 3. РОЗРОБКА МАТРИЧНИХ КОМПОЗИЦІЙНИХ ТАБЛЕТОК З ЗАДАНИМ ПРОФІЛЕМ ВИВІЛЬНЕННЯ	91
3.1. Розробка матричних композиційних таблеток ізосорбиду динітрату пролонгованої дії	91
3.1.1. Постановка задачі	91
3.1.2. Кінетика вивільнення ізосорбиду динітрату	92
3.1.3. Аналіз об'єднаної вибірки	100
3.1.4. Математичне моделювання складу таблеток з заданим профілем вивільнення ізосорбиду динітрату	100
3.1.5. Експериментальна перевірка моделі	103
3.2. Закономірності вивільнення 2-(2-карбоксилатоетил)-1,1,1-триметилгідразинію з композиційних матричних таблеток пролонгованої дії	105
3.2.1. Кінетика вивільнення 2-(2-карбоксилатоетил)-1,1,1-триметилгідразинію з композиційних матричних таблеток	105

3.2.2. Статистичний аналіз даних	106
3.2.3. Опис моделі	109
3.2.4. Алгоритм моделі вивільнення	111
3.2.5. Моделювання вивільнення 2-(2-карбоксилатоетил)-1,1,1- триметилгідразинію	113
3.3. Розробка матричних таблеток 2-етил-6-метил-3-гідроксипірідину сукцинату пролонгованої дії.....	119
3.3.1. Постановка задачі	119
3.3.2. Вибір полімерної матриці	119
3.3.3. Вплив рН середовища на кінетику вивільнення	120
3.3.4. Моделювання вивільнення 2-етил-6-метил-3-гідроксипірідина сукцинату в шлунково-кишковому тракті.....	127
3.4. Підхід до створення композитних лікарських препаратів пролонгованої дії на основі полімерних матриць.....	130
3.5. Висновки з розділу 3	133
РОЗДІЛ 4. РОЗРОБКА РІДКОГО КОМПОЗИТНОГО ПРЕПАРАТУ НА ОСНОВІ СИЛДЕНАФІЛУ ЦИТРАТУ	136
4.1. Постановка задачі.....	136
4.2. Дослідження закономірностей розчинності силденафілу цитрату.....	137
4.3. Математичні моделі розчинності силденафілу цитрату	143
4.4. Висновки з розділу 4.....	147
РОЗДІЛ 5. РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ОТРИМАННЯ ПРЕПАРАТУ ІЗОСОРБІДУ ДІНІТРАТУ У ФОРМІ КОМПОЗИТНИХ МАТРИЧНИХ ТАБЛЕТОК ПРОЛОНГОВАНОЇ ДІЇ	149
5.1. Теоретичні засади розробки препарату ізосорбиду динітрату.....	149
5.2. Пошук оптимального складу препарату шляхом математичного моделювання.....	149
5.3. Технологія отримання таблеток 2-етил-6-метил-3-гідроксипірідина сукцинату	150
5.3.1. Технологічна схема виробництва таблеток ЕМГПС.....	151

5.3.2. Блок-схема технологічного процесу виробництва таблеток ЕМГПС	153
5.3.3. Опис технологічного процесу.....	156
5.3.4. Матеріальний баланс по стадіям	162
5.4. Висновки з розділу 5.....	177
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	178
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	181
ДОДАТОК А. Акт про впровадження результатів дисертаційної роботи.....	200

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

IVIVC – *in vivo-in vitro* кореляція

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія

ГЕЦ – гідроксиетилцелюлоза

ГПМЦ – гідроксипропилметилцелюлоза

ГПЦ – гідроксипропилцелюлоза

ДФУ – Державна Фармакопея України

ЕМГПС – 2-етил-6-метил-3-гідроксипірідину сукцинат

ЕЦ – етилцелюлоза

ІСДН – ізосорбиду динітрат

КВ – кінетика вивільнення

КЕТМГ – 2-(2-карбоксилатоетил)-1,1,1-триметилгідразиній

КМ – композиційний матеріал

ЛЗ – лікарський засіб

МГЕЦ – метилгідроксиетилцелюлоза

ММ – молекулярна маса

МТ – матрична таблетка

МЦ – метилцелюлоза

ПВП – полівінілпіролідон

ПГ – пропіленгліколь

ПЕГ – поліетиленгліколь

СКВ – середньоквадратичне відхилення

СЦ – силденафілу цитрат

ТР – тритураційні таблетки

УФ – ультрафіолет

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження У 21 сторіччі технологія полімерів та композиційних матеріалів бурхливо розвивається і багато у чому визначає напрямки науково-технічного прогресу. Це пов'язано з розробкою нових полімерів та композитів на їх основі, розповсюдження сфер їх використання, в першу чергу – у медицині та фармакології, де за їх допомогою вдалося створити ряд проривних напрямків. Одним з таких напрямків є створення лікарських препаратів, які здатні доставляти ліки у потрібне місце організму у потрібній кількості за оптимальним часовим законом. До їх числа відносяться такі нові типи лікарських засобів, як препарати пролонгованої дії з заданим профілем вивільнення, що побудовані за принципами полімерних композиційних матеріалів. Вони мають у основі полімерні матриці, що містять лікарські субстанції, як наповнювачі, що поступово вивільняються у шлунково-кишковому тракті або селективно у окремих його відділах. Перевагою таких препаратів є менше хімічне навантаження на організм, більш рівномірна дія, більш високий ККД ліків за рахунок таргетованої доставки, відсутність необхідності частого прийому препарату (як правило препарати пролонгованої дії приймають 1 раз на добу).

Розробку матричних препаратів із заданими законами вивільнення слід розглядати, як частину загальної фундаментальної наукової проблеми цілеспрямованого створення композитних матеріалів із заданим комплексом властивостей. Проблема цілеспрямованого створення матричних лікарських препаратів із заданими властивостями є актуальною й вельми складною внаслідок розмаїття полімерів, лікарських субстанцій, їх хімічних та фізико-хімічних властивостей і механізмів взаємодії з рідинами людського організму. Вона є комплексною науковою проблемою за рахунок її специфіки і багатоплановості, що вимагає сумісних зусиль фахівців різних напрямків: хіміків-синтетиків, хіміків-полімерщиків, медиків і фармакологів.

На теперішній час в галузі цілеспрямованого створення матричних препаратів із заданими законами вивільнення досягнутий значний прогрес.

Виявлено багато біонейтральних полімерів, що можна використовувати, як матриці, розроблені стандартизовані методи виготовлення матричних таблеток та експериментального вивчення кінетики вивільнення в умовах, що імітують різні відділи шлунково-кишкового тракту, розроблено ряд математичних моделей кінетики вивільнення, створено значну кількість препаратів з заданими законами вивільнення, найбільш популярним з яких є Аспірин Кардіо (Байер, ФРН), який селективно доставляє лікарську субстанцію в кишечник, де вона вивільняється і адсорбується, діючи як препарат, що розріджує кров.

Разом з тим, залишаються невирішеними проблем, пов'язані з цілеспрямованим створенням матричних препаратів із заданим профілем вивільнення. Так, на теперішній час немає єдиного підходу до створення препаратів з заданим профілем вивільнення, включаючи принципи підбору полімерів, принципів моделювання вивільнення в умовах організму, принципів створення експериментально-статистичних моделей вивільнення в організмі, принципів «підгонки» вивільнення під заданий профіль і т.д.

Тому актуальним є вирішення цих загальних питань на прикладах задач створення реальних композитних матричних препаратів з заданим профілем вивільнення.

Мета і завдання дослідження відповідно до предмета та об'єкта дослідження

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-карбоксилатоетіл)-1,1,1-триметилгідрозиній (метаболічний засіб),
- ✓ ізосорбиду динітрат (засіб для лікування від серцевої недостатності),
- ✓ 2-етил-3-метил-6-гідроксіпіридину сукцинат (мембранопротектор),

- ✓ силденафілу цитрат (засіб для підвищення потенції).

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 вивільнення із заданим профілем вивільнення та їх експериментальна перевірка;
- розробка нових композитних лікарських препаратів пролонгованого та миттєвого вивільнення на основі згаданих принципів.

Для досягнення цієї мети необхідно розв'язати такі ***задачі:***

- ☐ Виявлення закономірностей кінетики вивільнення препарату з таблеток з залежності від природи полімерної матриці
- ☐ Проведення статистичного аналізу результатів і розробка статистичних моделей вивільнення *in vitro*;
- ☐ Розробка на цій основі моделей для описання вивільнення в шлунково-кишковому тракті;
- ☐ Розробка моделі для прогнозування залежності профілю вивільнення від складу матричних таблеток та її експериментальна перевірка;
- ☐ Розробка підходу до створення полімерних композиційних лікарських препаратів миттєвого вивільнення та математичних моделей для їх опису.
- ☐ Розробка та впровадження технологій нових полімерних композиційних лікарських препаратів на основі результатів досліджень.

Методи дослідження

а) *Експериментальні фізико-хімічні методи:*

- Вивчення розчинності силденафілу цитрату в рідких полімерних композиціях відповідно до методики Державної Фармакопеї України;

- Дослідження кінетики вивільнення субстанцій 2-(2-карбоксилатоетил)-1,1,1-триметилгідразинію, ізосорбиду динітрату та 2-етил-3-метил-6-гідроксіпіридину сукцинату з полімерних матричних препаратів відповідно до методик Державної Фармакопеї України;
- Визначення концентрацій субстанцій в розчинах методами високоефективної рідинної хроматографії відповідно до методик Державної Фармакопеї України.

б) Експериментальні методи технологічних досліджень:

- методи грануляції ліків-наповнювачів за допомогою грануляторів;
- методи виготовлення матричних таблеток шляхом змішування компонентів в діссольвері з наступним пресуванням.

в) Математичні методи:

- методи статистичної обробки експериментальних результатів і перевірки статистичних гіпотез про нормальний розподіл, про однорідність вибірок, про однорідність дисперсій та ін. за допомогою комп'ютерних програм Excel-2010 і Statistica-10;
- методи чисельного математичного моделювання: бутстреп моделювання вивільнення в шлунково-кишковому тракті – за оригінальною програмою в середовищі пакету прикладної математики SciLab, моделювання оптимального складу препарату для досягнення заданого профіля – в середовищі Excel-2010 шляхом створення програмного преку з використанням надбудови «Пошук рішення».

Наукова новизна отриманих результатів. Основні наукові результати, представлені на захист, полягають в тому, що *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

- розроблено комп'ютерні моделі, що дозволяють прогнозувати кінетику вивільнення в шлунково-кишковому тракті за даними *in vitro* в залежності від

часу перебування, чутливості швидкості вивільнення від рН середовища і статистичних характеристик похибок у точках часу.

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

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

удосконалено:

- технологію отримання матричних полімерних таблеток ізосорбиду динітрату шляхом додаткового покриття полімерами гранул лікарської субстанції й використання покритих гранул як цільового наповнювача полімерної матриці, що дозволило створити препарат пролонгованої дії з заданим профілем вивільнення.

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, аналіз і обґрунтування отриманих результатів, обробка та інтерпретація результатів комп'ютерних експериментів, узагальнення отриманих результатів, підготовка висновків з результатів дисертаційної роботи.

Апробація матеріалів дисертації

Результати дисертаційної роботи були оприлюднені та обговорені на IV та V Міжнародних науково-практичних конференціях «Химия, био- и нанотехнологии, экология и экономика в пищевой и косметической промышленности» (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 9 наукових праць [1-9], 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. Видано деклараційний патент на винахід [10].

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.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана на кафедрі 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-4/2019).

Практичне значення отриманих результатів

На основі проведених досліджень розроблено технологічний процес, технічну і атестаційну документацію виробництва препарату «Дикор Лонг» – пролонгованої форми ізосорбиду динітрату, проведено впровадження технологій у виробництво. Технологія препарату захищена патентом України

на винахід № UA118382 і впроваджена у серійне виробництво в ТОВ НВФ «Мікрохім» (м. Рубіжне).

На основі дисертаційних досліджень в ТОВ НВФ «Мікрохім» (м. Рубіжне) розроблені та впроваджені у серійне виробництво технології отримання лікарських препаратів пролонгованої дії: «Тризипін Лонг» і «Армадін Лонг», а також «Строндекс» – спреї-форма силденафілу цитрату миттєвого вивільнення. Усі розроблені препарати пройшли процедури Державної реєстрації, випускаються у ТОВ НВФ «Мікрохім» і поступають в аптекарську мережу України.

РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ТАБЛЕТОВАНІ ЛІКИ ЯК ПОЛІМЕРНІ КОМПОЗИЦІЙНІ МАТЕРІАЛИ

Кінець 20 і початок 21 сторіччя ознаменувався бурним розвитком хімії і технології композиційних матеріалів (КМ), їх проникненням у різні галузі людського буття. Головна сфера використання композитів – це конструкційні матеріали для різних галузей – від будівництва до авіації та аерокосмічних технологій [11-17]. Разом з тим, на основі принципів створення КМ розроблені нові класи промислових продуктів, що знаходять застосування в інших галузях народного господарства, ніж традиційні композити. До їх числа відносяться композиційні вибухові речовини промислового призначення (сларрі) [18, 19], композитні добрива [20, 21], композитні ліки [22-25]. Метою цього огляду літератури є розгляд сучасних проблем, пов'язаних з полімерними композиційними лікарськими препаратами.

1.1. Композиційні матеріали

1.1.1. Визначення і властивості композиційних матеріалів

В літературі композиційні матеріали розглядаються з позиції матеріалознавства конструкційних матеріалів. У цьому зв'язку виникає питання, наскільки правомірне розповсюджувати визначення поняття «композити», «композиційні матеріали» на інші матеріали, окрім конструкційних. Для цього розглянемо сутність визначення та його зміст, його генезис за останні 30 років.

Російська «Хімічна енциклопедія» [11] надає таке визначення КМ: «Багатокомпонентні матеріали, що складаються з полімерної, карбонової, керамічної та іншої основи (матриці), які армовані наповнювачами з волокон, нитковидних кристалів, дрібнодисперсних часток. Шляхом підбору складу і властивостей наповнювача й матриць, їх співвідношення, орієнтації наповнювача можна отримати матеріали з потрібним сполученням експлуатаційних та технологічних властивостей».

В монографії [12] композити розглядаються, як матеріали, що складені з не менше ніж 2 компонентів поєднаних в єдине ціле. В [13] виділені наступні особливості КМ:

- наявність не менше, ніж 2 компонентів, один з яких (матриця) створює безперервну фазу, а інший в ній – гетерогенну фазу. При цьому кількості компонентів є зіставними;
- в результаті синергічної взаємодії компонентів, утворюється система (композит), властивості якої відрізняються від властивостей компонентів в не можуть бути передбачені заздалегідь.

В [14] ознаки КМ, в основному, збігаються з [13], але саме поняття композиту трактується більш широко: автор відносить до них широке коло матеріалів, зокрема молоко. При цьому він підкреслює, що розмір елементів структури композитів повинен бути значно меншим, ніж деталі з них.

Г. Мілтоном в монографії [15] відмічене, що КМ мають неоднорідність (негомогенність) в шкалі розмірів, що суттєво більше, ніж атомні розміри, але суттєво однорідні у макроскопічному масштабі. Він відносив до композитів широке коло об'єктів: колоїдні суспензії, піни, пасти, ракетні палива та інші.

Узагальнюючи наведене, можна виділити наступні особливості композитних систем: це гетерофазні системи, що обов'язково містять безперервну фазу (матрицю) і одну або декілька фаз, що створюють гетерофазу з розмірами, більшими за атомні. В цих системах спостерігається синергічний ефект: поява властивостей, відсутніх в окремих компонентів. Це визначає галузі практичного використання КМ. Такі властивості не обов'язково пов'язані тільки з такими характеристиками, як міцність. Відомо, що у КМ можуть бути також інші властивості, що обумовлюють їх практичне застосування.

1.1.2. Склад і функції полімерних композиційних матеріалів

Полімерні матриці. Для матриць КМ найчастіше застосовуються полімери. Їх поширення пояснюється показниками якості одержуваних

композитів, відносною простотою і дешевизною виробництва. Технології виробництва композитів з полімерними матрицями, як правило, не вимагають наявності високого тиску або високої температури [25].

Наповнювачі. Другий компонент композита називають наповнювачем. В більшості випадків наповнювач композита виконує роль компоненту, що армує, оскільки він більш міцний і має більшу жорсткість порівняно з матрицею. Однак, роль наповнювача залежить від того, що в композиті є головним компонентом. Так, наприклад, в металах та кераміках головну роль виконує матриця, а наповнювач покращує її властивості. Проте, в армованих пластиках головним компонентом є саме наповнювач, а роль матриці вторинна і полягає в склеюванні наповнювача [25]. Внаслідок цього полімерні КМ класифікують в залежності від природи наповнювача (табл. 1.1) [26, 27],

Допоміжні речовини. Крім полімерів і наповнювачів, до складу полімерних композитів можуть входити допоміжні речовини: пластифікатори, стабілізатори, лубріканти, поверхнево-активні речовини, антипірени, пігменти та ін. [28]. Ці речовини виконують важливі функції, пов'язані з властивостями композитів. Так, поверхнево-активні речовини поліпшують суміщення полімерів з наповнювачами за рахунок збільшення спорідненості компонентів, пластифікатори поліпшують реологічні властивості полімерних композицій та надають виробам еластичність і зменшують крихкість, лубриканти (мастильні речовини) забезпечують збільшення швидкості екструзійної обробки композиції [28].

1.1.3. Поняття матричних форм лікарських препаратів

В теперішній час велику нішу на ринку таблетованих лікарських засобів (ЛЗ) займають пролонговані форми (препарати з модифікованим вивільненням).

Таблиця 1.1

Класифікація полімерних композиційних матеріалів в залежності від наповнювача і полімеру [26, 27]

Тип КМ	Наповнювачі	Полімерна матриця КМ
Склопластики	Скловолокна, склотканина, склонитка	смоли: феноло-формальдегідні, епоксидні, поліімідні; поліестерні, ароматичні поліаміди, полісульфони, полікарбонати, поліолефіни, кремнійорганічні смоли
Вуглепластики	Вуглеволокна, вуглетканина, вугленитка	Смоли: епоксидні, поліімідні, поліамідні; полісульфони
Боропластики	Бороволокна	епоксидні та поліімідні смоли
Органопластики	Волокна, нитка, тканина з термостійких полімерів (кевлар, ПЕТ, полііміди)	смоли: епоксидні поліестерні, фенольні; полііміди
Текстоліти, гетинакси	Синтетична або бавовняна тканина, папір, целюлозні волокна	Смоли: епоксидні, поліестерні, фенольні, фуранові, кремнійорганічні; поліаміди
Полімери, наповнені порошками	Неорганічні порошкові наповнювачі, деревинні наповнювачі	різноманітні термореактивні та термопластичні полімери

Внаслідок уповільнення вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) забезпечується збільшення тривалості її дії (пролонгація). Це зумовлено перевагами пролонгованих форм: більш впорядкований прийом ліків, зменшення кількості прийомів в день та зменшений ризик, пов'язаний з побічними ефектами, більш рівномірна та тривала дія ліків [29-31].

На даний момент ця галузь, що лежить на перетині фармакології та полімерної технології інтенсивно розвивається завдяки створенню нових пролонгованих форм актуальних АФІ що раніше існували лише у вигляді звичайних таблеток [32-37].

Лікарські пролонговані форми в основному представлені матричними таблетками (МТ), багаточастковими системами, імплантатами і офтальмологічними продуктами [38].

Вперше матричні пролонговані форми, що називались спансули, були отримані в 1959 р. Вони були розроблені для спрощення прийому та пролонгації дії ЛЗ. Незважаючи на те, що більшість методів модифікування вивільнення були запропоновані в 60-их роках, ще протягом десятиліть вони не використовувались у повному обсязі. Початок комп'ютерної ери, розробка комп'ютерних методів скринінгу, програмного забезпечення і комбінаторної хімії прискорили процес впровадження цих методів в практику розробки ЛЗ [39].

Лікарські засоби матричного типу містять полімерну матрицю, в якій розподілена лікарська речовина, і часто мають вигляд звичайної таблетки. В таких препаратах в каркас з полімерів вбудовані молекули діючої речовини. За допомогою допоміжних речовин здійснюється уповільнення вивільнення АФІ з ЛЗ при попаданні в шлунок і проходженні шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [40, 41].

Матрична форма ЛЗ складається з АФІ та полімерної матриці, що пролонгує вивільнення. Полімерна матриця лікарського засобу є матрицею композита, а АФІ є наповнювачем композита. Таким чином, матричну форму ЛЗ можна розглядати, як полімерний композит.

1.2. Класифікація та властивості твердих матричних форм

1.2.1. Класифікація твердих матричних форм

Схема класифікації матричних таблеток наведена на рис. 1.1. До її основи покладені наступні ознаки:

- ☐ спосіб застосування;
- ☐ будова;
- ☐ метод отримання;
- ☐ тип вивільнення.

За способом застосування полімерні ЛЗ поділяють на форми перорального, зовнішнього і підшкірного введення. За будовою або за структурою форми різного призначення поділяють на:

- лікарські композиції в полімерній оболонці;
- полімерні лікарські форми з полімерним каркасом;
- лікарські композиції в полімерному каркасі, покриті захисною оболонкою [42].

За технологією отримання полімерні ЛЗ виготовляють прямим пресуванням та грануляцією. За типом вивільнення поділяють на такі, що вивільняються у всьому ШКТ та такі, що здатні вивільнятися у певній частині ШКТ. За швидкістю вивільнення відрізняють препарати з швидким та пролонгованим вивільненням.

1.2.2. Будова матричних таблеток

Наповнювачі. Матричні таблетки за структурою нагадують вироби з наповнених полімерів з наповнювачами двох типів [28]:

- ❑ функціональних, до яких відносяться субстанції ЛЗ. Розмір часток них достатньо великий, він приблизно на 1-2 порядки менше товщини таблетки.
- ❑ допоміжних, до яких відносяться різноманітні порошкоподібні високодисперсні наповнювачі: тальк, крейда, стабілізатори, розпушувачі, барвники та ін. [28].



Рис. 1.1. Класифікація матричних полімерних таблеток

Полімерні матриці. Зв'язуючі речовини – нетоксичні полімери, що повинні задовольняти таким умовам:

- не піддаватися біодеградації;
- бути інертними до дії шлункового і кишкового соків;
- бути нешкідливими для організму людини й не містити токсичних домішок.

Перелік полімерів, що задовольняють таким вимогам, є доволі обмеженим. До їх числа відносяться поліетилен, поліметилметакрилат, сополімери метилметакрилату і алкілакрилатів і т.п. Усі ці полімери створюють полімерні оболонки навколо частинок [43].

Проблема проникності. Створення полімерної плівки навколо частинок ліків в МТ заважає проникненню фізіологічних рідин і уповільнює або робить неможливим вивільнення препарату. Для збільшення проникності цих полімерних оболонок, полімерні зв'язуючі модифікують шляхом введення добавок гідрофільних або водорозчинних полімерів, які відповідають перерахованим вище вимогам нешкідливості для організму людини. Найчастіше використовують розчинні та гідрофільні домішки-модифікатори: поліетиленгліколь, полівінілпіролідон і пектин [43]. Час пролонгованої дії АФІ матричної таблетки залежить від співвідношення компонентів, товщини шару і розміру часток АФІ [43].

1.3. Типи матричних таблеток і вивільнення

Тип матричних таблеток визначається механізмом вивільнення з неї АФІ і характером руйнування таблетки в середовищах живого організму. Розрізняють:

- ✓ МТ з жорстким і пластичним каркасом, що має відкриту капілярну структуру,
- ✓ МТ з комірчастою структурою,
- ✓ таблетки з капсульованими частками ліків.

У таблетках перших двох типів частинки АФІ захищені від газоподібного середовища повністю, але при зануренні в рідину (воду) внаслідок розчинення спеціальних низькомолекулярних компонентів стають доступними для вимивання. У таблетках третього типу АФІ капсульований в полімерній плівці таким чином, що кожна частка знаходиться в замкнутому осередку, стінки якої проникні для води, але непроникні для АФІ.

Для таблеток першого типу при потраплянні в ШКТ людини АФІ, що введено у полімерну матрицю в суміші з гідрофільними і водорозчинними порошками, вода по мікрокапілярам проникає в поверхневі шари таблетки і розчиняє ці добавки в першу чергу. Утворюються мікропори, через які вода досягає частинок АФІ і вимиває їх з таблетки [44].

Гідрофобний каркас таблеток такого типу не змінює своїх габаритів на всіх стадіях вимивання розчинних компонентів. В початковий період після потрапляння в організм швидкість вивільнення АФІ з жорсткої таблетки значно перевершує швидкість його вивільнення на наступних етапах вимивання розчинної складової композиції. Однак підбором оптимального співвідношення між полімерним зв'язуючим, АФІ та розчинним у воді наповнювачем [44] вдається досягти практично постійної швидкості вивільнення АФІ з жорсткої таблетки в період від 2 до 8 годин після прийому та вивільнення АФІ з полімерного каркасу на 80-90 % через 8 годин.

Більш інтенсивне, повне і рівномірне вивільнення АФІ відбувається з МТ з пластичним каркасом. Для приготування таблеток з пластичним каркасом замість синтетичних полімерів використовують пластичні і легкоплавкі високомолекулярні речовини природного походження, міцність і формостійкість яких збільшують волокнистим наповнювачем [45].

Лікарську речовину в поєднанні з наповнювачем (тальк), розчинними і нерозчинними в воді добавками (фосфат натрію, стеарат магнію) змішують з карнаубським або канделільський воском і волокнистим наповнювачем. Суміш ретельно перемішують і формують при температурі плавлення воску 60-90 °С в формі дисків. Частинки АФІ, включені в матрицю з воску,

розпушеного сухими добавками, вимиваються водою так само, як в розглянутому вище випадку, через мікрокапіляри. Поверхневі шари таблетки, звільнені від розчинних добавок і АФІ, внаслідок пластичності і пухкості матриці, не перешкоджають вимиванню АФІ з центральної частини таблетки. В організмі людини обсяг таблетки хоча збільшується, але вона не поділяється на частини, оскільки матриця скріплена волокнистим наповнювачем. Завдяки збереженню цілісності каркаса залишок МТ повністю виводиться з організму.

Для створення МТ з жорстким і пластичним каркасом використовують не тільки гідрофобні термопласти і воски. Запропоновано [46] різні препарати пролонгованої дії на основі таких гідрофільних і розчинних у воді полімерів, як полівінілпірролідон (ПВП), поліетиленгліколь (ПЕГ), метилцелюлоза (МЦ), етилцелюлоза (ЕЦ). Гідрофільні полімери, використовувані для капсулювання АФІ і ферментів, наповнюють нерозчинними в воді сполуками, такими як стеарат кальцію, естери вищих жирних кислот, тальк. Застосування в таблетках каркасного типу значної кількості неорганічних високодисперсних порошків незалежно від полімеру і способу формування обумовлено прагненням розпушити структуру полімерного каркаса, забезпечити доступ мікрокапілярних потоків рідини до АФІ. Найчастіше для цього використовують тальк, бентоніт, кізельгур та ін. [46]. Неорганічні нерозчинні в воді речовини утворюють в структурі МТ канали, що полегшують виділення АФІ з полімерної оболонки без її поділу на частини.

Розпушувачі. Аналогічну функцію виконують добавки водорозчинних солей або органічних речовин, названі розпушувачами. На відміну від нерозчинних неорганічних порошків розпушувачі під дією води розчиняються та звільняють шлях воді або набухають і внаслідок цього розривають структуру МТ. До розпушувачів першого типу слід віднести лактозу, пектин, фосфат натрію і т.д. Розпушувачі що набухають – це крохмаль, ПЕГ, ПВП [47].

1.4. Технологія отримання матричних таблеток

При виготовленні таблеток найбільш поширені методи обробки вихідних речовин – це пряме пресування та гранулювання. Перший метод – це пресування порошків без попередньої обробки, а гранулювання – цілеспрямоване укрупнення частинок вихідних речовин для додання їм необхідних технологічних властивостей [28].

Сухе гранулювання. Гранулювання може бути сухим і вологим. Сухе гранулювання (компактування, брикетування), процес, в результаті якого вихідні речовини піддаються пресуванню, шляхом пропускання порошків через спеціальне обладнання, одержувані в результаті напівпродукти подрібнюються до гранул необхідного розміру. Перевагою такого методу є відсутність розчинника, що спрощує технологічний процес і виключає стадію сушки [28, 48].

З удосконаленням технологічного обладнання, що дозволяє більш якісно контролювати процес і появою ряду нових допоміжних речовин [49, 50], відзначається значне збільшення застосування цього методу для пресування неорганічних матеріалів і рослинних екстрактів, отримання «звичайних» таблеток і таблеток з модифікованим вивільненням, а також, що актуально в даний час, може бути застосований для покращення розчинення АФІ [51, 52].

Вологе гранулювання полягає в зволоженні вихідних порошків за допомогою зволожувача або спеціальних зв'язуючих речовин. Вологе гранулювання, що призводить до збільшення вихідних частинок, які потім піддають сушці і подрібненню до необхідного розміру гранул. Процес вологої грануляції можна розділити за апаратурним оформленням: в високошвидкісному міксері або в псевдозрідженому (киплячому) шарі [28, 53].

Пряме пресування вважається оптимальним методом, оскільки такий процес дозволяє скоротити число стадій в порівнянні з іншими методами, що приводить до економії часу, ресурсів, площ, займаних устаткуванням.

Таблетки отримані прямим пресуванням, характеризуються, як правило, більш високою терапевтичною активністю, оскільки при розпаданні утворюються частинки, що за своїми розмірами є близькими до вихідних речовин. Однак застосування прямого пресування обмежене з огляду на те що більша частина вихідних порошків, застосовуваних в таблетуванні, не пристосована для прямого пресування. Це може бути виправлено з появою сучасних допоміжних речовин, які покращують технологічні характеристики вихідної суміші [28, 54].

В останні роки для одержання ЛЗ все частіше знаходить застосування метод екструзії розплаву, який дозволяє поліпшити технологічні параметри оброблюваних матеріалів [55] та поліпшити біодоступність¹ АФІ [56, 57].

Дуже широке застосування цей метод знайшов в технології модифікованого вивільнення, так як у багатьох випадках дозволяє досягти результатів, які не вдається отримати за допомогою інших методів [58-61].

Менш поширеними є тритураційні таблетки (ТР) – таблетки, отримані формуванням зволжених мас. На відміну від пресованих, ТР не піддаються дії тиску. Зчеплення частинок цих таблеток здійснюється в результаті аутогезії при висушуванні, тому таблетки мають низьку міцність.

Тритураційні таблетки виготовляють в наступних випадках:

- ❑ коли використання тиску небажано;
- ❑ коли таблетка містить малу кількість лікарської субстанції, а додавання великої кількості допоміжних речовин недоцільно.

Останній випадок пов'язаний з тим, що виготовляти таблетки малого розміру (1-4 мм) з масою АФІ (20-40 мг) на серійних таблеткових пресах технічно складно, а в більшості випадків неможливо.

Тритураційні таблетки доцільно виготовляти в тих випадках, коли необхідні таблетки, що швидко і легко розчиняються у воді (таблетки для

¹ Біодоступність – кількість терапевтично активної речовини, яка досягла системного кровотоку і стала доступною в місці її дії.

приготування очних крапель та ін'єкційних розчинів), оскільки для них не потрібні антифрикційні речовини, що, як правило, не розчиняються у воді.

Будь-який з перерахованих вище методів може бути застосований в розробці ЛЗ пролонгованої дії, в залежності від завдань і властивостей АФІ та допоміжних речовин.

1.5. Вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта з таблеток

1.5.1. Особливості функціонування шлунково-кишкового тракту

Для розуміння проблеми вивільнення АФІ з таблеток слід стисло розглянути особливості будови і функціонування ШКТ людини [62, 63].

Функціонально через ШКТ до організму вводиться їжа, вода, додаткові речовини, зокрема ліки. Всередині ШКТ відбувається травлення їжі, абсорбція у кров продуктів травлення і води і виведення з організму продуктів переробки у вигляді екскрементів. У процесі перебування в ШКТ з таблеток відбувається вивільнення АФІ у рідку складову, абсорбція у кров через стінки ШКТ і вивід залишків з екскрементами [64].

ШКТ містить відділи, де відбувається процес травлення, що відрізняються часом перебування і рН середовища всередині них (табл. 1.2).

Таблиця 1.2.

Середовище і час перебування у різних відділах ШКТ [64]

Відділ ШКТ	рН	Час перебування, год
Шлунок	1,5	0,25-0,5
Дванадцятипалый кишечник	4,5	2-4
Тонкий кишечник	6,8	8-12

Процеси вивільнення і абсорбції (всмоктування) АФІ в ШКТ можуть бути достатньо складними. Це можна проілюструвати на прикладі абсорбції вітаміну ціанкобаламіну (В12). У шлунку шлунковий сік розчиняє В12 у складі пігулки або таблетки вітаміну. У шлунку також виробляється внутрішній фактор Кастла – єднальний білок, який синтезується у

парієтальних клітинах шлунку. Він є необхідним для всмоктування В12 в кишечнику. Вітамін В12 з'єднується з внутрішнім фактором Кастла, створюючи комплекс. У дванадцятипалій кишці протеази вивільняють В12 з цього комплексу, потім В12 зв'язується з внутрішнім фактором, і тільки в такому пов'язаному з внутрішнім фактором вигляді він розпізнається рецепторами поглинаючих ентероцитів клубової кишки. Внутрішній фактор захищає В12 від поїдання кишковими бактеріями [65]. При цьому, в інших відділах ЖКТ вітамін В12 не абсорбується. На жаль, детальні дослідження такого роду для більшості АФІ відсутні.

Виходячи з того, задача створення сучасних ЛЗ полягає в тому, щоб доставляти АФІ у потрібне місце ШКТ у потрібній кількості (з необхідною швидкістю) і протягом потрібного часу (з врахуванням обмеженого часу перебування таблетки у ШКТ).

1.5.2. Вплив факторів на кінетику вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів

Метод виготовлення таблеток має суттєвий вплив на кінетику вивільнення (КВ). Якщо тритураційні таблетки, що виготовляють із зволжених мас, характеризуються швидким вивільненням діючої речовини, то для пресованих таблеток КВ може бути змінена в широких межах.

Оболонка. Таблетки часто покривають оболонками з одного або декількох шарів допоміжних речовин природного або синтетичного походження, іноді з додаванням до речовин, що створюють покриття АФІ або поверхнево-активних речовин. Залежно від складу і способу нанесення розрізняють покриття: дражировані, плівкові, пресовані.

Оболонки можуть суттєво впливати на КВ. В разі використання дражированих оболонок останні швидко розчиняються у ЖКТ і практично не впливають на кінетику вивільнення АФІ у порівнянні з непокритою таблеткою [28].

У випадку плівкових оболонки останні можуть бути такими, що розчиняються у рідині органу, такими, що розчиняються селективно і такими, що не розчиняються [43].

Розчинні плівкові оболонки виготовляють з розчинів природної целюлози, ПЕГ, желатину, гуміарабіку та ін. [43]. В залежності від природи полімерів, вони мають різну КВ. Функція розчинних плівок полягає в основному у захисті поверхні таблетки, зокрема від дії атмосферного повітря.

Оболонки, що розчиняються селективно, володіють різною розчинністю в залежності від рН. Це є дуже важливим для препаратів, що є нестабільними в кислому середовищі й всмоктуються у тонкому або товстому кишечнику. Наприклад, «Рабепазол», противиразковий препарат з групи інгібіторів протонної помпи, всмоктується у тонкому кишечнику, але руйнується у сильно кислому середовищі шлунку. Для запобігання цьому таблетки покривають плівкою акрилових полімерів, що не розчиняються при рН 1,5 у шлунку, але легко розчиняються при рН 4,5 у тонкому кишечнику [66].

В залежності від середовища, в якій повинно розчинитися покриття вони носять назви: гастросолюбільних (розчинні в шлунку) і ентосолюбільних (кишковорозчинних) покриттів.

Таблетки кишковорозчинні (таблетки шлунково-резистентні) – таблетки, стійкі в шлунковому соку і вивільняють лікарську речовину або речовини в кишковому соку. Отримують шляхом покриття таблеток шлунково-резистентною оболонкою (кишковорозчинні таблетки) або пресуванням гранул і частинок, попередньо покритих шлунково-резистентною оболонкою або пресуванням лікарських речовин в суміші з шлунково-резистентним наповнювачем (дурули).

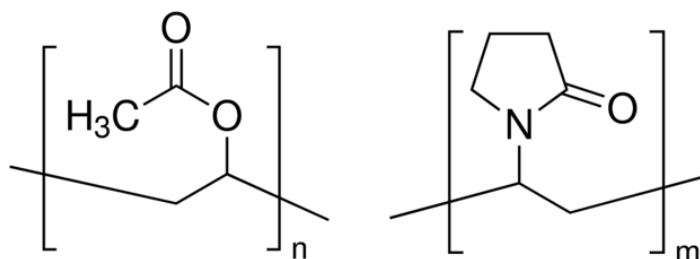
Полімерна матриця грає основну роль у створенні таблеток з модифікованим (заданим) вивільненням. Це – покриті або непокриті таблетки, що містять спеціальні допоміжні речовини або отримані за особливою технологією, що дозволяє програмувати швидкість або місце

вивільнення АФІ. Наведений термін використовується для позначення таблеток з контрольованим вивільненням, таблеток з уповільненим вивільненням, таблеток з поступовим вивільненням та ін. Можна виділити наступні окремі класи таблеток:

- Таблетки ретард – таблетки з пролонгованим (періодичним) вивільненням АФІ. Зазвичай представляють собою мікрогранули з АФІ, оточені біополімерною матрицею (основою); пошарово розчиняються основа або мікрогранули, вивільняючи чергову порцію лікарської речовини.
- Таблетки рапід ретард – таблетки з двофазним вивільненням, що містять суміш мікрогранул з швидким і з пролонгованим вивільненням АФІ.

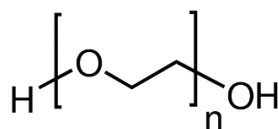
Серед полімерів, що створюють матрицю для таблеток виділяють наступні компоненти [28, 67-70]:

- сополімер вінілпірролідону і вінілацетату (коллідон SR, (1.I));



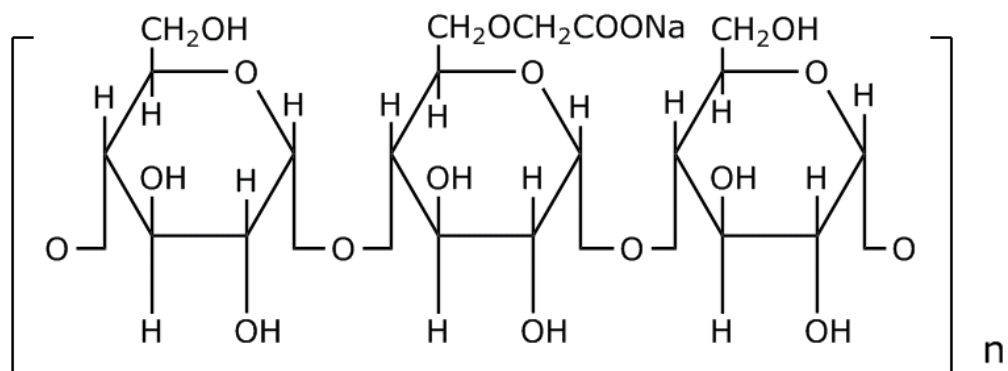
(1.I)

- ПЕГ (1.II) молекулярною вагою більше 100000;



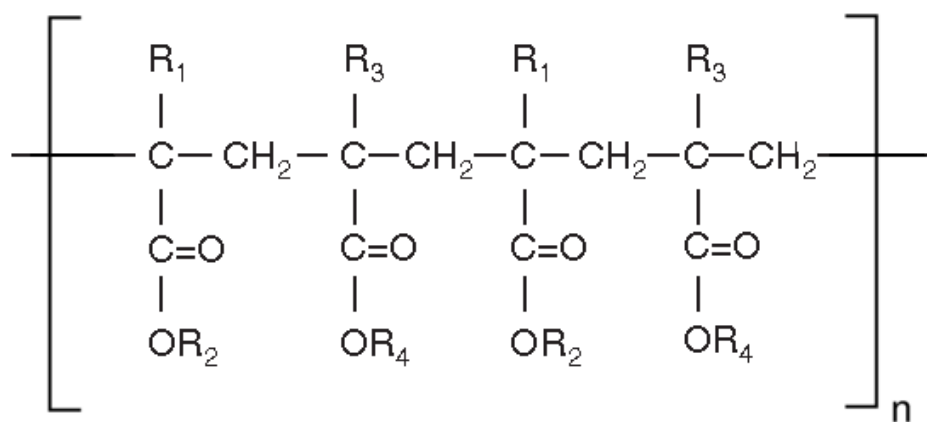
(1.II)

- натрію крохмальгліколят (1.III);



(1.III)

- еудрагіт (1.IV);



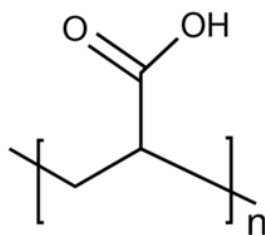
(1.IV)

де R₁, R₂, R₃ та R₄:

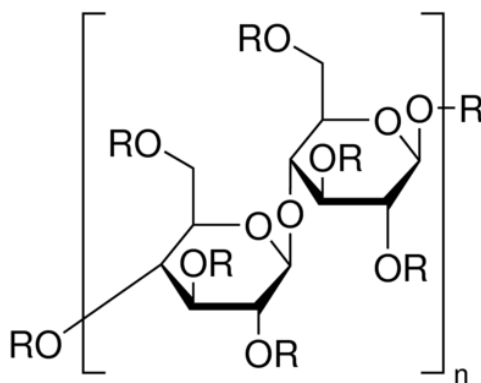
Марка еудрагіту	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
E	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃ ; -C ₄ H ₅
L та S	-CH ₃	-H	-CH ₃	-CH ₃
RL та RS	-H, -CH ₃	-CH ₃ , -C ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₃ Cl
NE 30D	-H, -CH ₃	-CH ₃ , -C ₂ H ₅	-H, -CH ₃	-CH ₃ , -C ₂ H ₅
L 30 D-55 та L 100-55	-H, -CH ₃	-H	-H, -CH ₃	-CH ₃ , -C ₂ H ₅

- карбомер (1.V);

- похідні целюлози (1.VI) – МЦ, ЕЦ, метилгідроксиетилцелюлоза (МГЕЦ), гідроксипропилметилцелюлоза (ГПМЦ), гідроксипропилцелюлоза (ГПЦ) та гідроксиетилцелюлоза (ГЕЦ);



(1.V)



(1.VI)

де R:

Похідна целюлози	Замісники R
МЦ	-H
	-CH ₃
ЕЦ	-H
	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃
МГЕЦ	-H
	-CH ₃
	-CH ₂ -CH ₂ OH
ГПМЦ	-H
	-CH ₃
	-CH ₂ -CHON-CH ₃
ГПЦ	-H
	-CH ₂ -CH ₂ (CH ₃)OH
ГЕЦ	-H
	-CH ₂ -CH ₂ OH

Полімери, що використовуються, можна умовно розділити на 2 групи – що набухають та ті, що не набухають.

Полімери, що не набухають, як правило, є нерозчинними і регулюють профіль розчинення за рахунок дифузії АФІ крізь пори в матриці (ЕЦ, коллідон SR) [28, 59, 68].

Велику групу полімерів для пролонгації складають полімери, що набухають, наприклад ефіри целюлози: ГПЦ, МЦ, МГЕЦ, ГПМЦ, ГЕЦ.

Швидкість вивільнення з таких матриць регулюється ступенем і швидкістю набухання пролонгуючого полімеру, які в свою чергу залежать від молекулярної маси (ММ) і гідрофільних властивостей полімеру.

Для полімерів з високою ММ, що володіють високим ступенем набухання, переважає нелінійна залежність вивільнення, оскільки зі збільшенням ступеня набухання полімеру швидкість дифузії сповільнюється, так як при гідратації на поверхні утворюється шар гелю, який регулює КВ.

Для полімерів з низькою ММ переважає лінійна залежність вивільнення АФІ, яка обумовлена не стільки набухаючими властивостями полімеру, які виражені слабше, ніж у високомолекулярних полімерів, скільки фізичним руйнуванням матриці з плином часу (ерозія).

Крім ММ і ступеня набухання важливу роль в процесі вивільнення АФІ гратимуть гідрофільні властивості полімеру, так, наприклад ГЕЦ за рахунок заступників в молекулі целюлози, відмінних від ГПМЦ, є більш гідрофільним полімером, володіє більшою швидкістю набухання, але при цьому є більш проникною, так як шар гелю менш щільний, ніж для ГПМЦ, а також більш розчинним полімером, схильним до більш швидкого руйнування структури матриці [28, 69].

Структура композита та технологія отримання. Впливовим на КВ з ЛЗ є будова композиту. Останній може бути як монолітною матрицею що руйнується або не руйнується, так і матричними гранулами, що також здатні або не здатні руйнуватися [28].

Для монолітних матриць швидкість вивільнення залежить від форми та розмірів матриці, а також властивостей діючої речовини (природа, розмір та форма вихідних часток), природи матричного полімеру та інших допоміжних речовин, а також їх співвідношення.

Швидкість вивільнення з матричних гранул залежить від тих самих факторів, що й для монолітних матриць, а також додатково від розміру та

складу самих гранул. Комбінуючи співвідношення, розмір та склад матричних гранул можна змінювати КВ за більш складним законом.

На сьогоднішній день існують багато полімерних допоміжних речовин для матричних форм пристосованих як для прямого пресування, так і для грануляції та екструзії [67]. В кінцевому результаті вибір прямого пресування або грануляції суттєво не впливає на швидкість вивільнення АФІ. Це справедливо для матриць, що в розчиннику не дезінтегруються на вихідні частинки. Для матриць, що в розчиннику розпадаються на окремі гранули, швидкість вивільнення буде складатися зі швидкостей окремих часток, які можуть бути як різного складу так і різного розміру.

1.5.3. Особливості вивільнення субстанцій з модифікованих лікарських препаратів

Крім традиційних лікарських форм, що характеризуються негайним і неконтрольованим вивільненням АФІ, існують лікарські форми з модифікованим вивільненням, що характеризуються зміною механізму і характеру вивільнення АФІ.

Створення нових систем і засобів до ставки ЛЗ направлено на підвищення терапевтичної ефективності, стерпності та безпеки лікарської терапії. Контролюючи процес доставки і вивільнення ЛЗ, можна керувати терапевтичним ефектом, уникнути передозування або недостатньої ефективності, збільшити тривалість ефекту і одночасно зменшити кратність введення.

Основною метою пошуку нових технологій доставки ЛЗ є забезпечення контролю процесу надходження АФІ в організм з можливістю впливу та/або управління цим процесом для підтримки ефективної концентрації АФІ в плазмі крові або тканинах протягом тривалого часу. Безпосередніми завданнями при створенні нових систем і засобів доставки ЛЗ є:

- підвищення біодоступності;
- забезпечення пролонгованого терапевтичного ефекту;

- забезпечення цілеспрямованої доставки.

Для реалізації цих завдань створюються лікарські форми з модифікацією швидкості і місця вивільнення АФІ, розробляються нові системи і засоби цілеспрямованої доставки ЛЗ. Лікарські форми з модифікованим вивільненням мають найширше застосування в кардіології (антагоністи кальцію, нітровоазоділататорами, антиаритмічні препарати, тромболітики), онкології (протипухлинні засоби), пульмонології (противоастматические засоби), ендокринології (інсуліни), гінекології (контрацептиви), офтальмології та ін.

Основними методами модифікації вивільнення і доставки АФІ є:

- фізичні (використання допоміжних речовин, що змінюють розчинність, всмоктування, розподіл або елімінацію; використання фізичних процесів і сил – дифузії, осмосу, електромагнітного поля і т.п.);
- хімічні (утворення солей, комплексів з речовиною носієм, додавання або заміна функціональних хімічних груп в молекулі АФІ);
- технологічні (створення резервуарів, мікросфер, пелет, ліпосом, плівок, пластирів; мікрогранулювання і мікрокапсулювання; створення лікарських терапевтичних систем).

Управління споживчими властивостями матричних форм ЛЗ.

Важливим і актуальним для фармації є процес створення не тільки ефективних і безпечних, але і пролонгованих ЛЗ [72]. Це пов'язано з тим, що пролонгування дії ЛЗ є однією з вимог сучасної медичної практики, так як дозволяє при скороченні числа прийомів і зменшеній дозі ЛЗ зменшити і можливі негативні впливи на організм, що в свою чергу дозволяє підвищити ефективність лікування і знизити його собівартість. Пролонгування лікувальної дії ЛЗ досягається, як правило, за допомогою допоміжних речовин-полімерів, наприклад, МЦ [73] і хітозану [74-76]. Зазначені полімери самі не розчиняються в біологічних рідинах, і в той же час плівки, отримані з

їх розчинів повільно набухають і поступово розчиняючись, вивільняють АФІ, введені в них, що дозволяє створювати пролонгований ефект.

Способи пролонгування за допомогою полімерів різні. Ефект пролонгування можна забезпечити, вводячи полімер безпосередньо в лікарську форму, або використовувати його для покриттів (оболонки), при цьому можна варіювати його товщиною, або виливати плівки з полімерів, висушувати, подрібнювати, а далі отримувати різні пролонговані лікарські форми: порошки, гранули, таблетки та ін.

1.6. Механізми та кінетика вивільнення

1.6.1. Механізми вивільнення

На кінетику звільнення ліків можуть впливати багато факторів, такі як полімерне роздування, ерозія полімеру, характеристики розчинення/дифузії АФІ, розподіл АФІ всередині матриці, співвідношення АФІ та полімеру і геометрія системи (циліндр, сфера і т.д.) [77, 78]. Матричні системи зберігаються в сухому, стислому стані, тобто, без рідкої фази всередині. У цьому стані АФІ не може дифундувати крізь отвори матриці [79]. В контакті з рідинами (вода або фізіологічна середа) полімер роздувається, і може відбуватися розчинення АФІ. Як тільки локальна концентрація розчинника перевищує порогове значення, відкриваються полімерні ланцюги та відбувається перехід полімеру зі склоподібного стану в гумоподібний, і починає з'являтися гелеобразний шар, що оточує сухе ядро матриці [80-82]. Цей перехід включає молекулярну реорганізацію полімерних ланцюгів, які мають тенденцію досягти нового рівноважного стану, так як старе змінилося через присутність розчинника [83]. Час, необхідний для цієї реорганізації, залежить від часу релаксації (t_r) даної системи, який, в свою чергу, є функцією концентрації і температури розчинника. Якщо t_r набагато нижче ніж характерний час дифузії t_d розчинника, абсорбцію розчинника можна описати за допомогою закону Фіка з коефіцієнтом дифузії, що залежить від концентрації.

І навпаки, якщо t_r набагато більше, ніж t_d , то має місце абсорбція розчинника з постійною дифузійністю. Однак, в обох випадках дифузію молекули АФІ в матриці, що набухає (роздувається), можна описати за допомогою закону Фіка з непостійним коефіцієнтом дифузії. Коли $t_r \approx t_d$, то абсорбція розчинника не слідує закону Фіка [84-86]. В такому випадку вивільнення АФІ стає аномальним [87]. Тобто, абсорбція розчинника і вивільнення АФІ також залежать від в'язко-еластичних властивостей полімера [88].

Склоподібний/гумоподібний перехід дуже сильно збільшує мобільність полімерних ланцюгів, збільшуються отвори матриці і АФІ може розчинятися і дифундувати крізь гелевий шар.

Звичайно, дифузія АФІ через матрицю залежить від фізико-хімічних характеристик полімеру та АФІ (явища адсорбції та десорбції АФІ можуть відбуватися на полімерних ланцюгах під час дифузії [89-92]) і від співвідношення між дифузантом і розміром отвору [93, 94].

Розподіл АФІ в матриці може сильно впливати на кінетику вивільнення АФІ. Автори [95-97] продемонстрували, що дуже різну КВ можна отримати за допомогою певного розподілу АФІ. Наприклад, в разі рівномірного розподілу АФІ в матриці розчинення АФІ, присутніх в матриці та внутрішньої поверхні навколишнього середовища вивільнення, може викликати ефект вибуху в профілі вивільнення, за яким прослідують більш повільне вивільнення [98].

Під час процесу вивільнення спостерігаються три основних фронти розповсюдження [99-106].

Фронт ерозії відокремлює середовище вивільнення з матриці (він рухається назовні, коли кінетика роздування переважає в процесі ерозії, в протилежному випадку він рухається всередину) і його положення залежить від комбінації гідродинамічних умов середовища вивільнення і від сили поперечних зв'язків в матриці.

Фронт роздування, відокремлюючи сухе склоподібне ядро від роздутої частини матриці, рухається всередину, і його швидкість залежить від в'язко-еластичних властивостей пари полімер-розчинник в непористих матрицях, в той час як вона залежить від пористості матриці для пористих систем (до яких відносяться таблетки).

Фронт дифузії, може мати місце між зовнішньою частиною роздутої матриці, де АФІ повністю розчинений, і внутрішньою частиною, де АФІ ще не розчинений, незважаючи на гумоподібний полімер. Це спрощене бачення реальності, оскільки числові імітації [83, 107] показують, що, крім рідкісних випадків, профілі концентрації розчинника і АФІ в матриці під час вивільнення мають не поетапний профіль, а скоріше сигмоїдальний профіль. Тим не менш, це сильно сприяє розумінню процесів складної доставки АФІ і поглинання розчинника.

Очевидно, що на вивільнення АФІ з пористих матриць в основному впливають розчинення і дифузія АФІ в рідині, що заповнює пори. Це стає все більш важливим при роботі з пористими гідрофобними матрицями, що не роздуваються [108, 109].

Також слід згадати, що геометрія матриці (плоска, сферична, циліндрична і т.д.) сильно впливає на кінетику вивільнення АФІ [110, 111].

1.6.2. Тест «Розчинення» як критерій швидкості вивільнення

Лікувальна дія твердих ЛЗ обумовлена вивільненням АФІ і переходу його в розчин в рідинах ШКТ, з подальшою абсорбцією (всмоктуванням) і переходу в кров [112]. Якість і взаємозамінність ЛЗ можна оцінити за допомогою тесту «Розчинення» (тобто, *in vitro*²) [113]. Цей метод призначений для оцінки кінетики вивільнення АФІ з таблеток і капсул. В даний час у вивченні процесів розчинення і вивільнення ЛЗ можна виділити

² *In vitro* (з лат. – «в склі») – це технологія виконання експериментів, коли досліді проводяться «в пробірці» – поза живим організмом.

тенденції, що стосуються техніки експерименту та математичного моделювання КВ, розглянуті нижче.

В області техніки експерименту по вимірюванню КВ можна виділити два аспекти, що стосуються апаратури і середовищ. У 2006 р були гармонізовані вимоги щодо проведення тесту «Розчинення» між Фармакопеею США, Європейської та Японської Фармакопей. Допускається використання наступних типів апаратів: «Корзинка що обертається», «Лопатева мішалка», «Барабан що качається» і «Проточна комірка (відкрита і закрыта системи)» [114].

Апарати з проточною коміркою вважаються більш досконалішими з точки зору імітації умов розчинення в ШКТ [115]. В даний час є тенденція до розширення використання таких апаратів. Наприклад, при виконанні тесту «Розчинення» в проточних апаратах для нанопорошків малорозчинних АФІ знімаються питання погіршення змочуваності і злипання наночастинок [116].

Для проведення випробувань традиційно використовуються водні буферні розчини з рН 1,2; 4,5 і 6,8, які імітують середовища в різних розділах ШКТ [114]. Останнім часом є тенденція до використання так званих біорелевантних середовищ. Ці середовища є буферними розчинами, які містять ряд специфічних компонентів системи травлення: пепсин, лецитин, жовчні кислоти і ін. [117]. При використанні біорелевантних середовищ для малорозчинних препаратів, наприклад, монтелукаста натрію, розчинність відрізняється від буферних розчинів [118].

1.6.3. Математичне моделювання вивільнення

В технології КМ, як частини матеріалознавства, основним типом моделі є модель «склад-властивості». Задачею моделювання є отримання адекватних математичних залежностей, що дозволяють керувати властивостями матеріалів, включаючи отримання матеріалів із заданим комплексом властивостей, таких що є оптимальними або прийнятними. Основний метод моделювання – експериментально-статистичний. Він

базується на експериментальних даних з подальшою математичною обробкою результатів методами сучасної статистики, з використанням отриманих результатів для практичних цілей або для розробки теорії різноманітних явищ [119-122].

У математичному моделюванні процесів вивільнення в даний час існує три підходи [123]. Перший з них – статистичний, який включає розвідувальний аналіз, планування експериментів, багатовимірний аналіз. Великої уваги заслуговує використання методу головних компонентів з довірчими областями. Наприклад, з його допомогою за профілями розчинення вдалося розрізнити три поліморфні модифікації препарату Фуросемід [124].

Другий підхід включає використання факторів відмінності і подібності, які безпосередньо використовують для порівняння двох профілів розчинення (модельно-незалежний підхід [123]).

Найбільше значення має модельно-орієнтований підхід [123]. Він заснований на конкретних моделях, одержуваних з деяких фізичних міркувань, з подальшим оцінюванням параметрів моделі шляхом «підгонки» під експериментальні дані за методом найменших квадратів. Основою для нього служить диференціальне рівняння Нойеса-Уїтні:

$$\frac{dM}{dt} = K \cdot S \cdot (C_s - C_t) \quad (1.1)$$

де M – маса речовини, що переноситься у часі; S – поточна площа поверхні препарату; K – константа швидкості; C_s – рівноважна розчинність препарату; C_t – концентрація препарату в момент часу t .

На практиці найбільш часто використовуються моделі у вигляді алгебраїчних рівнянь, які отримують шляхом вирішення (1.1) при тих чи інших припущеннях про механізм вивільнення. Найбільш часто використовують такі моделі [123]:

- модель нульового порядку:

$$Q_t = Q_0 + K_0 t \quad (1.2)$$

де Q_0 , Q_t – кількість препарату в розчині в початковий момент часу і через час t ; K_0 – константа швидкості розчинення;

- модель першого порядку:

$$\frac{dC}{dt} = -Kc; \quad \ln C = \ln C_0 - Kt \quad (1.3)$$

де C_0 і C – концентрації препарату в розчині в початковий і поточний момент часу t ;

- модель Хігучі (для матричних таблеток):

$$Q = A \cdot \sqrt{D(2C - C_s)C_s t} = K \cdot t^{1/2} \quad (1.4)$$

де Q – кількість лікарського засобу в момент часу t на одиницю площі; A – площа таблетки; C – початкова концентрація лікарського засобу; C_s – розчинність лікарського засобу в матричних середовищах; D – коефіцієнт дифузії молекул лікарської речовини в матриці;

- модель Хіксона-Кроуелла:

$$W_0^{1/3} - W_t^{1/3} = \kappa t \quad (1.5)$$

де W_0 – початкова кількість лікарського засобу у фармацевтичній лікарській формі;

W_t – залишкова кількість лікарського засобу у фармацевтичній лікарській формі в момент часу t ; κ – коефіцієнт пропорційності (константа швидкості);

- модель Вейбулла:

$$M = M_0 \left[1 - \exp \left(- \frac{(t - T)^b}{a} \right) \right] \quad (1.6)$$

де a , b , T – константи, які визначають «підгонкою» під експериментальні дані.

В даний час широко застосовуються багатокомпонентні таблетовані форми, що містять полімери, здатні набухати, розчинятися або деградувати. Для таких об'єктів використовують більш складні моделі у вигляді нелінійних алгебраїчних або диференціальних рівнянь. Ці моделі враховують

такі чинники, як дифузія препарату [125, 126], набухання, деградацію, ерозію і розчинення полімерів [127-130], перколяції [131], в тому числі, при спільній дії [132]. Ці моделі зазвичай описуються складними системами диференціальних рівнянь і містять параметри, які важко або неможливо визначити незалежним експериментальним шляхом, наприклад, коефіцієнти дифузії з гранул усередині таблетки в умовах середовищ ШКТ. Тому такі моделі підходять для виявлення механізмів пролонгованої дії ЛЗ, але мало пристосовані для вирішення практичних завдань.

Для розрахунку за складними моделям розроблений спеціалізований комп'ютерний додаток DDSolver, який містить бібліотеку моделей, модулі нелінійної оптимізації та багатовимірний статистичний аналіз [133]. Як альтернативи для складних математичних моделей описано використання сучасних кібернетичних комп'ютерних моделей: штучних нейронних мереж [127], клітинних автоматів в поєднанні з методом Монте-Карло [125].

Усі моделі, що розглянуті, стосуються лише вивільнення *in vitro* у стандартних лабораторних умовах. На теперішній час залишаються не вирішеними проблеми створення моделей вивільнення в ШКТ, а також прогнозування складу таблеток для отримання заданого часового профіля вивільнення, що є важливим з практичної точки зору.

На теперішній час єдиним підходом для отримання експериментальної інформації про вивільнення ліків в організмі є метод *in vivo-in vitro* кореляції (IVIVC) [134-137]. Сутність методу полягає у виявленні кореляційної залежності між кількістю вивільненого АФІ в ШКТ і концентрацією АФІ у плазмі крові на основі кінетики поглинання АФІ з плазми крові при внутрішньовенному (болюсному) введенні ЛЗ.

В даний час встановлення IVIVC для твердих дозованих ЛЗ стало одним з ключових моментів сучасної молекулярної фармакології та біофармації і важливим предметом розгляду виробниками ЛЗ і регуляторними органами. Виявлення достовірної IVIVC може дозволити проводити оцінку поведінки ЛЗ в ШКТ шляхом вивчення його КВ і, таким чином, оцінювати

його взаємозамінність з препаратом порівняння без проведення досліджень біоеквівалентності [138-140]. Це є особливо важливим при створенні генеричних препаратів. Але метод IVIVC доцільно використовувати на заключних стадіях розробки та випробувань ЛЗ. На початкових стадіях розробки цей метод використовувати не можливо у першу чергу внаслідок етичних проблем, оскільки метод вимагає проведення експериментів на живих людях. Тому на початкових стадіях розробки ЛЗ вкрай необхідні методи та моделі, що дозволяють прогнозувати склад композиційних таблеток з заданим часовим профілем вивільнення не тільки *in vitro*, але й в ШКТ.

1.7. Обґрунтування напрямку та методів досліджень

З огляду літератури впливає, що на даний час у розробці матричних таблеток та технології їх виробництва досягнуто значного прогресу. Виявлена значна кількість полімерних матеріалів, здатних бути матрицями та допоміжними речовинами, розроблені технології виробництва таких таблеток різних типів, розроблені наукові підходи до створення пролонгованих матричних таблеток в залежності від типу ліків і методології їх досліджень на основі концепції вивільнення, розроблено стандартизовану апаратуру для експериментальних досліджень, створено значну кількість математичних моделей вивільнення, що придатні для розв'язання задач як теорії так і практики.

Разом з тим ряд проблем залишаються не вирішеними. До їх числа відноситься розробка підходів до створення полімерних композиційних таблеток із заданим часом вивільнення, що знаходиться у контексті до однієї з фундаментальних проблем хімії та технології полімерів: створення полімерних композиційних матеріалів із заданими властивостями. Тому метою цієї дисертаційної роботи є розробка наукових основ створення матричних композиційних ЛЗ із заданим профілем вивільнення, створення і

впровадження на цій основі ряду нових композиційних ЛЗ пролонгованої дії або миттєвої дії.

Для досягнення цієї мети необхідно розв'язати такі задачі:

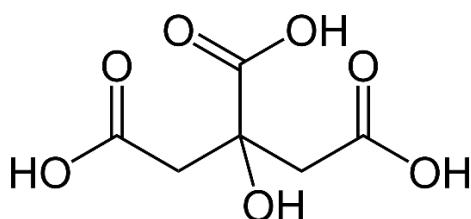
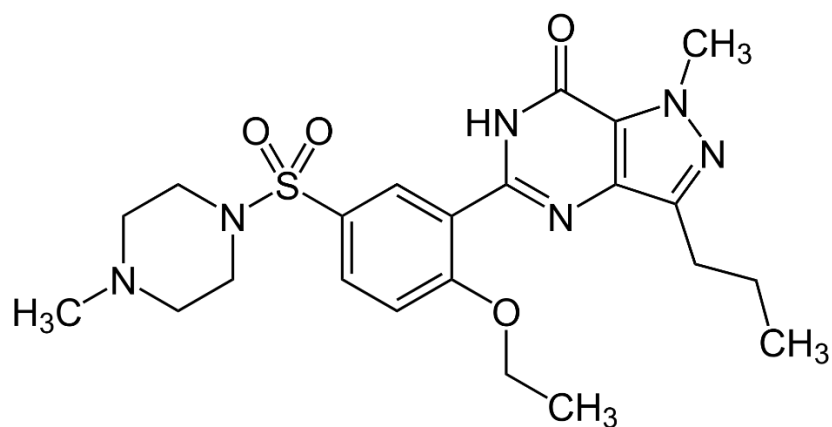
- ✓ Виявлення закономірностей кінетики вивільнення АФІ з таблеток в залежності від природи полімерної матриці;
- ✓ Проведення статистичного аналізу результатів і розробка статистичних моделей вивільнення *in vitro*;
- ✓ Розробка на цій основі моделей для описання вивільнення в ШКТ;
- ✓ Розробка моделі для прогнозування залежності профілю вивільнення від складу матричних таблеток та її експериментальна перевірка;
- ✓ Розробка підходу до створення полімерних композиційних ЛЗ миттєвого вивільнення та математичних моделей для їх опису.
- ✓ Розробка та впровадження нових полімерних композиційних ЛЗ на основі цих принципів.

При виборі об'єктів дослідження керувалися як науковими, так і суто практичними міркуваннями. Заданий профіль вивільнення може бути не тільки тривалим, але й миттєвим, зокрема у випадках, коли препарат треба вводити якомога швидше, але безін'єкційним шляхом. Прикладом такого препарату може бути силденафілу цитрат (СЦ) (1.VII), що під торговою назвою «Віагра» використовується для лікування еректильної дисфункції чоловіків.

Традиційна форма випуску – таблетка, починає діяти через 1 годину, і бажано створити таку форму цього препарату, щоб він починав діяти вже через декілька хвилин.

Стосовно препаратів пролонгованої дії, що повинні мати уповільнене вивільнення, слід звертати увагу на АФІ-наповнювач, зокрема на особливості його розчинення у воді. Тут можна виділити 3 типи таких речовин:

- ✓ такі, що швидко розчиняються у воді у високій концентрації (наприклад кристалаві йонні речовини);

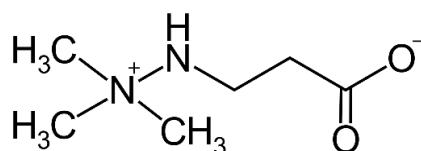


(1.VII)

- ✓ такі, що достатньо повільно розчиняються у воді в помірній концентрації (полярні органічні речовини, що мають аміно- або карбоксильні групи);
- ✓ такі, що є полярними органічними речовинами і мало розчиняються у воді. Їх вивільнення пов'язано з механізмом адсорбційного витіснення з таблеток.

Всі три типи речовин можуть вести себе по-різному, тому необхідно виявити їх специфіку дії. Як моделі для вивчення цієї специфіки були обрані наступні препарати:

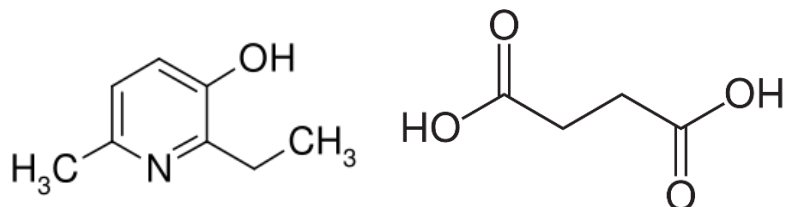
Препарат першого типу – є 2-(2-карбоксилатоетил)-1,1,1-триметилгідрозиний (KETМГ) (1.VIII):



(1.VIII)

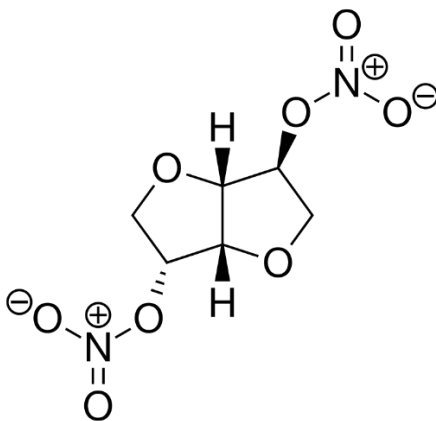
Цей препарат під торгівельною назвою «Мельдоній» використовують, як серцево-судинний ЛЗ у формі «звичайних» таблеток або ін'єкційних розчинів.

Препарат другого типу розчинності – 2-етил-6-метил-3-гідроксипірідина сукцинат (ЕМГПС) (1.IX) – один з важливіших серцево-судинних та нервових препаратів, що входить у групу антиоксидантних засобів.



(1.IX)

Препарат третього типу розчинності – ізосорбиду динітрат (ІСДН) (1.X) – один з базових серцево-судинних антінангіальних препаратів.



(1.X)

Вибір конкретних препаратів пов'язаний не тільки з їх властивостями розчинності, але й з практичних міркувань: ці препарати входять до асортименту ТОВ НВФ «Мікрохім» (м. Рубіжне), для якої важливою стратегічною задачею є розробка та випуск нових форм найважливіших лікарських засобів масового застосування.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

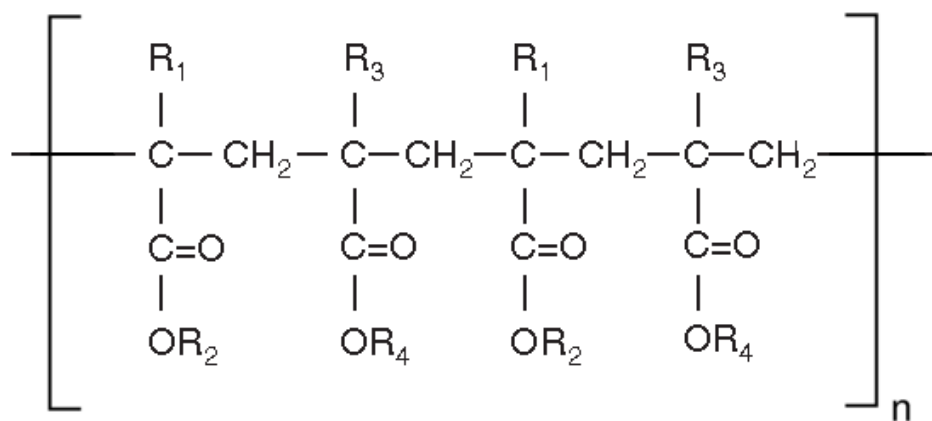
2.1. Матеріали які використовувалися в дослідженнях полімерних композицій

Об'єктами експериментальних досліджень обрано такі матрицеутворюючі полімери:

- естери метакрилової кислоти Eudragit виробництва Evonik Health Care (Німеччина);
- ГПМЦ Benecel виробництва Ashland (США);
- ПЕГ виробництва BASF (Німеччина).

Eudragit NE (2.I, табл. 2.1) є нерозчинним полімером, що здатний поглинати воду з фізіологічної рідини і набухає незалежно від pH, створюючи дифузійні бар'єри для АФІ з контрольованим вивільненням.

Eudragit RL та **RS** (2.I, табл. 2.1) є розчинними полімерами, що містять гідрофільні четвертинні амонійні групи. Eudragit RL у порівнянні з Eudragit RS має вдвічі більшу кількість амонійних груп, що призводить до вдвічі більшої здатності проникати воді та водневим розчинам. Використання різних співвідношень Eudragit RL та RS в матрицях дозволяє отримати різну швидкість вивільнення для АФІ з контрольованим вивільненням.



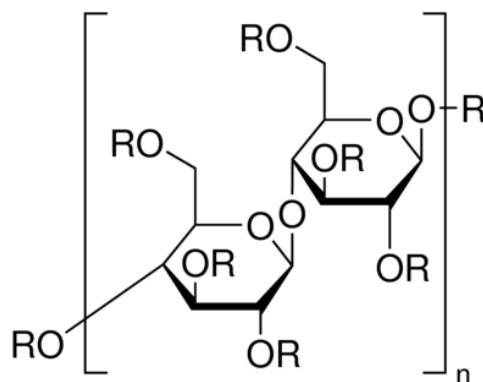
(2.I)

Таблиця 2.1

Групи R_1 , R_2 , R_3 та R_4 до структурної формули естерів метакрилової кислоти Eudragit

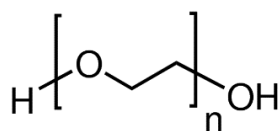
Марка еудражиту	R_1	R_2	R_3	R_4
NE 30D	-H або $-CH_3$	$-CH_3$ або $-C_2H_5$	-H або $-CH_3$	$-CH_3$ або $-C_2H_5$
RL та RS	-H або $-CH_3$	$-CH_3$ або $-C_2H_5$	$-CH_3$	$-CH_2CH_2N(CH_3)_3Cl$

Гідроксипропилметилцелюлоза (2.II) являє собою білу або злегка жовтувату порошкоподібну або гранульовану речовину без запаху і смаку; може мати волокнисту форму. Характеризується вмістом метоксильних і гідроксипропильних груп в елементарній ланці, ступенем заміщення, а також в'язкістю розчину. Найбільше значення мають водорозчинні продукти, що містять 26-33 % (ступінь заміщення 1,4-1,7) метоксильних і 4-12 % (ступінь заміщення 0,10-0,28) гідроксипропильних груп. В роботі використовували ГПМЦ Venesel марок K6M, K15M, K100M і K200M, що мають середню в'язкість 6, 15, 100 та 200 Па·с відповідно.



(2.II)

Поліетиленгліколь (2.III) являє собою водорозчинний неіонний полімер, одержуваний полімеризацією етиленоксиду з розкриттям циклу. Залежно від середньої ММ полімеру – в'язка рідина, гелевидна або тверда речовина. В роботі використані рідкі ПЕГ марок 200, 400 та 600 (означає середню ММ полімеру).



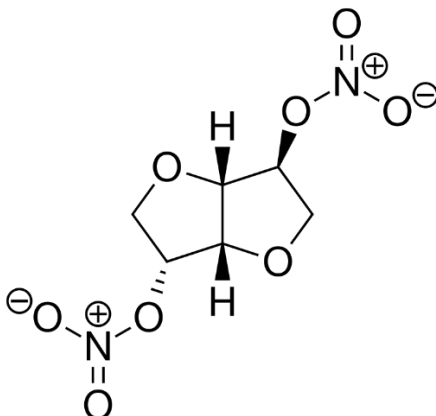
(2.III)

Об'єктами експериментальних досліджень обрано такі діючі лікарські речовини, що виконують функцію наповнювачів матриць:

- ІСДН виробництва ТОВ НВФ «Мікрохім», Україна;
- КЕТМГ виробництва ТОВ НВФ «Мікрохім», Україна;
- ЕМГПС виробництва ТОВ НВФ "Мікрохім", Україна,

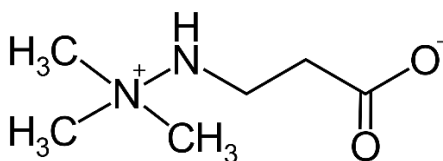
а також СЦ виробництва Гетеро Драгз Лімітед (Індія).

Ізосорбід динітрат (2.IV) є препаратом для лікування від серцевої недостатності, спазму стравоходу, і для лікування і профілактики стенокардії. Ліки працюють, розширюючи кровоносні судини.



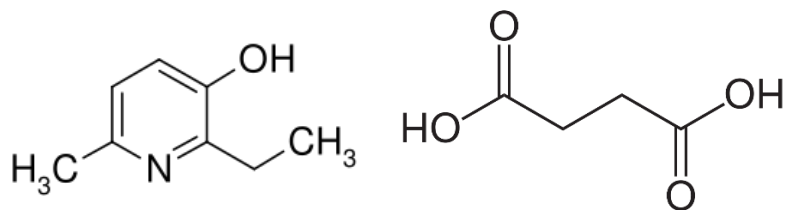
(2.IV)

2-(2-карбоксилатоетіл)-1,1,1-триметилгідрозиній, мельдоній або мілдронат (2.V) являє собою метаболічний засіб, що нормалізує енергетичний метаболізм клітин, які зазнали гіпоксії або ішемії, підтримує енергетичний метаболізм серця та інших органів.



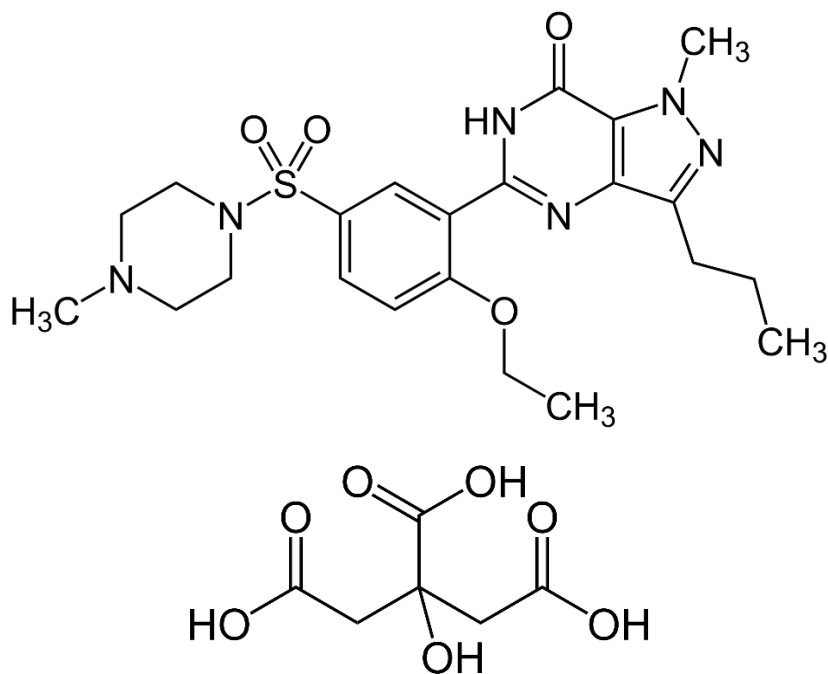
(2.V)

2-етил-3-метил-6-гідроксіпіридину сукцинат (2.VI) є інгібітором вільнорадикальних процесів – мембранопротектором.



(2.VI)

Силденафілу цитрат (2.VII) – ЛЗ для підвищення потенції. Найпопулярніша торгова марка, під якою виготовляється СЦ – «Віагра» компанії «Pfizer» (США).

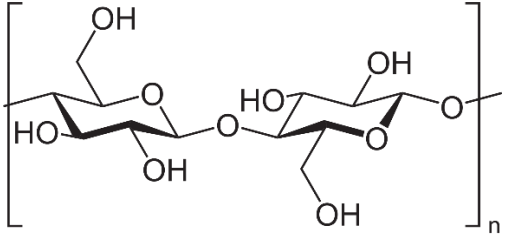
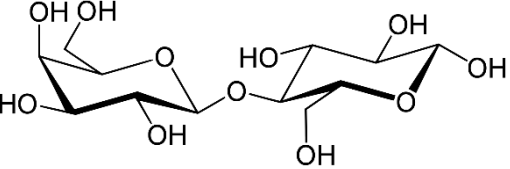
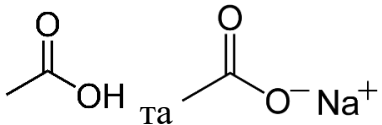
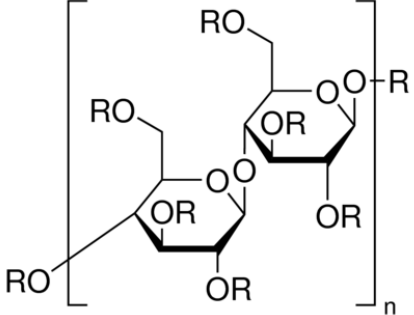
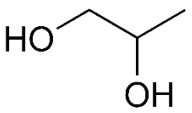
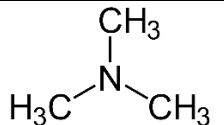


(2.VII)

Дослідження проводили використовуючи допоміжні речовини (табл. 2.2). Всі компоненти фармакопейної якості.

Таблиця 2.2

Допоміжні речовини, що використовувалися в роботі

Найменування	Хімічна формула	Виробник
Калію дигідрофосфат	KH_2PO_4	Німеччина
Натрію дигідрофосфат	NaH_2PO_4	Німеччина
Ацетонітрил	CH_3CN	Німеччина
Мікрокристалічна целюлоза		JRS Pharma, Німеччина
Лактоза		Alpavit, Німеччина
Метанол	CH_3OH	Україна
Ацетатний буфер з pH 4,7 (оцтова кислота; ацетат натрію)		Україна
ГПМЦ марки Mantrocel E6	 де R: -H; -CH ₃ ; або -CH ₂ -CHOH-CH ₃	Mantrose-Haeser, США
Магнію стеарат	$\text{Mg}(\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{COO})_2$	Іспанія
1,2-пропіленгліколь		BASF, Німеччина
Триетиламін		Німеччина

2.2. Обладнання яке використовувалося в дослідженнях полімерних композицій

Дослідження проводили використовуючи наступне обладнання:

- змішувач Kenwood KM070 виробництва Kenwood Limited, Великобританія:



- гранулятор НГ-12 виробництва СРСР;
- сферонізатор виробництва ТОВ НВФ "Мікрохім", Україна;
- сушильна шафа СП-100С:



- гідравлічний прес ПГР-10 виробництва Україна:



- апарат для розчинення Pharma Test PT DT-70 виробництва Німеччина:



- високоефективний рідинний хроматограф (ВЕРХ) з ультрафіолетовим (УФ) детектором SHIMADZU LC-2010 СНТ виробництва Японія:



- колонка хроматографічна Zorbax 300-SCX 4,6 м × 150 мм × 5 мкм виробництва США;
- колонка хроматографічна Zorbax SB-C18 4,6 мм × 150 мм × 5 мкм виробництва США;
- колонка хроматографічна Zorbax Bonus RP 4,6 мм × 150 мм × 5 мкм виробництва США;

2.3. Методики отримання полімерних композицій що містять активні фармацевтичні інгредієнти

Полімерну композицію, що містить КЕТМГ, у вигляді таблеток пролонгованої дії отримували шляхом пресування суміші компонентів

(табл. 2.3). Пресували в таблетки на гідравлічному пресі ПГР-10 при тиску 100 атм. Маса таблеток 1250 ± 45 мг.

Таблиця 2.3

Склад полімерної композиції що містить КЕТМГ

Назва компоненту	Маса компоненту, г	Вміст, %
КЕТМГ	100,0	80,00
Eudragit RL	5,4	4,32
Eudragit RS	18,6	14,88
Магнію стеарат	1,0	0,80

Полімерну композицію, що містить ІСДН, у вигляді таблеток пролонгованої дії отримували шляхом пресування суміші компонентів (табл. 2.4) в двоопуклі таблетки на гідравлічному пресі ПГР-10 при тиску 10 атм. Діаметр таблеток 7 мм, маса таблеток 100 мг.

Таблиця 2.4

Склад полімерної композиції що містить ІСДН

Назва компоненту	Маса компоненту, г	Вміст, %
Непокриті матричні гранули	25,0	25,00
Покриті матричні гранули	27,0	27,00
Лактоза	48,0	48,00

Отримання непокритих матричних гранул: в водну дисперсію полімеру Eudragit NE 30 D (15 % мас.) диспергували ІСДН (40 % мас.) в змішувачі Kenwood KM070. Отриману дисперсію додавали в мікрокристалічну целюлозу (45 % мас.). Отриману суміш (табл. 2.5) перемішували протягом 20 хвилин. Вологу масу екструдували на грануляторі НГ-12 з діаметром отворів 1,5 мм. Отримані гранули сферонізували на сферонізаторі з рифленим диском діаметром 320 мм і кроком рифлення 2 мм, при швидкості обертання диска 2000 об/хв з наступним сушінням в

сушильній шафі СП-100С при 30 °С. Шляхом калібрування отримували гранули сферичної форми розмірами 0,5-0,8 мм і 0,8-1,25 мм.

Таблиця 2.5

Склад матричних непокритих гранул, що містять ІСДН

Назва компоненту	Маса компоненту, г	Вміст, %
Eudragit NE 30 D (полімерна матриця)	150 (або 500 г у вигляді дисперсії)	15,00
ІСДН	400	40,00
Мікрокристалічна целюлоза	450	45,00

Отримання покритих гранул: на непокриті гранули розмірами 0,5-0,8 мм наносили плівкове покриття (8 % мас. від початкової маси гранул) шляхом розпилення 30 %-вої дисперсії EUDRAGIT® NE 30 D з одночасним висушуванням в струмі гарячого повітря (40 °С) в сферонізаторі виробництва ТОВ НВФ "Мікрохім", Україна (табл. 2.6).

Таблиця 2.6

Склад матричних покритих гранул, що містять ІСДН

Назва компоненту	Маса компоненту, г	Вміст, %
Eudragit NE 30 D (полімерна матриця)	69,45 (або 231,5 г у вигляді дисперсії)	13,89
ІСДН	185,2	37,04
Мікрокристалічна целюлоза	208,35	41,67
Eudragit NE 30 D (полімерне покриття)	37	7,40

Полімерну композицію, що містить ЕМГПС, у вигляді таблеток пролонгованої дії отримували шляхом пресування суміші компонентів (табл. 2.7) в двоопуклі таблетки на гідравлічному пресі ПГР-10 при тиску 100 атм. Діаметр таблеток 12 мм, маса таблеток 715±18 мг, вміст АФІ 500 мг.

Отримання матричних гранул: готували водний розчин ГПМЦ марки Е6 з концентрацією 5 % мас. Цим розчином зволожували суміш ЕМГПС і високомолекулярної ГПМЦ (К4М...К200М) в змішувачі Kenwood КМ070. Зволожену суміш перемішували протягом 20 хвилин і гранулювали в грануляторі НГ-12 з діаметром отворів 1,5 мм. Отримані гранули (табл. 2.8) сушили в сушильній шафі СП-100С при 30 °С протягом 8 годин до постійної маси.

Таблиця 2.7

Склад полімерної композиції що містить ЕМГПС

Назва компоненту	Маса компоненту, г	Вміст, %
Матричні гранули ЕМГПС	199,0	99,50
Стеарат магнію	1,0	0,50

Таблиця 2.8

Склад матричних гранул ЕМГПС

Назва компоненту	Маса компоненту, г	Вміст, %
ЕМГПС	175,7	70,28
Високомолекулярна ГПМЦ (К4М...К200М)	71,8	28,72
Низькомолекулярна ГПМЦ (Е6)	2,5 (або 50 г у вигляді водного розчину)	1,00

2.4. Методики визначення показників

2.4.1. Методика визначення показників вивільнення ізосорбиду динітрату

Вивчення кінетики вивільнення ІСДН з гранул і таблеток проводили за методикою тесту «Розчинення» у відповідність до вимог Державної Фармакопеї України (ДФУ) [113]. Дослідження проводили в апараті Pharma Test РТ DT-70, перемішувачий пристрій – лопать, 75 об/хв. Середовища розчинення – стандартні водні буферні розчини з рН 1,2; 4,5; 6,8. Об'єм середовища 1000 мл.

Кількість ІСДН, яке перейшло в розчин, визначали методом ВЕРХ за допомогою хроматографа SHIMADZU LC-2010 СНТ з УФ-детектором (Японія), колонка Zorbax SB-C18 4,6 мм × 150 мм × 5 мкм (США), рухома фаза – суміш: метанол (55 % об.), вода (35 % об.), ацетатний буфер з рН 4,7 (10 % об.).

2.4.2. Методика визначення показників вивільнення 2-(2-карбоксилатоетил)-1,1,1-триметилгідразинію

Таблетки випробували за допомогою тесту «Розчинення» в апараті для розчинення за методикою ДФУ [113], при температурі $37 \pm 0,5$ °С. Пристрій що перемішує – лопать, 75 об/хв. Середовище розчинення – водні буферні розчини з рН 1,2; 4,5; 6,8. Обсяг середовища – 1000 мл.

Особливістю експериментів по визначенню вивільнення є:

- вичерпний час розчинення, максимальне значення якого (14 годин) відповідає середньому часу перебування таблетки в ШКТ;
- проведення вимірювань серіями. В установку поміщають 5-7 пронумерованих склянок з пробами при одному і тому ж значенні рН середовища. Далі через фіксовані проміжки часу проводять відбір проб з кожної склянки і виконують аналіз [113]. Внаслідок такої техніки експерименту для кожної склянки з пробою отримують набір значень в кожній точці часу.

Тест «Розчинення» проводили в апараті Pharma Test РТ DT-70, (Німеччина). Аналіз проб проводили методом ВЕРХ на хроматографі SHIMADZU LC-2010 СНТ з УФ-детектором (Японія). Використовувана колонка – Zorbax 300-SCX 4,6 м × 150 мм × 5 мкм (США). Рухома фаза – 0,05 М розчин KH_2PO_4 з рН = 2,5 (85 % об.), ацетонітрил (15 % об.).

2.4.3. Методика визначення показників вивільнення етилметилгідроксіпіридину сукцината

Вивчення кінетики вивільнення ЕМГПС з таблеток проводили за методикою тесту «Розчинення» у відповідність до вимог ДФУ [113]. Дослідження проводили в апараті Pharma Test PT DT-70, перемішуючий пристрій – лопать, 75 об/хв. Середовища розчинення – стандартні водні буферні розчини з рН 1,2; 4,5; 6,8. Об'єм середовища 900 мл. Кількість ЕМГПС, яке перейшло в розчин, визначали методом ВЕРХ на хроматографі SHIMADZU LC-2010 СНТ з УФ-детектором (Японія), колонка Zorbax Bonus RP 4,6 мм × 150 мм × 5 мкм (США), рухома фаза: суміш метанол (10% об.), натрію дигідрофосфат дигідрат, 0,1 М р-р (90% об.).

2.4.4. Методика визначення показників розчинності силденафілу цитрату

Граничну концентрацію силденафілу цитрату в розчинах визначали шляхом розчинення надлишкової кількості СЦ в досліджуваному розчиннику. Розчинення СЦ здійснювали при інтенсивному перемішуванні і постійній температурі 20 °С протягом 24 годин. Отриману суспензію фільтрували. Вміст СЦ в розчині визначали методом ВЕРХ згідно з ДФУ [113].

Аналіз проб проводили методом ВЕРХ на хроматографі SHIMADZU LC-2010 СНТ з УФ-детектором (Японія). Використовувана колонка – Zorbax SB-C18 4,6 мм × 150 мм × 5 мкм (США). Рухома фаза: метанол (25 % об.), ацетонітрил (17 % об.), 0,05 М розчин триетиламіну з рН 3,0 (58 % об.).

2.5. Методики статистичної обробки результатів

В роботі для статистичної оцінки використані такі показники як середнє значення та середньоквадратичне відхилення.

Середнє значення (арифметичне) – числова характеристика безлічі чисел – деяке число, укладене між найменшим і найбільшим з їх значень.

Визначається як число, що дорівнює сумі всіх чисел множини, поділеній на їх кількість. Є однією з найбільш поширеною мірою центральної тенденції³:

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i = \frac{1}{n} (x_1 + \dots + x_n) \quad (2.1)$$

де $\bar{x}$ – середнє значення; n – кількість чисел; x_i – числа множини.

Середньоквадратичне відхилення (СКВ) – в статистиці найбільш поширений показник розсіювання значень випадкової величини щодо її математичного очікування (середнього значення):

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \quad (2.2)$$

де σ – середньоквадратичне відхилення.

Окрім показників в роботі використані наступні статистичні критерії:

- критерій Шапіро-Уїлка;
- критерій Кохрена;
- критерій Краскела-Уолліса;
- критерій Фішера;
- критерій Крамера-Уелча.

2.5.1. Методика розрахунку критерію Шапіро-Уїлка

Перший крок статистичних досліджень вибірок полягає у встановленні наявності нормального розподілу, для якого густина розподілу описується виразом:

$$f(x) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \cdot e^{-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}}, \quad (2.3)$$

де μ – математичне сподівання; σ – СКВ; $e=2,721828\dots$ – основа натуральних логарифмів.

³ Міра центральної тенденції в статистиці – число, що служить для опису безлічі значень одним-єдиним числом (для стислості).

Для перевірки нормальності розподілу малих, чисельністю від трьох до п'ятдесяти елементів, вибірок використовують критерій Шапіро і Уїлка [141], який на теперішній час є найбільш потужним (тобто має найменшу похибку 2-го роду). Критерій описується формулою:

$$W = \frac{\left[\sum_{i=1}^n a_{n-i+1} \cdot (x_{n-i+1} - x_i) \right]^2}{s^2}, \quad (2.4)$$

де:

$$s^2 = \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \quad (2.5)$$

a_{n-i+1} – коефіцієнти, що розраховуються за певним алгоритмом.

Укладено таблиці критичних значень $W(\alpha)$ для різних рівнів значущості α [141] і комп'ютерні програми для їх розрахунків.

Умова прийняття нульової гіпотези: $W_{розр.} > W(\alpha)$.

У комп'ютерних розрахунках прийнятий альтернативний підхід: для розрахункового критичного значення $W_{розр.}$ обчислюється рівень значущості, для якого він становиться критичним. Якщо він є меншим за прийнятий рівень значущості 0,05 – гіпотеза відкидається, більшим – приймається.

Критерій Шапіро-Уїлка використовується для перевірки нульової гіпотези H_0 : «випадкова величина X розподілена за нормальним законом проти альтернативної гіпотези H_1 , що розподіл відрізняється від нормального. Якщо вибірка нормальна, можна для подальшого дослідження застосовувати параметричні критерії (критерії Фішера, Кохрена, Ст'юдента і т.д.)

Значення критерію Шапіро-Уїлка розраховували двома методами:

- в онлайн-режимі (браузер – тільки Internet Explorer) на сайті <https://nsu.ru/mmfm/tvims/arkashov/calc/Stat/Shapiro/Shapiro.html>
- в середовищі програми Statistica-10.

Розрахунок в онлайн режимі: В текстове поле поміщали досліджувану вибірку, потім, натиснувши кнопку <Вычислить> в таблиці "Результаты вычислений" отримували реально досягнутий рівень значущості критерію Шапіро-Уїлка, а також обсяг вибірки і значення статистики Шапіро-Уїлка. На рис. 2.1 наведені результати розрахунків для розрахунків розподілу ступеня вивільнення ІСДН з матричних таблеток при рН 1,2 у 12 паралельних дослідках.

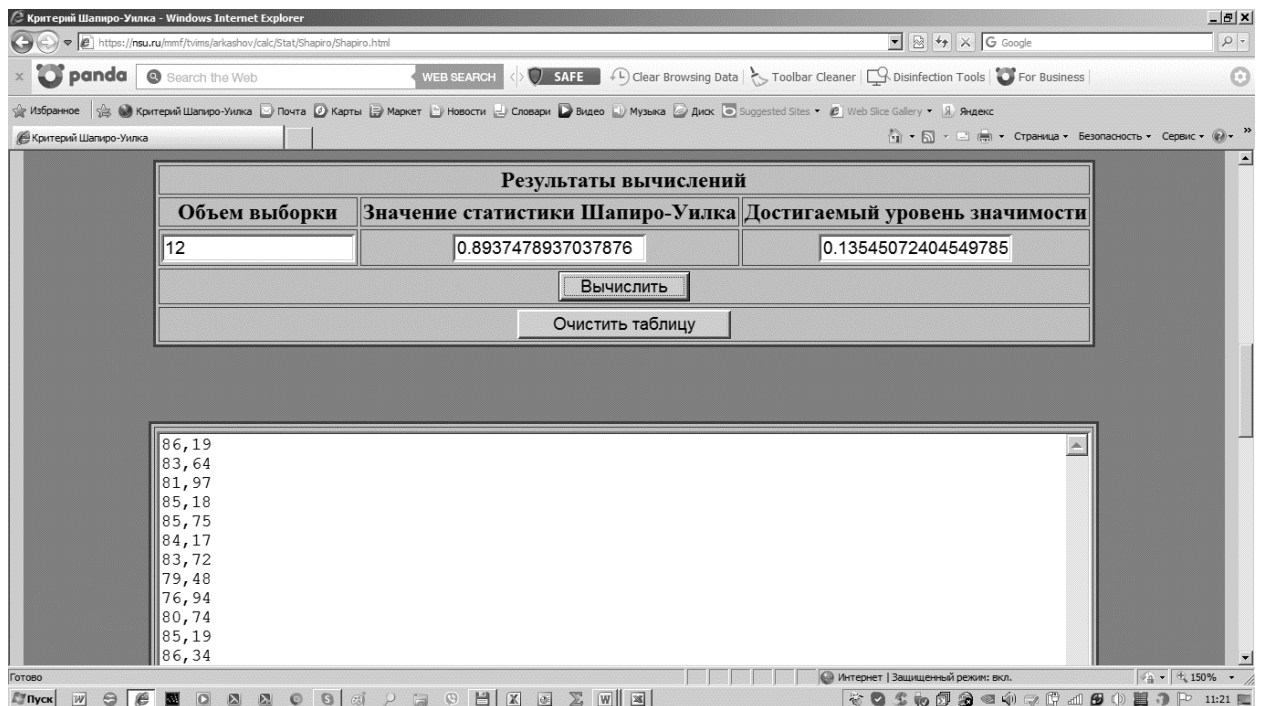


Рис. 2.1. Результати онлайн розрахунків наявності нормального розподілу за критерієм Шапіро-Уїлка

Як випливає з цих результатів, рівень значущості для наведеної вибірки перевищує 0,05. Тому немає підстав відкинути гіпотезу про нормальний розподіл.

Розрахунок у програмі Statistica-10:

1. У перший рядок робочого вікна програми Statistica вводимо вибірку.
2. Натискуємо таку послідовність кнопок програми:

<Анализ> – <Основные статистики и таблицы> – <Описательные статистики> – <ОК>.

3. В меню кнопки «Описательные статистики» нажимаем кнопку «Нормальность».

4. В диалоговом окне, что выпало (рис. 2.2):

а) вставляем пометку у клеточке «Критерий Шапиро-Уилка» и удаляем пометки перед другими критериями;

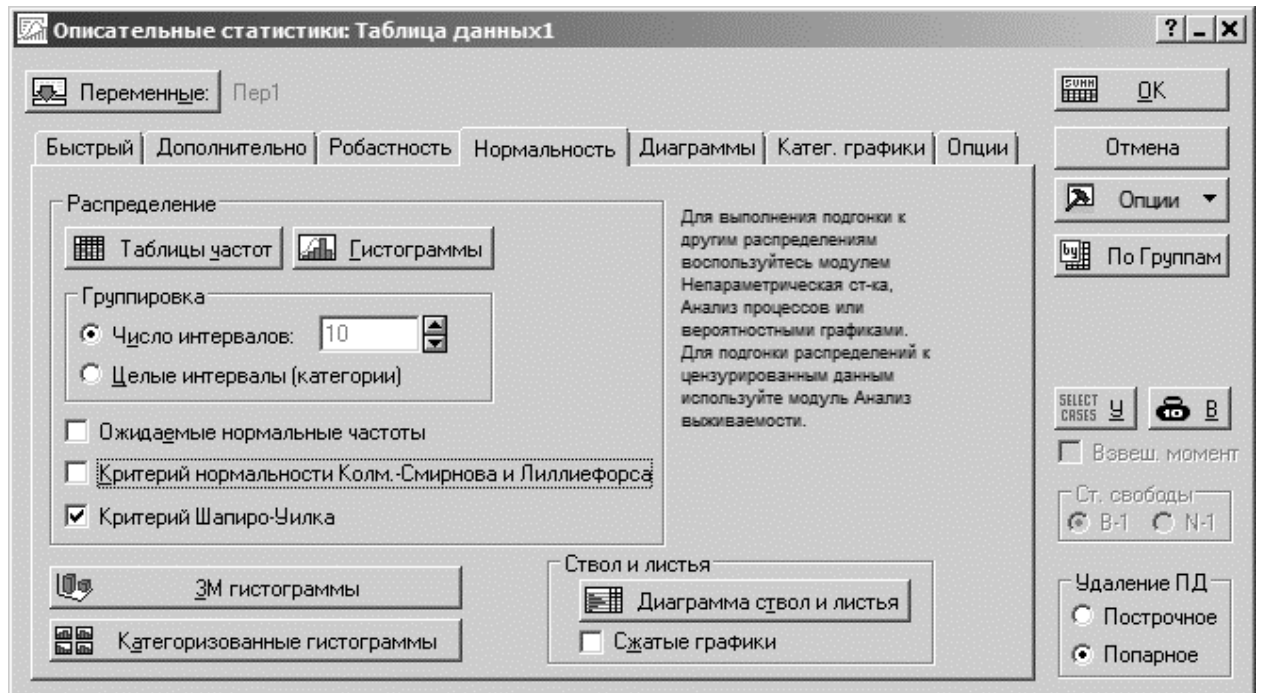


Рис. 2.2. Диалоговое окно для расчетов критерия Шапиро-Уилка

б) нажимаем кнопку <Переменные> и отмечаем у оконца, что выпало, колонку с выборкой;

в) нажимаем на кнопку <Таблицы частот>, або <Гистограмма> та получаем результат.

Пример – расчет для выборки, что приведена на рис. 2.1 (рис. 2.3).

Как влияет с рис. 2.1 и 2.3, результаты расчетов обоими методами практически совпадают с точностью до второго знака после запятой, что достаточно для статистики.

2.5.2. Методика розрахунку критеріїв Фішера і Кохрена

Критерій Фішера призначений для перевірки однорідності (рівності) дисперсій двох вибірок, що мають нормальний розподіл [142].

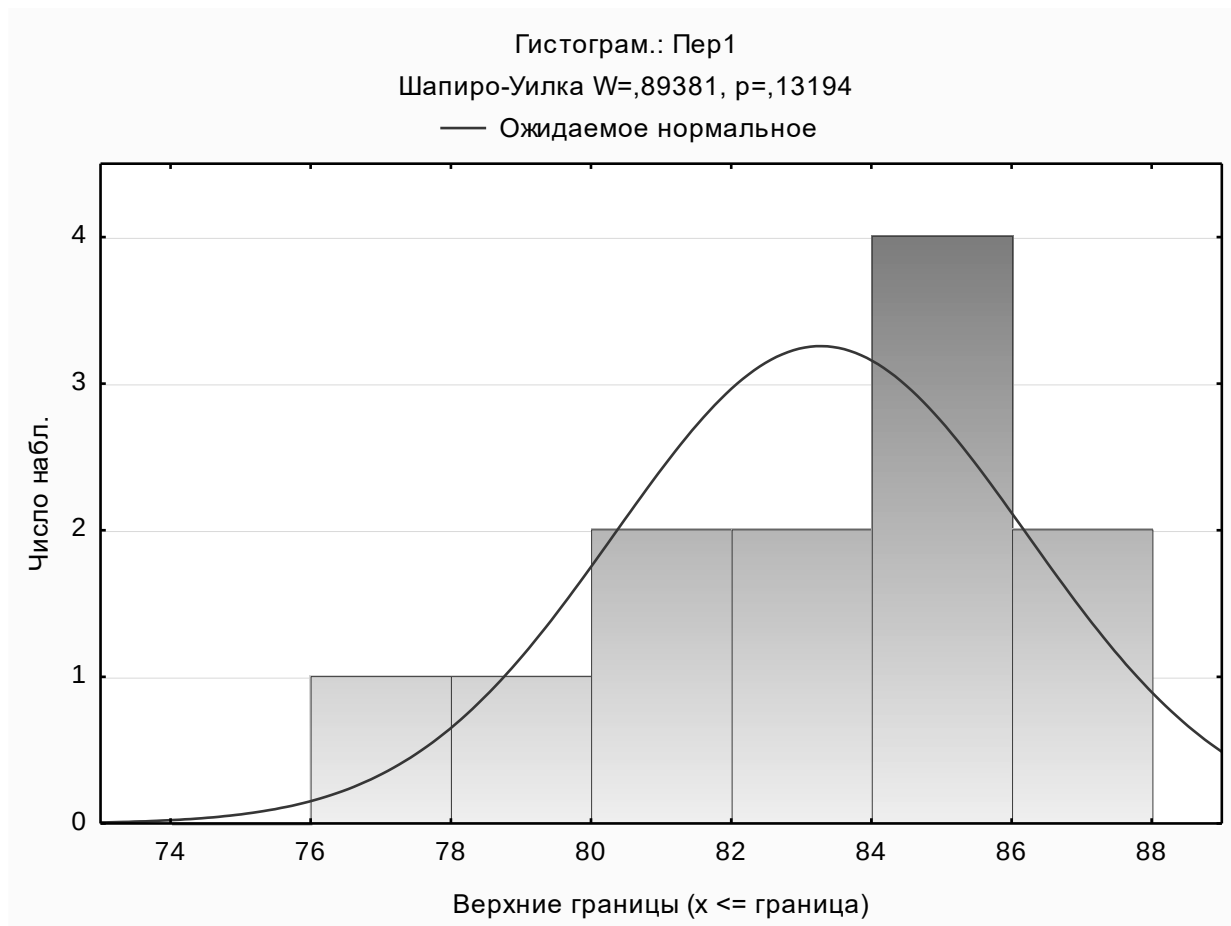


Рис. 2.3. Розрахунок критерія Шапіро-Уїлка в середовищі Statistica-10

Статистика тесту полягає у розрахунку відношення вибірових дисперсій, причому береться відношення більшої дисперсії до меншої:

$$F_{\text{розр.}} = \frac{s_{\text{більш}}^2}{s_{\text{менш}}^2} \quad (2.6)$$

В разі нормального розподілу обох вибірок величина F має розподіл Фішера-Снедекора з кількістю ступенів свободи ($k_{\text{більш}}$, $k_{\text{менш}}$) [143]. Кількість ступенів свободи береться на 1 менше, ніж кількість елементів відповідної вибірки.

Критичне значення для заданого рівня значимості α в середовищі Excel можна розрахувати за допомогою функції =FРАСПОБР(α ; $k_{\text{більш}}$; $k_{\text{менш}}$) або =F.ОБР.ПХ(α ; $k_{\text{більш}}$; $k_{\text{менш}}$). При використанні критерію Фішера перевіряється статистична гіпотеза H_0 : дисперсії обох вибірок є однаковими, проти альтернативи H_1 : більша дисперсія значимо відрізняється від меншої. В разі, якщо $F_{\text{розн.}} < F_{\text{крит}}(\alpha, k_{\text{більш}}, k_{\text{менш}})$ – немає підстав відкинути нульову гіпотезу. У протилежному випадку нульова гіпотеза відкидається і вибірки вважаються неоднорідними.

Для перевірки однородності вибірок $s_1^2, s_2^2, \dots, s_n^2$ ($n \geq 3$), що мають однакову кількість елементів m і розподілені за нормальним законом, використовували критерій Кохрена [144]:

$$G = \frac{s_{\max}^2}{\sum_{i=1}^n s_i^2}, \quad (2.7)$$

де $s_{\max}^2$ – максимальне значення серед вибірових дисперсій.

Величина G має розподіл Кохрена $G(m-1, n)$ з кількістю ступенів волі $m-1$ при кількості вибірок n . Перевіряється нульова гіпотеза $H_0: s_1^2 = s_2^2 = \dots = s_n^2$ проти конкуруючої гіпотези, що не усі дисперсії однакові. Якщо виконується нерівність: $G_{\text{розн.}} < G_{\text{кр}}(\alpha, m-1, n)$ – немає підстав відкинути нульову гіпотезу про однорідність дисперсій на рівні значущості α . У протилежному випадку гіпотеза однорідності відкидається.

Розрахунок критичних значень критерію Кохрена в Excel проводять через розрахунок значень F -критерію за формулою:

$$G_{\text{кр}}(\alpha, n, m-1) = \frac{F_{\text{кр}}\left(\frac{\alpha}{m-1}; n; (m-2) \cdot n\right)}{F_{\text{кр}}\left(\frac{\alpha}{m-1}; n; (m-2) \cdot n\right) + m-2} \quad (2.8)$$

Для розрахунків на аркуші Excel створювали формулу комірки, в якій за формулою (2.8) обчислювали значення критерію при заданих значеннях α, n, m .

На рис. 2.4 наведено фрагмент проекту Excel, де наведені розрахунки критичного значення критерію Кохрена.

X	Y	Z	AA	AB	AC	AD
1						
2	Критичне значення критерію Кохрена					
3				5,341		
4	Число груп	Число точок	Альфа	G _{макс} Критич		
5	3	12	0,05	0,348		

Рис. 2.4. Фрагмент проекту Excel, де наведені розрахунки критичного значення критерію Кохрена

Формули комірок:

AB3: =FРАСПОБР(AA5/(Z5-1);Y5;(Z5-2)*Y5) (розрахунок критерію Фішера у формулі (2.6));

AB5: =AB3/(AB3+Z5-2)

В роботі використовували критерій Кохрена для перевірки однорідності дисперсій за серіями при різних значеннях рН середовища розчинника.

2.5.3. Методика розрахунку критерію Краскела-Уолліса

За допомогою рангового критерію Краскела–Уолліса перевіряли однорідність декількох вибірок, у яких розподіл відрізняється від нормального. Він перевіряє нуль-гіпотезу, що k вибірок належать одній і тій же генеральній сукупності [145].

Постановка задачі: задано k вибірок з кількістю елементів $n_1, n_2, \dots, n_k$. Треба перевірити нульову гіпотезу H_0 , що вибірки однорідні (належать однієї генеральній сукупності). Альтернативна гіпотеза полягає в тому, що не

усі вибірки однорідні (тобто є по крайній мірі одна вибірка, що не належить до спільної генеральної сукупності).

Для перевірки елементи усіх вибірок сполучають у одну спільну вибірку об'ємом $n = \sum_{i=1}^k n_i$. Елементи об'єднаної вибірки впорядковують за зростання і ранжують від 1 до n . Після цього для кожної вибірки визначають суму рангів R_i ($i = 1, 2, \dots, k$) у сполученій вибірці.

Статистика для перевірки нульової гіпотези має вид:

$$\hat{H} = \left[\frac{12}{n \cdot (n+1)} \right] \cdot \sum_{i=1}^k \frac{R_i^2}{n_i} - 3 \cdot (n-1). \quad (2.9)$$

Програма Statistica дозволяє обчислювати розраховане значення критерію (2.9) і знаходити рівень значущості для нього.

Прийняття рішення. Якщо розрахований рівень значущості є більшим за 0,05 – гіпотеза про однорідність вибірок приймається. Інакше гіпотеза однорідності відкидається й вибірки вважаються неоднорідними.

Практично, при $n_i \geq 5$ та $k \geq 4$ величина $\hat{H}$ розподілена за законом Хі квадрат з $k-1$ ступенями волі. При цьому нульова гіпотеза про однорідність приймається, коли $\hat{H} < \chi^2(\alpha, k-1)$, або коли розраховане значення рівня значущості більше за прийнятий $\alpha > \alpha_{кр} = 0,05$.

Продемонструємо порядок виконання розрахунків на прикладі вибірок для ступеня вивільнення ізосорбиду динітрату з матричних таблеток на основі непокритих гранул через 6 год. в залежності від рН, наведених нижче в табл. 2.9.

1. Вводимо вибірки, що порівнюються на робочий аркуш програми наступним чином:

а) в стовпчик «Пер.2» вводимо числові значення спочатку першої вибірки, потім, послідовно, 2 та 3 вибірок. Отримаємо велику вибірку змінних, що залежні;

б) в перший стовпчик «Пер.1» уводимо у кожну клітинку (шляхом протягування) ознаку (рН) спочатку першої вибірки, потім – другої та третьої. На рис. 2.5 наведений приклад для вибірок значень концентрації клітин у спинномозковій рідині. Для наочності рядки з різними рН виділені різними кольорами;

Таблиця 2.9

Вивільнення ізосорбиду динітрату з матричних таблеток на основі непокритих гранул через 6 год. в залежності від рН

№	рН			№	рН		
	1,2	4,5	6,8		1,2	4,5	6,8
1	86,19	82,35	85,18	7	83,72	84,17	87,28
2	83,64	82,34	85,75	8	79,48	83,72	83,65
3	81,97	78,32	85,34	9	76,94	81,97	81,68
4	85,18	81,36	89,66	10	80,74	85,18	79,62
5	85,75	85,18	90,35	11	85,19	85,75	80,68
6	84,17	85,75	90,64	12	86,34	85,34	81,02

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Пер.1	Пер.2	Пер.3	Пер.4	Пер.5	Пер.6	Пер.7	Пер.8	Пер.9	Пер.10
1,2	86,19								
1,2	83,64								
1,2	81,97								
1,2	85,18								
1,2	85,75								
1,2	84,17								
1,2	83,72								
1,2	79,48								
1,2	76,94								
1,2	80,74								
1,2	85,19								
1,2	86,34								
4,5	82,35								
4,5	82,34								
4,5	78,32								
4,5	81,36								
6,8	81,68								
6,8	79,62								
6,8	80,68								
6,8	81,02								

Рис. 2.5. Вхідні дані у вікні програми Statistika-10 для розрахунків критерію Крассела-Уолліса

2. Натискуємо послідовність кнопок: <Анализ> – <Непараметрическая статистика> – <Сравнение нескольких независимых групп> – <ОК>. З'являється віконце методу Краскела-Уолліса (рис. 2.6).

3. У цьому вікні:

- а) уводимо змінні: та що групує – «Пер.2», та, що групує – «Пер.1»;
- б) натискуємо кнопку <Коды> і обираємо варіант «Все»;
- в) Натискуємо кнопку <ДА Краскела-Уолліса и медианный тест>;

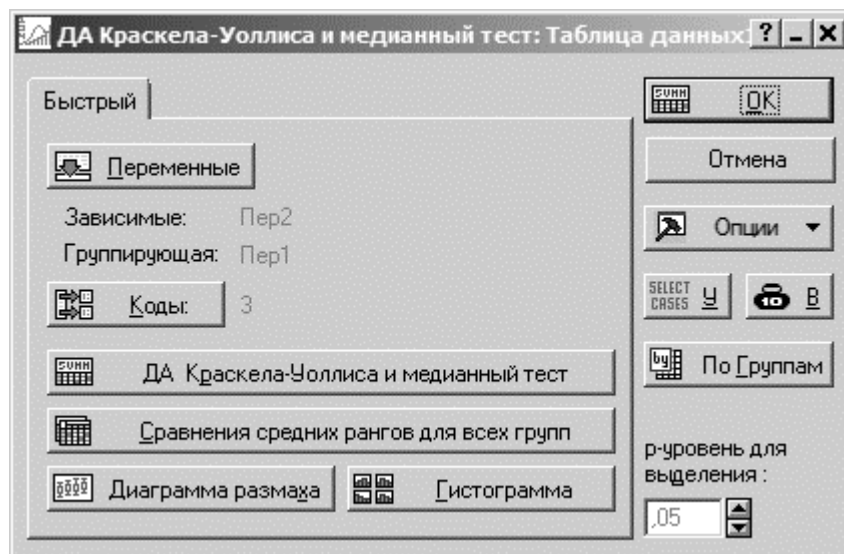


Рис. 2.6. Вікно для розрахунків критерію Краскела-Уолліса

На моніторі отримуємо результат (рис. 2.7):

Ранговый ДА Краскела-Уолліса; Пер2 (Таблица данных1)
Груп. (независ.) переменная: Пер1
Кр.Краскела-Уолліса: $H(2, N=36) = 1,120955$ $p = ,5709$

Рис. 2.7. Результат розрахунків критерію Краскела-Уолліса

Оскільки значення критичної ймовірності більше ніж 0,05 – гіпотеза про однорідність вибірок приймається (немає підстав відкинути нуль-гіпотезу).

2.5.4. Методика розрахунку критерію Крамера-Уелча

Критерій Крамера-Уелча використовується для перевірки гіпотези рівність математичних сподівань двох вибірок: $x_1, x_2, \dots, x_n$ та $y_1, y_2, \dots, y_m$ при відсутності припущень про однорідність дисперсій [146]. Статистика критерію має вид:

$$T_{розр} = \frac{|\bar{x} - \bar{y}| \cdot \sqrt{m \cdot n}}{\sqrt{n \cdot s_x^2 + m \cdot s_y^2}} \quad (2.10)$$

При $n = m$, що використано у роботі, вираз (2.10) переходить у (2.11):

$$T_{розр.} = \frac{|\bar{x} - \bar{y}| \cdot \sqrt{n}}{\sqrt{s_x^2 + s_y^2}}, \quad (2.11)$$

що збігається з аналогічним виразом для критерію Стюдента [147].

Перевіряється нуль-гіпотеза $H_0: \bar{x} = \bar{y}$ про те, що вибіркові середні є однаковими, проти альтернативної гіпотези $H_1: \bar{x} \neq \bar{y}$. Критерій перевірки – двобічний критерій Стюдента $T_{кр}(\alpha, n-1)$ із сумарним рівнем значущості $\alpha=0,05$ і кількістю ступенів свободи $n-1$. В разі, коли $T_{розр.} < T_{кр}(\alpha, n-1)$ – приймається гіпотеза про рівність середніх (математичних сподівань). У протилежному випадку гіпотеза про рівність відкидається.

В дисертаційній роботі критерій Крамера-Уелча використовували для парних порівнянь вибірових середніх для ступеню вивільнення при різних значеннях рН за однакові проміжки часу. У відповідності до [148], при визначенні рівності використовували поправку Бонфероні: рівень значущості приймали не 0,05, а 0,05/3, де 3 – кількість парних порівнянь. Розрахунки проводили у середовищі Excel за допомогою вбудованих функцій $СТЮДРАСПОБР(\alpha, n-1)$ або $СТЮДЕНТ.ОБР.2Х(\alpha, n-1)$. Оскільки критична величина збільшується зі зменшенням рівня значущості, на першому етапі перевірки використовували більш жорсткий критерій з рівнем значущості 0,05, і лише у разі відкидання нуль-гіпотези вводили поправку

Бонферроні, що дає більш високу величину критерію Стюдента: для $n=12$ значення $T_{кр}(\alpha, n-1)$ складає 2,20 для $\alpha=0,05$ і 2,82 для $\alpha=0,05/3$.

2.6. Розрахунок оптимального складу таблеток ізосорбиду динітрату

Розрахунок проводили в середовищі Excel 2010, за моделлю, що описана у 3.1.4, оптимізацією методом найменших квадратів. Розрахунковий проект наведено на рис. 2.8.

У правій частині наведена таблиця значень вивільнення (у %) для 3 типів гранул, що випробувались.

МОДЕЛЮВАННЯ ОПТИМАЛЬНОГО СКЛАДУ ДЛЯ ВИВІЛЬНЕННЯ ЗА ЗАДАНИМ ПРОФІЛЕМ						
Середні значення % вив		Гранули для таблеток				
t	Тип1	Тип2	Тип3	Тип 1	покріті, d 0,5-08 mm	
1	15,1	48,5	29,1	Тип2	не покріті, d 0,5-0,8 mm	
2	29	62,5	49,5	Тип3	Не покріті, d 0,8 -1,25 mm	
4	49,5	82,3	74,6	Склад субстанції мг/100 мг		
6	62,8	96,6	83,9	Тип1	Тип2	Тип 3
8	73,7	100	92,3	33	33	34
10	83,2	100	97,8	Сума		
12	91,1	100	100	R		
				Вивільнення, мг/100 мг		
t, год	Тип1	Тип2	Тип3	sum	Profile	d ²
1	4,983	16,005	9,894	30,882	30	0,77792
2	9,57	20,625	16,83	47,025	50	8,85063
4	16,335	27,159	25,364	68,858	65	14,8842
6	20,724	31,878	28,526	81,128	80	1,27238
8	24,321	33	31,382	88,703	85	13,7122
10	27,456	33	33,252	93,708	90	13,7493
12	30,063	33	34	97,063	95	4,25597
					R=	57,5025

Рис. 2.8. Оптимізація складу таблеток ізосорбиду динітрату

У таблиці «Склад субстанції...» наведені початкові наближення мас гранул у розрахунку на 100 мг, сумарну масу і значення цільової функції (суми квадратів відхилень між бажаною кількістю вивільненої речовини за заданим профілем і тою, що розрахована за моделлю), що копіюється з комірки L19.

У таблиці «Вивільнення...» відбувається розрахунок цільової функції.

У колонці «Тип1» розраховується величина вивільнення з часом з гранул типу 1. Формула комірки G12: $=B5*\$F\$9/100$. Далі протягувати униз до кінця таблиці.

У колонці «Тип2» розраховується величина вивільнення з часом з гранул типу 2. Формула комірки H12: $=C5*\$G\$9/100$. Далі протягувати униз до кінця таблиці.

У колонці «Тип3» розраховується величина вивільнення з часом з гранул типу 3. Формула комірки I12: $=D5*\$H\$9/100$. Далі протягувати униз до кінця таблиці.

У колонці «Sum» наведене сумарне вивільнення. Формула комірки J12: $=СУММ(G12:I12)$. Далі протягувати униз до кінця таблиці

У колонці «Profile» уводиться заданий профіль вивільнення у залежності від часу.

У колонці «d²» розраховують величину квадрату відхилення у заданій часовій точці. Формула комірки L12: $=(J12-K12)^2$. Далі протягувати униз до кінця таблиці.

У комірці L18 розраховуємо значення цільової функції – суми квадратів відхилень. Формула комірки: $=СУММ(L12:L18)$. Після цього у комірку J9 адресуємо отримане значення, формула комірки: $=L18$.

Після укладання проекту викликаємо надбудову «Поиск решения» і уводимо у неї параметри задачі (рис. 2.9).

Після введення натискаємо кнопку «Найти решение» і отримуємо на аркуші рішення:

Тип1	Тип2	Тип 3	Сума	R
50,3186	49,6814	0	100	28,4316

Як впливає з наведених результатів, оптимальне рішення суттєво відрізняється від початкового наближення. Зокрема кількість гранул 3-го типу дорівнює 0. При цьому цільова функція зменшується у 2 рази.

Для перевірки були проведені розрахунки з різними початковими наближеннями. В усіх випадках був отриманий той же самий результат. Це свідчить, що мінімум задачі знайдено вірно.

The image shows a screenshot of the 'Параметры поиска решения' (Parameters of the solution search) dialog box in Microsoft Excel. The dialog box is titled 'Параметры поиска решения' and has a close button (X) in the top right corner. It contains the following fields and controls:

- Оптимизировать целевую функцию:** A text box containing '\$L\$19'.
- До:** Three radio buttons: 'Максимум' (unchecked), 'Минимум' (checked), and 'Значения:' (unchecked). To the right of these is a text box containing '0'.
- Изменяя ячейки переменных:** A text box containing '\$F\$9:\$H\$9'.
- В соответствии с ограничениями:** A list box containing two constraints: '\$F\$9:\$H\$9 >= 0' and '\$I\$9 = 100'. To the right of the list box are five buttons: 'Добавить', 'Изменить', 'Удалить', 'Сбросить', and 'Загрузить/сохранить'.
- Сделать переменные без ограничений неотрицательными:** A checked checkbox.
- Выберите метод решения:** A dropdown menu showing 'Поиск решения нелинейных задач методом ОПГ'. To the right of the dropdown is a button labeled 'Параметры'.
- Метод решения:** A text box containing the text: 'Для гладких нелинейных задач используйте поиск решения нелинейных задач методом ОПГ, для линейных задач - поиск решения линейных задач симплекс-методом, а для негладких задач - эволюционный поиск решения.'
- At the bottom of the dialog box are three buttons: 'Справка', 'Найти решение', and 'Закрыть'.

Рис. 2.9. Параметры задачі оптимізації

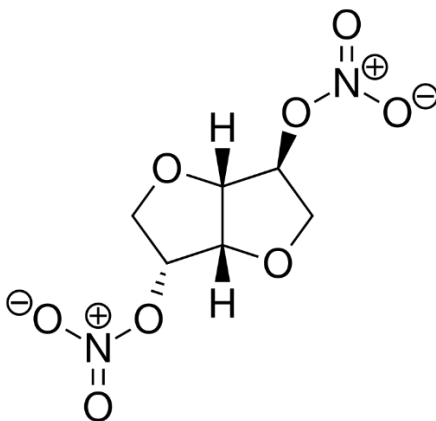
РОЗДІЛ 3. РОЗРОБКА МАТРИЧНИХ КОМПОЗИЦІЙНИХ ТАБЛЕТОК З ЗАДАНИМ ПРОФІЛЕМ ВИВІЛЬНЕННЯ

У цьому розділі представлено результати наукових досліджень з розробки пролонгованих препаратів із заданим профілем вивільнення: ізосорбиду динітрату, 2-(2-карбоксилатоетил)-1,1,1-триметилгідразинію і 2-етил-3-метил-6-гідроксіпіридину сукцинату та новий методичний підхід і результати моделювання кінетики рН-залежного вивільнення в ШКТ за результатами *in vitro*.

3.1. Розробка матричних композиційних таблеток ізосорбиду динітрату пролонгованої дії

3.1.1. Постановка задачі

Ізосорбиду динітрат (3.I) – один з найважливіших серцево-судинних препаратів, що входить у групу основних антінгінальних засобів з групи органічних нітратів. При прийомі традиційних форм (таблеток, капсул) початок дії починається через 15-40 хв, максимальний ефект настає через 1,5-2 год, а загальна тривалість дії не перевищує 6 год [149]. Ці форми дуже сприяють використанню для швидкого купірування приступів стенокардії, але непридатні для профілактики приступів, де необхідно поступове виведення препарату протягом тривалого часу, до 12-14 годин.



(3.I)

Отримання композиту шляхом розташування частинок ІСДН всередині матриці є потенційно небезпечним для пацієнтів. Матриця, з якої складається композит, під дією непередбачуваних факторів може зруйнуватися після прийому таблетки та негайно вивільнити загальний вміст АФІ, що призведе до негативних наслідків. Тому було прийнято рішення використовувати «складний» композит: полімерну матрицю таблетки робити не монолітною, а формувати з частинок у вигляді матричних гранул зі швидким вивільненням, що містять ІСДН, а також гранули повільного вивільнення, що покриті полімерною оболонкою. Таким чином, при непередбачуваному руйнуванні окремих, але не всіх матричних гранул не буде спостерігатися негайне вивільнення всієї кількості АФІ. Задача складається у підборі складу таких багатокомпонентних композиційних таблеток.

В технології КМ, як частини матеріалознавства, основним типом моделі є модель «склад-властивості». Задачею моделювання є отримання адекватних математичних залежностей, що дозволяють керувати властивостями матеріалів, включаючи отримання матеріалів із заданим комплексом властивостей, таких що є оптимальними або прийнятними. Джерелами для моделей є експериментальні дані, а підходи є або фундаментальними фізичними та фізико-хімічними, або статистичними [118-121].

При розробці технології композиційних матричних таблеток фундаментальні моделі, як правило, не працюють, і доводиться користуватися статистичними методами, орієнтованими на розв'язання локальних ситуативних задач. Статистичні методи прийнято розділяти на традиційно статистичні й методи планування екстремальних експериментів [150-152]. Останні дозволяють спланувати експерименти таким чином, щоб при їх розумної кількості знайти область оптимальних значень цільової величини. На жаль при розробці матричних ЛЗ чисто оптимізаційну задачу поставили неможливе. Тому при створенні моделей користувалися методами

описової статистики та аналізу даних, що є вельми гнучкими та добре орієнтовані на розв'язання задач з погано визначеними цілями.

3.1.2. Кінетика вивільнення ізосорбиду динітрату

На першому етапі досліджень було 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 ШКТ [113]. Метою цих досліджень було встановлення наявності або відсутності впливу рН середовища на кінетику вивільнення.

Вимірювання в кожен момент часу при кожному значенні рН дублювали 12 разів. Отримані дані піддавали статистичній обробки: для одного і того ж значення часу і різних значень рН розраховували середні значення вивільнення (у % від вмісту ІСДН в гранулах, яке становило 100 мг) та СКВ. Далі для кожної серії паралельних вимірювань при одному і тому ж значенні рН і часу витримки розраховували емпіричні значення критерію Шапіро-Уїлка для перевірки гіпотези про нормальний розподіл. Після цього для набору серій при одному і тому ж часу і різних рН розраховували емпіричні значення:

- критерію Кохрена [141, 144] для перевірки однорідності дисперсій;
- непараметрического критерію Краскела-Уолліса з урахуванням повторюваних груп і поправкою Імана-Девенпорта на кількість елементів у вибірці [153] для перевірки гіпотези про відсутність зміщення в середніх характеристиках (медіани) кожної вибірки (гіпотези однорідності вибірок).

Результати статистичних розрахунків для кожного типу гранул наведені в табл. 3.1-3.3. У таблицях 3.1-3.3 також наведені критичні значення кожного з критеріїв для рівня значущості $\alpha = 0,05$, запозичені з літератури [141, 153] або розраховані за допомогою статистичних функцій Excel [144]. Як випливає з цих результатів, для більшості серій емпіричне значення

критерію Шапіро-Уїлка перевищує критичне, що дозволяє прийняти гіпотезу про наявність нормального розподілу. Цей критерій є одним з найбільш ефективних для перевірки наявності нормального розподілу в вибірках [141].

Однак в більшості випадків перевірка однорідності дисперсій за серіями при різних значеннях рН за критерієм Кохрена дає негативні результати: в переважній більшості випадків емпіричне значення цього критерію виявляється вище критичного, що змушує відкинути гіпотезу однорідності.

Зіставлення окремих вибірок один з одним за допомогою критеріїв Фішера про однорідність дисперсій і Крамера-Уелча про рівність середніх [154] виявило наступні закономірності:

- ✓ у всіх випадках середній ступінь вивільнення ІСДН і середньоквадратичне відхилення при рН 6,8 виявлялися на кілька відсотків вище, ніж при рН 1,2 і 4,5;
- ✓ для пар (рН 1,2) - (рН 4,5) у всіх випадках виконувалися і приймалися статистичні гіпотези про однорідність дисперсій і рівність середніх значень;
- ✓ при порівняння вибірок (рН 1,2) - (рН 6,8) і (рН 4,5) - (рН 6,8) в 80 відсотках випадків дисперсії були однорідними, однак приблизно в 50 % випадків відкидалася гіпотеза про рівність середніх.

Отримані результати можна інтерпретувати в такий спосіб. В цілому, на рівні невисоких значень СКВ, значення ступеня вивільнення ІСДН з гранул при різних рН з точки зору статистики не можна вважати однорідними. Мабуть, причиною неоднорідності є зазначені особливості вивільнення при рН 6,8. Однак, в цілому, вплив рН на ступінь вивільнення виявляється слабким (табл. 3.1-3.3). Тому в першому наближенні можна знехтувати відмінностями і вважати, що рН не впливає на швидкість вивільнення ІСДН з гранул різного типу.

Таблиця 3.1

Статистичні характеристики кінетики вивільнення ІСДН з покритих гранул діаметром 0,5-0,8 мм. В дужках теоретичні значення критеріїв при $\alpha = 0,05$ і число ступенів свободи. Для критерію Краскела-Уолліса кількість груп 3, кількість елементів в групах: 12

Час, год	pH	Ступінь вивільнення, %		Емпіричні значення критеріїв			Об'єднані вибірки		
		Середнє	СКВ	Шапіро– Уїлка (0,859; 12)	Кохрена (0,3482; 3; 11)	Краскела– Уоллеса (6,281; 12; 3)	Середнє	СКВ	Шапіро– Уїлка (0,935; 36)
1	1,2	15,0	0,9	0,984	0,347	12,63	15,1	1,1	0,995
	4,5	14,5	0,9	0,942					
	6,8	15,9	0,9	0,975					
2	1,2	29,0	2,0	0,86	0,478	2,7	29	2,6	0,934
	4,5	28,2	2,6	0,89					
	6,8	29,7	3,2	0,908					
4	1,2	48,8	3,7	0,809	0,521	2,08	49,5	3,9	0,942
	4,5	49,3	2,9	0,9					
	6,8	50,5	4,9	0,879					

Продовження таблиці 3.1

Час, год	рН	Ступінь вивільнення, %		Емпіричні значення критеріїв			Об'єднані вибірки		
		Середнє	СКВ	Шапіро– Уїлка (0,859; 12)	Кохрена (0,3482; 3; 11)	Краскела– Уоллеса (6,281; 12; 3)	Середнє	СКВ	Шапіро– Уїлка (0,935; 36)
6	1,2	62,5	3,1	0,925	0,471	3,81	62,8	4	0,962
	4,5	61,4	3,8	0,928					
	6,8	64,6	4,6	0,932					
8	1,2	73,8	3,2	0,856	0,456	2,98	73,7	4,3	0,966
	4,5	71,8	4,3	0,948					
	6,8	75,4	4,9	0,932					
10	1,2	83,3	3,1	0,918	0,419	3,21	83,2	4,1	0,956
	4,5	81,6	4,2	0,936					
	6,8	84,7	4,4	0,936					
12	1,2	91,3	3,4	0,894	0,409	2,64	91,1	3,8	0,935
	4,5	89,8	3,8	0,971					
	6,8	92,1	4,2	0,862					

Таблиця 3.2

Статистичні характеристики кінетики вивільнення ІСДН з непокритих гранул діаметром 0,5-0,8 мм. В дужках теоретичні значення критеріїв при $\alpha = 0,05$ і число ступенів свободи. Для критерію Краскела-Уолліса кількість груп 3, кількість елементів в групах: 12

Час, год	рН	Ступінь вивільнення, %		Емпіричні значення критеріїв			Об'єднані вибірки		
		Середнє	СКВ	Шапіро– Уїлка (0,859; 12)	Кохрена (0,3482; 3; 11)	Краскела– Уоллеса (6,281; 12; 3)	Середнє	СКВ	Шапіро– Уїлка (0,859; 12)
1	1,2	46,3	4,4	0,822	0,485	7,017	48,5	4,6	0,967
	4,5	48,1	3,0	0,854					
	6,8	51,1	5,1	0,906					
2	1,2	61,5	3,2	0,949	0,506	5,911	62,5	4,5	0,966
	4,5	60,8	3,9	0,922					
	6,8	65,3	5,1	0,927					
4	1,2	81,7	3,4	0,937	0,485	5,112	82,3	4,4	0,969
	4,5	80,4	3,9	0,939					
	6,8	84,7	5,0	0,907					
6	1,2	96,0	26,5	0,952	0,349	9,761	96,6	3,7	0,952
	4,5	95,0	25,3	0,79					
	6,8	99,0	25,8	0,807					

Таблиця 3.3

Статистичні характеристики кінетики вивільнення ІСДН з непокритих гранул діаметром 0,8-1,25 мм. В дужках теоретичні значення критеріїв при $\alpha = 0,05$ і число ступенів свободи. Для критерію Краскела-Уолліса кількість груп 3, кількість елементів в групах: 12

Час, год	pH	Ступінь вивільнення, %		Емпіричні значення критеріїв			Об'єднані вибірки		
		Середнє	СКВ	Шапіро– Уїлка (0,859; 12)	Кохрена (0,3482; 3; 11)	Краскела– Уоллеса (6,281; 12; 3)	Середнє	СКВ	Шапіро– Уїлка (0,859; 12)
1	1,2	28,0	2,9	0,843	0,389	2,38	29,1	2,7	0,945
	4,5	29,2	1,9	0,822					
	6,8	30,0	2,9	0,98					
2	1,2	48,4	2,8	0,925	0,609	1,16	49,5	3,2	0,967
	4,5	49,8	2,0	0,94					
	6,8	50,2	4,3	0,896					
4	1,2	74,2	2,7	0,871	0,5	1,04	74,6	3,6	0,951
	4,5	73,9	3,4	0,843					
	6,8	75,8	4,4	0,946					

Продовження таблиці 3.3

Час, год	рН	Ступінь вивільнення, %		Емпіричні значення критеріїв			Об'єднані вибірки		
		Середнє	СКВ	Шапіро– Уїлка (0,859; 12)	Кохрена (0,3482; 3; 11)	Краскела– Уоллеса (6,281; 12; 3)	Середнє	СКВ	Шапіро– Уїлка (0,859; 12)
6	1,2	83,3	3,1	0,894	0,502	1,11	83,9	3,1	0,958
	4,5	83,5	2,3	0,995					
	6,8	85,1	3,9	0,93					
8	1,2	91,6	3,3	0,852	0,39	0,69	92,3	3,3	0,91
	4,5	92,5	2,8	0,874					
	6,8	92,7	3,3	0,931					
10	1,2	96,3	3,7	0,88	0,428	3,67	97,8	3,5	0,956
	4,5	97,7	2,3	0,863					
	6,8	99,4	3,8	0,987					

Відсутність впливу рН на КВ дозволяє вважати, що закономірності вивільнення субстанції препарату *in vitro* будуть такими ж самими, як в ШКТ. Тобто результати, що отриманні в лабораторних умовах, будуть достатньо близькими до вивільнення в різних частинах ЖКТ людини. Це можна пояснити тим, що АФІ (3.І) є речовиною, що погано розчиняється у воді, не протонується, її вивільнення відбувається не за механізмом розчинення.

Відзначимо, що з 17 серій при однакових рН і різних значеннях часу і типів гранул тільки в 3 випадках спостерігалася неоднорідність в рамках непараметричного критерію Краскела-Уолліса, за допомогою якого перевіряється гіпотеза про рівність медіан [141, 153]. Це також служить доказом відсутності суттєвого впливу рН. При цьому, очевидно, спостерігаються сильні відмінності для різних типів гранул (табл. 3.1-3.3).

3.1.3. Аналіз об'єднаної вибірки

З огляду на слабкий вплив рН на КВ, об'єднали вибірки при різних рН для кожного значення часу і проаналізували отримані об'єднані вибірки. Результати представлені в табл. 3.1-3.3. Як впливає з цих даних, середні значення і СКВ для об'єднаних вибірок виявляються близькими до відповідних значень вихідних вибірок. Перевірка гіпотези відповідності розподілу об'єднаних вибірок нормальному розподілу за критерієм Шапіро-Уїлка показало, що для 15 вибірок з 17 цю гіпотезу можна прийняти для рівня значущості 0,05, а для двох інших – на рівні значущості 0,01-0,02. Тому далі при моделюванні вивільнення з таблеток на основі гранул використовували характеристики нормального розподілу для кожного з типів гранул і кожного значення часу.

3.1.4. Математичне моделювання складу таблеток з заданим профілем вивільнення ізосорбиду динітрату

При укладанні моделі виходили з таких припущень:

- а) гранули різних типів вивільняють ІСДН незалежно один від одного;
 б) кінетика вивільнення ІСДН з гранул одного типу в складі таблеток така ж, як для вільних гранул.

Модель будували в розрахунку на вивільнення сумарної кількості ІСДН в кількості 100 мг, що входить до складу гранул. Тоді отримані результати чисельне дорівнюють частці препарату, що вивільнився, в % в кожен момент часу. Виходячи з масової частки ІСДН в складі кожного типу гранул і дозування субстанції в мг, можна розрахувати кількість кожного типу гранул, що входить до складу ядра таблеток.

Для складання моделі необхідно задати бажаний профіль вивільнення у вигляді залежності ступеня вивільнення препарату від часу, в межах від 0 до 12-14 годин (середній повний час перебування в шлунково-кишковому тракті людини лікарських засобів від моменту введення до виведення). З досвіду практичного застосування ІСДН в медичній практиці, для препарату пролонгованої дії був запропонований профіль вивільнення, представлений в табл. 3.4. Дані представлені у вигляді бажаної нижньої і верхньої меж вивільнення ІСДН, за якими був розрахований середній профіль. Розрахунок складу проводили за середнім профілем.

Таблиця 3.4

Бажаний профіль вивільнення ІСДН в препараті пролонгованої дії

Час, год	0	1	2	4	6	8	10	12
Нижня межа вивільнення, %	0	20	40	55	70	75	80	90
Верхня межа вивільнення, %	0	40	60	75	90	95	100	100
Середній профіль, %	0	30	50	65	80	85	90	95

Розглянемо модель в загальному вигляді. Профіль складається з N точок часу $t_1, t_2, \dots, t_N$, а композиція препарату складається з r типів гранул. При цьому $r < N$. Кожен тип гранул містить m_i мг субстанції ІСДН ($i = 1, 2, \dots, r$) і вивільняє π_{ji} % мас. ІСДН за час t_j . Тоді сумарна кількість ІСДН (M_j), мг, що вивільнилася за час t_j з гранул всіх типів складе:

$$M_j = \frac{\sum_{i=1}^r \pi_{ji} m_i}{100} \quad (3.1)$$

Ця кількість ІСДН чисельно дорівнює масовій частці ІСДН, що вивільнився, в розрахунку на сумарний вміст 100 мг. Тоді для підбору профілю ІСДН для кожного типу гранул слід вирішувати систему з N лінійних рівнянь:

$$\frac{\sum_{i=1}^r \pi_{ji} m_i}{100} - P_j = 0, (j = 1, \dots, N) \quad (3.2)$$

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

Цю систему можна розв'язати методом найменших квадратів, як оптимізаційну задачу:

$$\sum_{j=1}^N \left[\frac{\sum_{i=1}^r \pi_{ji} m_i}{100} - P_j \right]^2 \rightarrow \min \quad (3.3)$$

Для отримання розв'язків $m_1, \dots, m_r$, що мають фізичний сенс, треба накласти додаткові обмеження у вигляді рівності:

$$\sum_{i=1}^r m_i = 100 \quad (3.4)$$

і r нерівностей:

$$m_i \geq 0, i=1, 2, \dots, r \quad (3.5)$$

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.

Використовуючи цей метод для середніх значень вивільнення для гранул трьох типів (табл. 3.1-3.3), методом найменших квадратів отримані наступні значення мас на 100 мг сумарного вмісту ІСДН:

- маса ІСДН з покритих гранул діаметром 0,5-0,8 мм - 50,3 мг;
- маса ІСДН з непокритих гранул діаметром 0,5-0,8 мм - 49,7 мг;
- маса ІСДН з непокритих гранул діаметром 0,8-1,25 мм - 0 мг.

Це вказує, що для побудови оптимального профілю в даному випадку достатньо двох типів гранул.

3.1.5. Експериментальна перевірка моделі

Для експериментальної перевірки моделі була напрацьована партія матричних таблеток з використанням покритих і непокритих гранул діаметром 0,5-0,8 мм. Маса ІСДН в кожному типі гранул була однаковою і становила 10 мг. Проведено дослідження кінетики вивільнення ІСДН з таблеток по методиці, описаній вище, при рН 1,2; 4,5; 6,8. У кожній точці часу проводили 12 паралельних визначень ступеня вивільнення. Далі провели статистичний аналіз отриманих даних і порівняння результатів з розрахунками за моделлю.

Статистичний аналіз результатів вивільнення ІСДН з таблеток проводили за схемою, аналогічною для гранул. При цьому були виявлені закономірності, аналогічні описаним для гранул:

а) в більшості вибірок, за критерієм Шапіро-Уїлка, приймається гіпотеза про нормальний розподіл;

б) незважаючи на близькість середніх, вибірки для одного і того ж часу і різних рН, неоднорідні по Кохрену. Неоднорідність обумовлена статистичними відмінностями для вибірок при рН 6,8 в порівнянні з вибірками при рН 1,2 і 4,5, які виявилися однорідними;

в) в об'єднаних вибірках (для різних рН), за критерієм Шапіро-Уїлка, приймається гіпотеза про нормальний розподіл.

Для об'єднаних вибірок отримані значення середніх, які порівняли з розрахунковим за моделями (3.3-3.5) і бажаним профілем. Як випливає з рис. 3.1, різниця між цими даними невелика: 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.

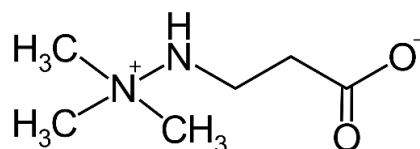
На основі результатів проведених досліджень було створено новий ЛЗ – матричні таблетки ІСДН пролонгованої дії з заданим профілем вивільнення. Новий препарат пройшов необхідні випробування і на теперішній час випускається ТОВ НПФ «Мікрохім» (м. Рубіжне) та поступає в аптекарську мережу під торговою назвою «Дикор Лонг».



Рис. 3.1. Бажаний, розрахунковий та експериментальний профілі вивільнення ІСДН з таблеток; 1,2 - верхня і нижня межі бажаного профілю

3.2. Закономірності вивільнення 2-(2-карбоксилатоетил)-1,1,1-триметилгідразинію з композиційних матричних таблеток пролонгованої дії

Одним з популярних серцево-судинних препаратів на території України та СНД є «Мельдоній», діючою субстанцією якого є КЕТМГ (3.II):



(3.II)

Цей АФІ має швидкий час напіввиведення з організму (4-10 годин), через що при терапії його необхідно застосовувати 2-4 рази на день [155]. Тому актуальною проблемою є створення матричних таблеток пролонгованої дії. Рецептuru таких таблеток була розроблена у ТОВ НПФ «Мікрохім» на основі полімерної матриці з розчинних естерів метакрилової кислоти Eudragit RL та RS. Завдяки цьому вдалося збільшити час вивільнення препарату з декількох хвилин до 10-14 годин. Але при цьому виникла проблема вивільнення препарату з необхідною швидкістю в умовах людського організму, тобто проблема створення композиційного матеріалу із заданими властивостями. У цьому розділі будуть наведені результати досліджень КВ, новий методичний підхід і результати моделювання кінетики вивільнення в ШКТ за результатами *in vitro*.

3.2.1. Кінетика вивільнення 2-(2-карбоксилатоетил)-1,1,1-триметилгідразинію з композиційних матричних таблеток

Кінетику вивільнення АФІ *in vitro* вивчали за стандартизованою методикою, описаною у розділі 2, на установці «Лопать», згідно вимог ДФУ [113]. Вміст препарату в розчині визначали методом ВЕРХ відповідно з ДФУ [113]. Результати випробувань наведені в табл. 3.5.

3.2.2. Статистичний аналіз даних

Аналіз отриманих даних показує, що, на відміну від ІСДН, вивільнення субстанції КЕТМГ з таблеток супроводжується значним розкидом у паралельних експериментах. Це наочно може бути продемонстровано за допомогою діаграм розсіювання «ящик з вусами» [156], отриманими за допомогою програмного пакету «Statistica 10», наведеними на рис. 3.2.

Таблиця 3.5

Залежність кількості КЕТМГ (мг), що вивільнився з матричної таблетки, яка містить 1000 мг АФІ, від часу та рН. W – розрахункове значення критерію Шапіро-Уїлка, α - розрахунковий рівень значущості

рН	t, год i	1	2	5	8	11	14
1,2	1	42	106	242	515	728	830
	2	38	109	301	525	706	829
	3	117	226	546	781	897	945
	4	45	114	314	525	701	836
	5	114	250	581	781	904	923
	6	50	134	338	585	694	864
	W	0,735	0,781	0,842	0,75	0,73	0,825
	α	0,014	0,04	0,136	0,02	0,013	0,0976
4,5	1	148	322	683	859	936	963
	2	70	196	470	724	837	864
	3	43	165	507	795	925	993
	4	67	204	542	755	857	888
	5	57	176	554	745	857	917
	6	86	209	554	750	874	926
	W	0,846	0,772	0,878	0,862	0,876	0,252
	α	0,146	0,032	0,263	0,195	0,252	0,946
6,8	1	77	216	568	702	808	902
	2	91	239	600	788	907	959
	3	34	104	317	521	685	747
	4	86	217	565	771	867	913
	5	32	99	326	524	670	713
	6	69	188	572	834	956	983
	W	0,851	0,834	0,722	0,85	0,916	0,865
	α	0,163	0,116	0,011	0,158	0,476	0,207

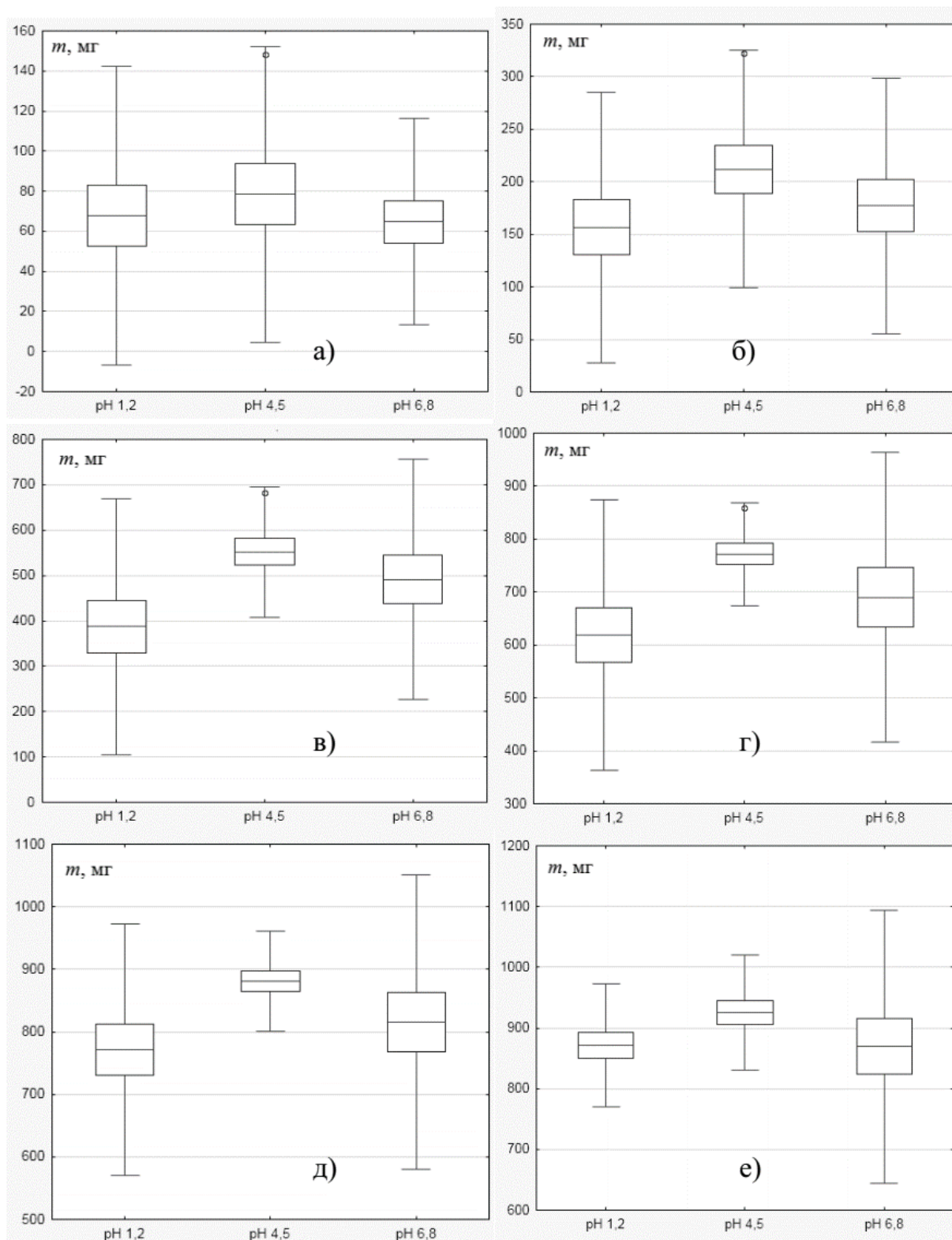


Рис. 3.2. Діаграми розсіювання «Ящик з вусами» вибірок кількості КЕТМГ, що вивільнилися з таблеток протягом 1 год (а), 2 год (б), 5 год (в), 8 год (г), 11 год (д), 14 год (е)

На рис. 3.2 середня лінія «ящика» є вибіркоvim середнім, відстань від верхній або нижній стінок «ящика» до середини дорівнює стандартній похибці, а відстань між середньою лінією і верхньою або нижньою границею дорівнює подвоєному вибірковому середньому квадратичному відхиленню.

З рис. 3.2 випливає наступне:

а) розкид, що характеризується стандартною похибкою, дійсно, є великим. Це приводить до того, що значна кількість вибірок табл. 3.5 не підпорядковується нормальному розподілу за критерієм Шапіро-Уїлка: в розрахунковий рівень значущості в 30 % випадків менше за 0,05 (виділені жирним шрифтом);

б) 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.

Всього можливо 4 комбінації розташування кількості вивільненого АФІ в залежності від рН (рис. 3.3). Будемо вважати появу цих комбінацій незалежними, з однаковими ймовірностями $p = 0,25$.

У відповідності до [157], ймовірність появи комбінації $m_{1,2} < m_{4,5} > m_{6,8}$ (а) на рис. 3.3,) у 6 незалежних серіях складає:

$$P=p^6=(0,25)^6=7,32\cdot 10^{-4}$$

Ця ймовірність є занадто малою, щоб розглядати появу ситуації, що зображена на рис. 3.2, як випадкову. Вона скоріше свідчить про залежність вивільнення від величини рН, але внаслідок значних експериментальних похибок цей вплив рН нівелюється.

Причиною підвищеної похибки може бути те, що на відміну від ІСДН, що був розглянутий у 3.1, чистий КЕТМГ швидко і легко розчиняється у воді та водних розчинах з рН 1,2; 4,5 і 6,8. Тому, внаслідок випадкових дефектів, що можуть виникати при виготовленні матричних таблеток, можуть виникати зони підвищеного вивільнення.

Ці обставини змушують розробляти для математичного моделювання вивільнення інші підходи, ніж ті, що були використані в 3.1.

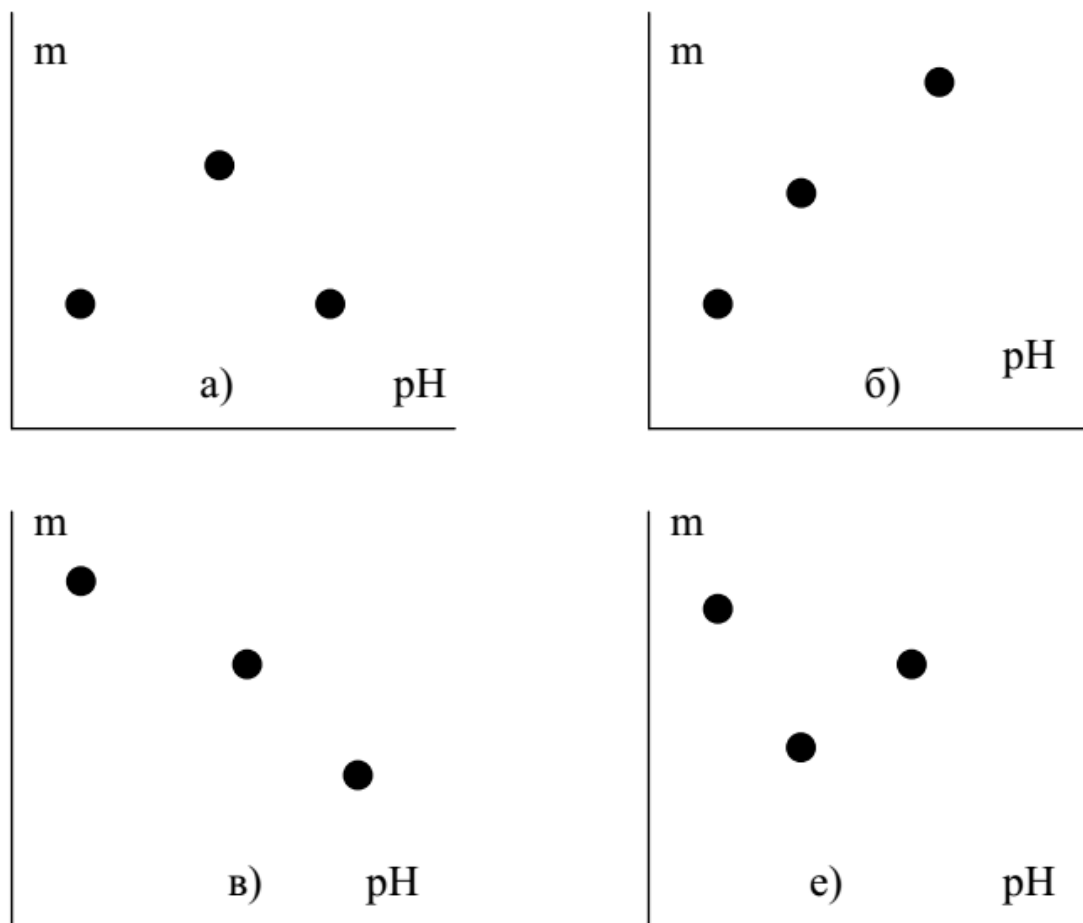


Рис. 3.3. Можливе відносне розташування кількості вивільненого КЕТМГ (m) в залежності від pH: а) $m_{1,2} < m_{4,2} > m_{6,8}$; б) $m_{1,2} < m_{4,2} < m_{6,8}$; в) $m_{1,2} > m_{4,2} > m_{6,8}$; г) $m_{1,2} > m_{4,2} < m_{6,8}$

3.2.3. Опис моделі

При розробці моделі до уваги були узяті наступні міркування, що пов'язані з особливостями експериментів з визначення вивільнення:

- вичерпний час розчинення, максимальне значення якого (14 годин) відповідає середньому часу перебування таблетки в шлунково-кишковому тракті;

- проведення вимірювань серіями. В установку поміщають 5-7 пронумерованих склянок з пробами при одному і тому ж значенні рН середовища. Далі через фіксовані проміжки часу проводять відбір проб з кожної склянки і виконують аналіз [113]. Внаслідок такої техніки експерименту для кожної склянки з пробною отримують свій набір значень в кожній точці часу, як це представлено в табл. 3.5.

Зазвичай подальша обробка зводиться до усереднення даних по кожній часовій точці. Однак дані можна розглянути з іншої точки зору. Профіль вивільнення для кожного зразка можна розглядати як результат реалізації деякого стохастичного динамічного процесу, що описується часовим рядом. Для того щоб не прив'язуватися до фізичної моделі вивільнення, яка є невідомою, пропонується використовувати інтерполяцію даних. Найбільш підходящою може бути комп'ютерна інтерполяція за допомогою лінійних або кубічних сплайнів [158]. Для лінійного сплайна сусідні точки сполучають відрізками прямих і графічно кожен профіль являє собою ламану.

Для кубічного сплайну залежність y від x між сусідніми точками $[x_i, x_{i+1}]$ описують поліномом третього ступеня [159]:

$$S_i(x) = a_i + b_i \cdot (x - x_i) + c_i \cdot (x - x_i)^2 + d_i \cdot (x - x_i)^3 \quad (3.6)$$

де $x \in [x_i, x_{i+1}]$.

У вузлових точках $x_0, x_1, \dots, x_n$ виконується умова інтерполяції:

$$S(x_i) = y_i \quad (i = 0, 1, \dots, n). \quad (3.7)$$

Додатково накладають умови «гладкого зшивання»: рівності в вузлових точках для сусідніх ділянок праворуч і ліворуч, а також для першої і другої похідної [158]. В результаті виходить гладка функція, що проходить через всі вузлові точки. Значення в проміжних точках можна наближено розрахувати за рівнянням лінійного або кубічного сплайна, які знаходяться в пам'яті комп'ютера.

Для врахування стохастичного (випадкового) характеру профілів можна використовувати бутстреп-метод [160]. Сутність цього методу полягає

в генерації з вихідної вибірки нової вибірки великого розміру і дослідженні її статистичних характеристик. Для отримання поточного елемента «великої» вибірки використовують процедуру вилучення з базової вибірки з поверненням. Методом Монте-Карло [161] генерують випадковий номер елемента базової вибірки і значення цього елемента привласнюють поточному елементу «великої» вибірки («розмноження вибірок» або ресамплінг). На основі великої вибірки можна чисельно побудувати наближену функцію розподілу, довірчі інтервали та інші статистичні характеристики [160]. Бутстреп-метод дозволяє просто і швидко оцінювати статистичні характеристики (довірчі інтервали, дисперсію, кореляцію і так далі) для складних моделей, не спираючись на апріорні припущення про характер розподілу [160]. В останні роки цей метод використовується в медичній статистиці, наприклад, при встановленні біоеквівалентності лікарських препаратів на основі клінічних та доклінічних досліджень [162-164].

3.2.4. Алгоритм моделі вивільнення

Для бутстреп-моделювання профілю (точніше, псевдопрофілю) вивільнення *in vitro* використовували наступний алгоритм:

а) з набору експериментальних даних (табл. 3.1), при заданому значенні рН випадковим чином витягували з поверненням 6 значень маси АФІ в розчині, що відповідають послідовним тимчасовим точкам;

б) отриману псевдовибірку значень профілю інтерполювали лінійним або кубічним сплайном.

Для отримання псевдопрофіля вивільнення в ШКТ використовували наступний алгоритм:

а) при рН 1,2, що імітує вивільнення в шлунку:

- генерували псевдопрофіль розчинення і його сплайн-інтерполяцію;

- по сплайну визначали масу препарату, що вивільнився через 2 години після початку (m_1 , мг);

- по сплайну генерували 10-20 проміжних значень вивільнення і поміщали в масив, що містить значення профілю (часу і вивільненої маси) в ШКТ;

б) при рН 4,5, що імітує вивільнення в 12-палої кишки:

- генерували псевдопрофіль розчинення і його сплайн-інтерполяцію;
- по сплайну розраховували час t_1 , за який вивільнено m_1 мг АФІ. Цю величину приймали за точку відліку часу початку вивільнення в 12-палої кишки;

- по сплайну розраховували масу m_2 АФІ, вивільнену через 2 години від точки початку відліку (часу перебування в 12-палої кишки);

- по сплайну генерували серію з 10-20 проміжних значень маси, вивільнених протягом 2 годин. Отримані значення часу і маси додавали в масив значень профілю в ШКТ;

в) при рН 6,8, що імітує вивільнення в тонкому кишечнику:

- генерували псевдопрофіль розчинення і його сплайн-інтерполяцію;
- по сплайну розраховували час t_2 , за яке вивільнено m_2 мг АФІ. Цю величину приймали за точку відліку часу початку вивільнення в тонкому кишечнику;

- по сплайну розраховували масу m_3 АФІ, вивільнену через 10 годин від точки початку відліку (часу перебування тонкому кишечнику);

- по сплайну генерували серію з 100 проміжних значень маси, вивільнити протягом 10 годин. Отримані значення часу і маси додавали в масив значень профілю в ШКТ.

На останній ділянці може вийти так, що час вивільнення m_2 мг АФІ перевищує 4 години. Тоді для знаходження кінцевої маси АФІ що вивільнився доведеться використовувати час, що перевищує використання в експериментах (14 год). В цьому випадку проводили екстраполяцію на цей час за останнім ділянці.

В результаті розрахунків за алгоритмом отримали масу АФІ що вивільнився в ШКТ і модель одиничного профілю вивільнення.

Для отримання бутстреп-розподілу:

- повторювали комп'ютерні експерименти за наведеним вище алгоритмом 100-10000 разів;
- генерували масиви значень вивільнених мас m_1 , m_2 , m_3 в кожному випробуванні;
- впорядковували ці масиви по зростанню;
- кожному впорядкованому значенню приписували ймовірність $1/n$ (де n – число випробувань);
- за отриманими значеннями будували накопичені ймовірності і емпіричні функції бутстреп-розподілу.

Розглянутий алгоритм був реалізований програмно в середовищі пакета прикладної математики «Scilab», непропрієтарного аналога «Matlab», відкрито розповсюджуваного через Інтернет. Цей пакет містить вбудовані функції, що дозволяють працювати з лінійними і кубічними сплайнами.

3.2.5. Моделювання вивільнення 2-(2-карбоксилатоетил)-1,1,1-триметилгідразинію

Описаний алгоритм був реалізований на основі даних табл. 3.5 для моделювання вивільнення КЕТМГ з таблеток, що містять 1000 мг АФІ. На рис. 3.4, 3.5 наведені результати моделювання 100 псевдопрофілів вивільнення АФІ в організмі, генерованих за допомогою лінійних і кубічних сплайнів. Як впливає з рис. 3.4, 3.5, в обох випадках якісна картина дуже близька. Особливостями інтерполяції кубічними сплайнами є поява негативних значень на початковій ділянці (рис. 3.5). Це є своєрідною «платою за гладкість» сплайнів. У разі лінійних сплайнів цього не спостерігається, але в вузлових точках є злами.

Для виявлення кількості випробувань n провели моделювання та побудова функції розподілу при $n = 100$, 1000 і 10000. Як впливає з рис. 3.6, 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 АФІ, який вивільнився в ШКТ через 2, 4 і 14 години. Як випливає з рис. 3.7, функції розподілу через 2 години і через 14 годин практично не залежать від способу інтерполяції.

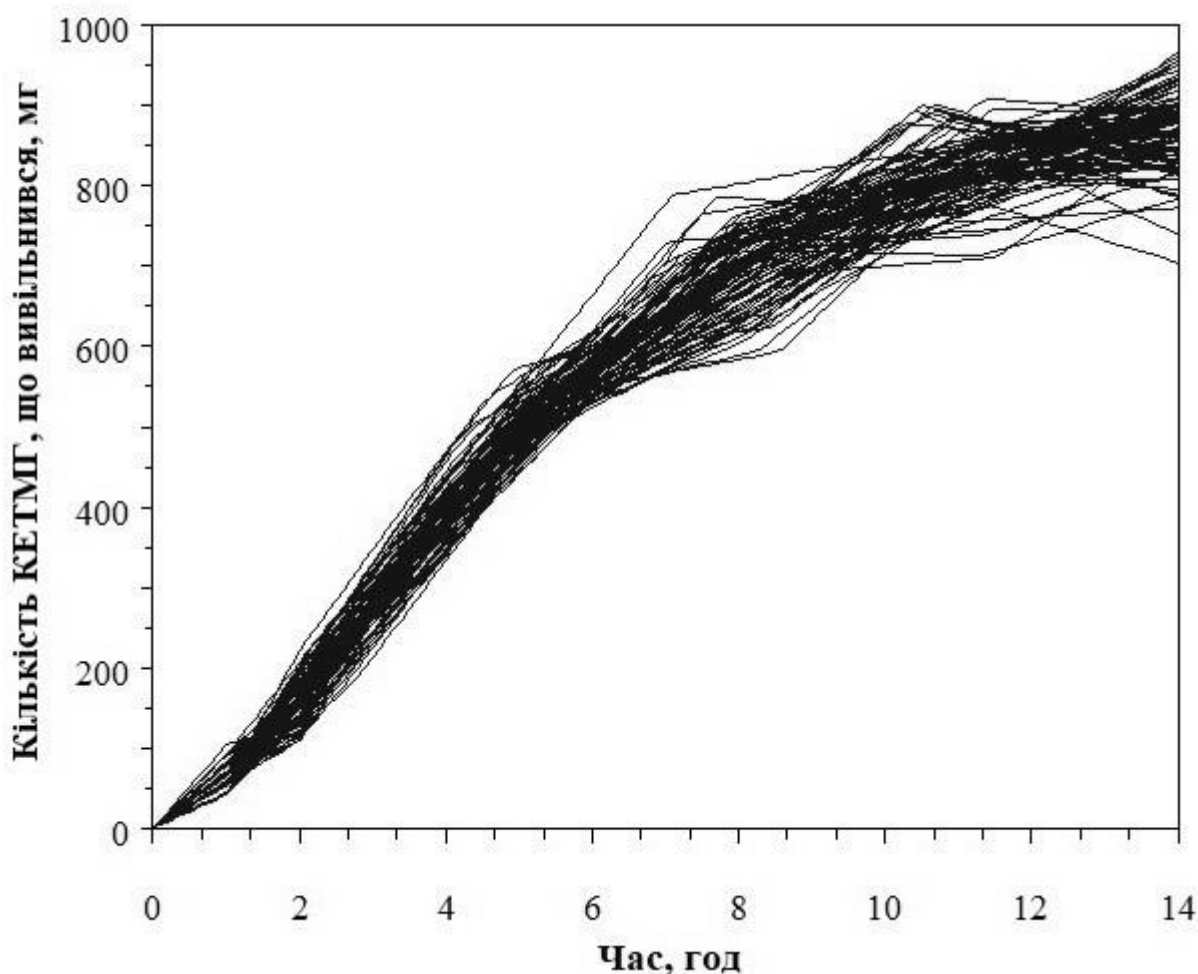


Рис. 3.4. Бутстреп-моделювання 100 профілів вивільнення КЕТМГ в ШКТ при використанні лінійних сплайнів

Вибір способу інтерполяції впливає на середні значення маси АФІ, що вивільнився. Як випливає з даних табл. 3.6, при 2 і 14 годинах середні значення вивільненої маси для лінійних і кубічних сплайнів практично однакові. На 4 годині середні значення помітно відрізняються не тільки при невисокому числі випробувань, але також при $n = 1000$ і 10000 .

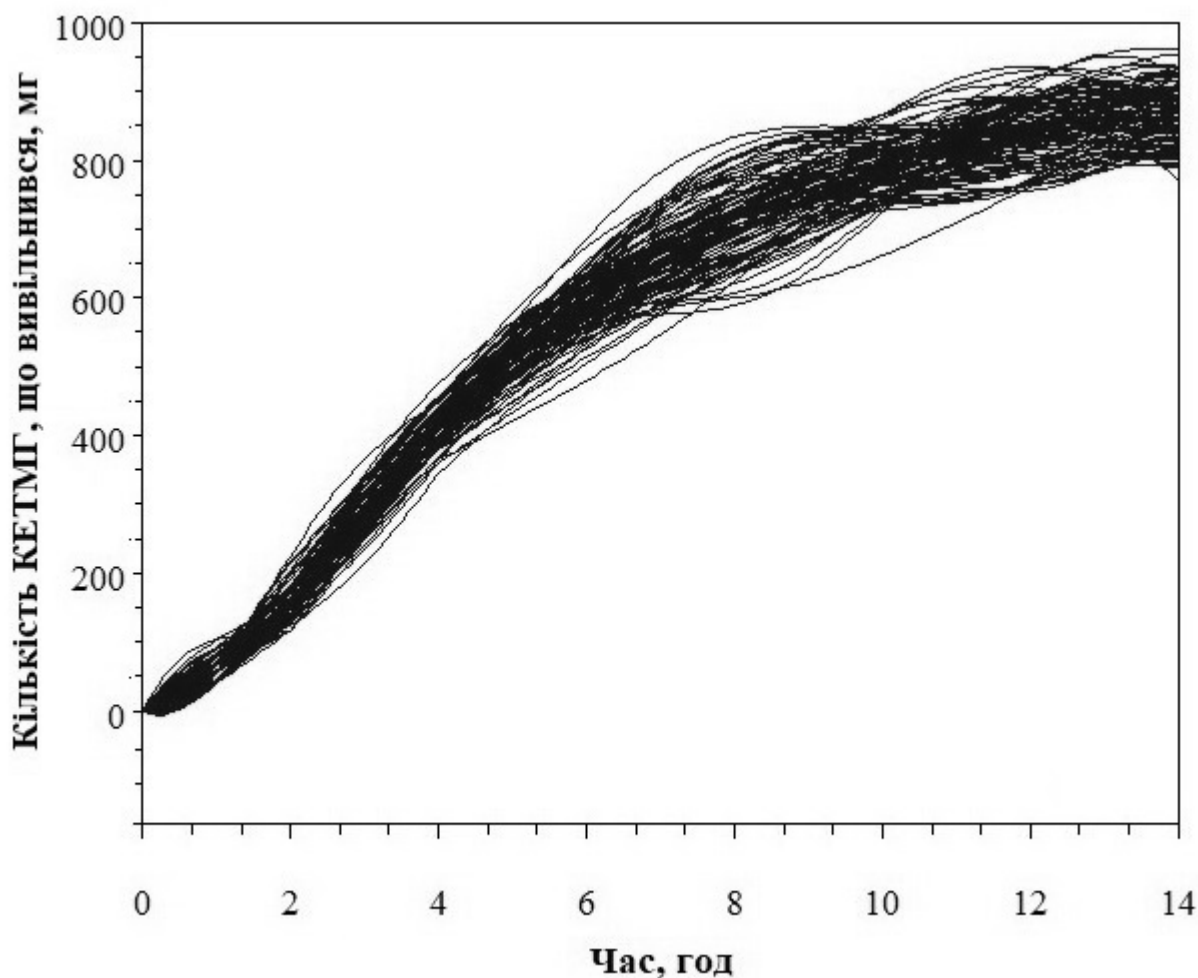


Рис. 3.5. Бутстреп-модельовання 100 профілів вивільнення КЕТМГ в ШКТ при використанні кубічних сплайнів

Отримані результати свідчать, що бутстреп-модельовання на початковій і кінцевій ділянках часу дає характеристики, які не залежать від методу інтерполяції. У середній області (вивільнення в тонкому кишечнику) результати модельовання залежать від методу інтерполяції.

Розглянутий метод можна використовувати для побудови довірчого інтервалу прогнозованого значення вивільнення в організмі за повний час знаходження в ШКТ. Для побудови 95%-вого довірчого інтервалу на кривій функції розподілу потрібно виділити точки, що відповідають значенням $F = 0,025$ і $F = 0,975$, які є оцінками нижньої і верхньої меж 95%-вого довірчого інтервалу. За результатами модельовання довірчий інтервал для $n = 1000$ становить (784; 946) мг, для $n = 10000$ становить (788, 946) мг.

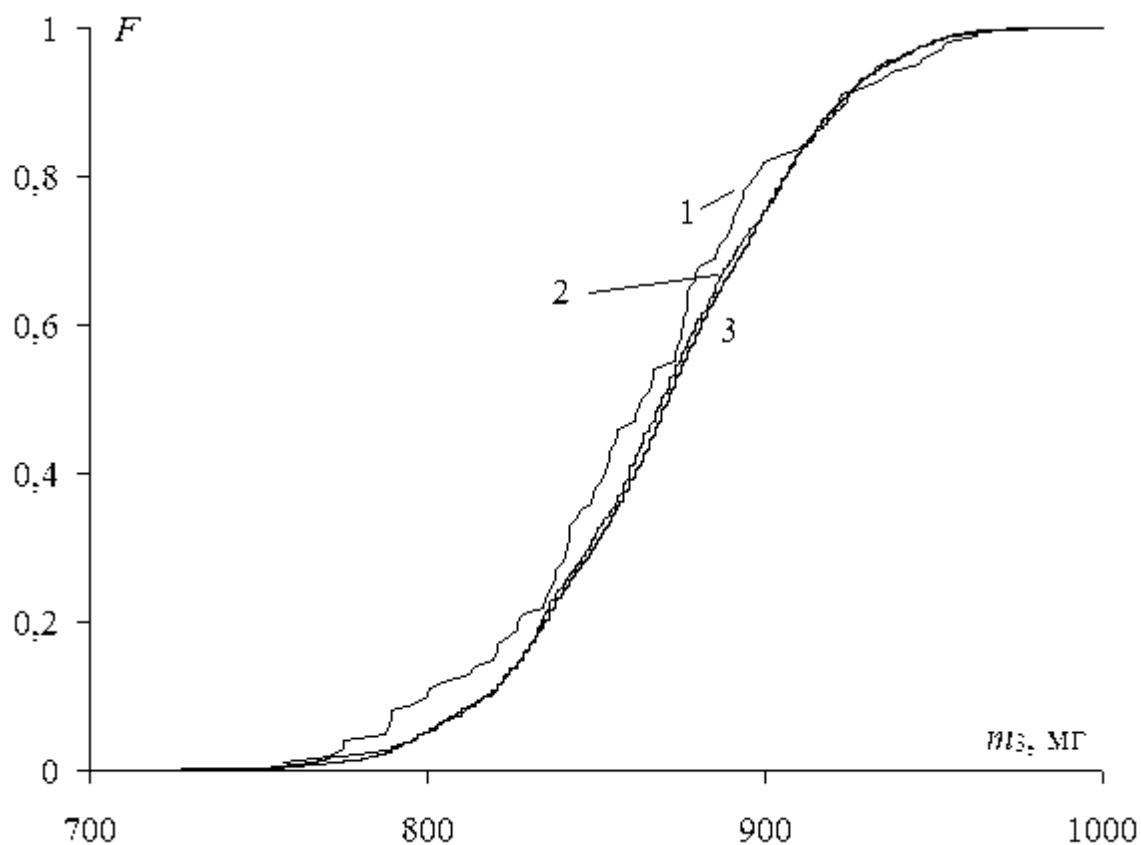


Рис. 3.6. Функція розподілу кількості КЕТМГ, що вивільнився в ШКТ за 14 годин. Кількість випробувань: 1 - 100, 2 - 1000, 3 - 10000

Таблиця 3.6

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 год	Через 4 год	Через 14 год
100	Лінійн.	153	389	865
	Кубіч.	157	413	864
1000	Лінійн.	157	393	872
	Кубіч.	156	411	869
10000	Лінійн.	156	393	872
	Кубіч.	156	411	870

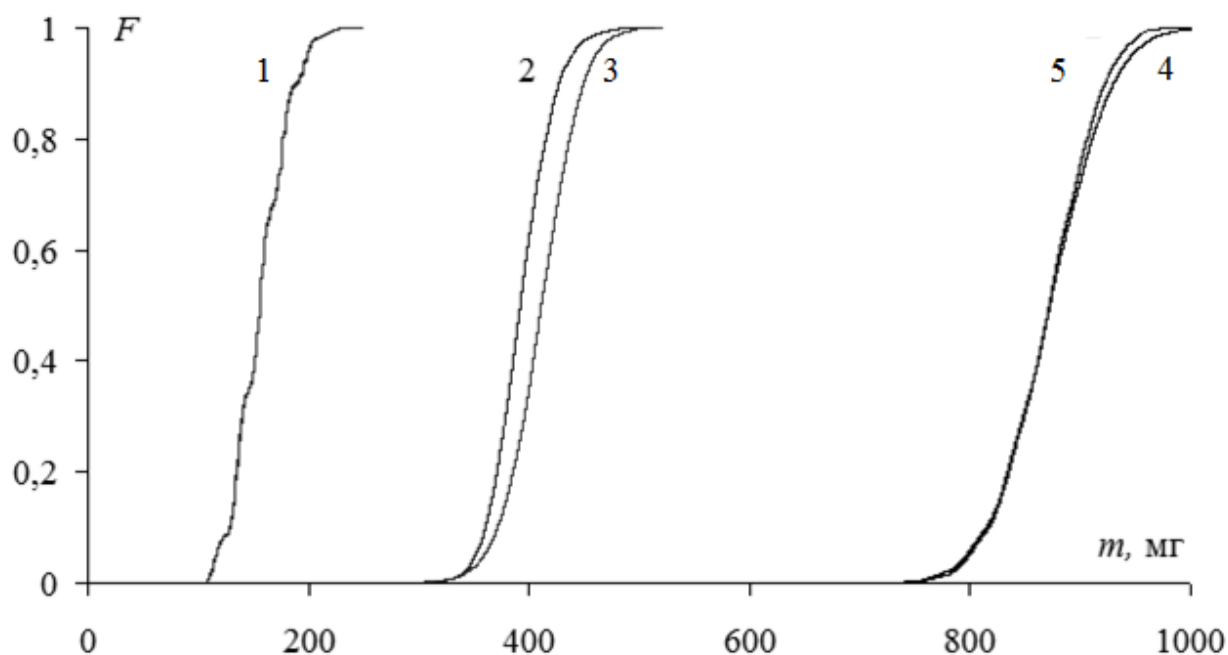


Рис. 3.7. Функція розподілу маси КЕТМГ, який вивільнився в ШКТ. Інтерполяція: 1 - через 2 години, лінійний і кубічний сплайн; 2 - через 4 години, лінійний сплайн; 3 - через 4 години, кубічний сплайн; 4 - через 14 годин, лінійний сплайн (1); 5 - через 14 годин, кубічний сплайн (2)

Розглянутий підхід може бути використаний також до моделювання за середнім значенням вивільнення за даними табл. 3.5.

Для цього слід побудувати серію сплайнів для середніх значень вивільнення в залежності від часу при різних рН. Після цього, використовуючи алгоритм, описаний в 3.2.4 і усереднені дані, отримати середню криву вивільнення АФІ *in vitro* (рис. 3.8).

З кривої на рис. 3.8, в контрольних точках вивільнення становитиме: через 2 години 157 мг, через 4 години 410 мг, через 14 ч 869 мг. Це близько до величин, отриманим шляхом бутстреп-моделювання при використанні сплайн-інтерполяції (табл. 3.6). Отримана середня крива (рис. 3.8) є цінним доповненням до бутстреп-моделі. За допомогою цієї кривої можна розрахувати значення вивільнення АФІ в ШКТ в будь-якій точці інтервалу від 0 до 14 годин.

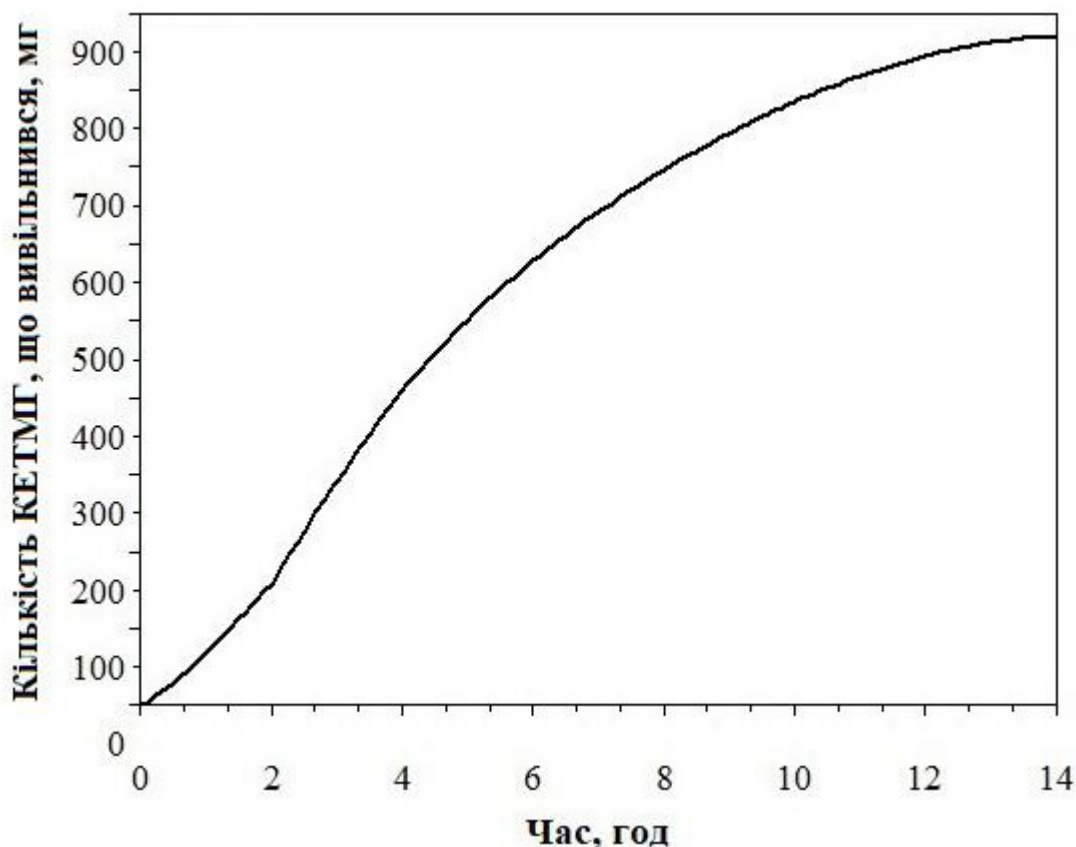


Рис. 3.8. Середня крива вивільнення КЕТМГ в ШКТ

В свою чергу бутстреп-модель дозволяє оцінити розкид вивільнення щодо середньої кривої і отримати оцінку довірчого інтервалу, особливо в кінці процесу.

Відмітимо, що 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. Тобто його можна використовувати у найбільш несприятливих випадках даних з вивільнення. Даний метод можна використовувати не тільки на стадії розробки ЛЗ, але й на стадії реєстрації продукції. Недоліком його є відносно 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 ЛЗ «Трізіпін Лонг» – генерічного

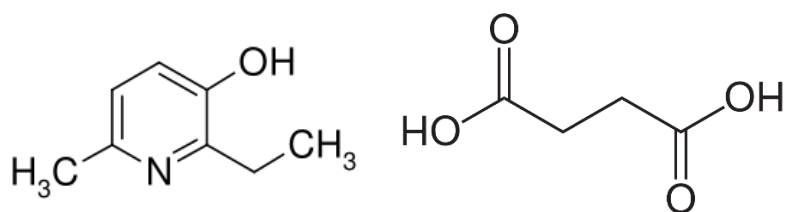
аналогу препарату «Мельдоній» пролонгованої дії. У теперішній час цей ЛЗ виробляється у ТОВ НВФ «Мікрохім» і поступає в аптекарську мережу.

3.3. Розробка матричних таблеток 2-етил-6-метил-3-гідроксипірідину сукцинату пролонгованої дії

3.3.1. Постановка задачі

ЕМГПС (3.III) – один з важливіших серцево-судинних та нервових препаратів, що входить у групу антиоксидантних засобів.

При прийомі традиційних форм (таблеток) початок дії починається через 15-40 хв, максимальний ефект настає через 2-2,5 год, а загальна тривалість дії не перевищує 6 год [165]. Ці форми сприяють використанню для швидкого підвищення резистентності організму до дії різних факторів (шок, гіпоксія та ішемія, порушення мозкового кровообігу, інтоксикація алкоголем та антипсихотичними засобами – нейролептиками), але в меншій мірі придатні для профілактики покращення метаболізму і кровопостачання головного мозку, зменшенню агрегації тромбоцитів, де необхідно поступове уведення препарату протягом тривалого часу, до 12-14 годин. Задача складається у підборі складу композиційних таблеток, що забезпечують пролонговане вивільнення АФІ протягом 14 годин.



(3.III)

3.3.2. Вибір полімерної матриці

На першому етапі провели порівняльні дослідження кінетики вивільнення АФІ з таблеток, отриманих з використанням полімерів ГПМЦ марок К6М, К15М, К100М і К200М, що мають середню в'язкість 6, 15, 100 та 200 Па·с відповідно.

Оскільки найбільший час перебування таблеток доводиться завжди на тонкий кишечник, дослідження проводили при рН 6,8, що імітує середу цього розділу ШКТ.

Спочатку перевірили статистичну гіпотезу про те, чи можна прийняти для кожної тимчасової вибірки з 6 паралельних спостережень нормальний розподіл відгуку – ступеня вивільнення АФІ. Для перевірки використовували критерій Шапіро-Уїлка, як у дослідженнях, описаних в 3.1. та 3.2. В результаті проведення розрахунків було встановлено, що розрахункове значення критерію Шапіро-Уїлка у всіх випадках було більше критичного (0,788 для $n = 6$ [141]). Це дозволяє прийняти гіпотезу про нормальний розподіл вибірок і далі використовувати апарат параметричного статистичного аналізу, пов'язаний з цим розподілом.

Для виявлення впливу природи полімеру використовували одномірний факторний аналіз. Фактором, що перевірявся, був тип полімеру, а відгуком – результати паралельних визначень ступеня вивільнення протягом 1-14 годин. Розрахунки проводили в середовищі MS Excel, використовуючи надбудову «Аналіз даних». Для всіх значень часу вплив фактору «Природа полімеру» виявився значимим: розрахункові значення критерію Фішера – відносини між груповою і внутрішньогруповою дисперсіями у всіх випадках виявилися значно більше табличного значення критерію для рівня значущості 0,05 (3,10) (табл. 3.7). Разом з тим вплив природи полімеру на КВ препарату виявляється досить слабким: максимальна відносна різниця між середніми значеннями для кожного полімеру не перевищує 15 %. Тому, в першому наближенні, можна вважати, що в'язкість ГПМЦ не впливає на КВ. У подальших експериментах використовували ГПМЦ марки K15M.

3.3.3. Вплив рН середовища на кінетику вивільнення

Для виявлення впливу рН на КВ проведена серія експериментальних досліджень в буферних розчинах при рН 1,2; 4,5 і 6,8. Результати наведені в табл. 3.8-3.10.

Таблиця 3.7

Кінетика вивільнення ЕМГПС (у відсотках від вмісту в таблетках) в залежності від природи полімерного сполучного - марки ГПМЦ та розрахункові значення критерію Фішера для факторного аналізу

t , год	Марка ГПМЦ	Результати паралельних вимірювань						F
		1	2	3	4	5	6	
1	K-15	18,25	18,77	18,5	18,57	18,42	18,53	277,6
	K-200	16,75	16,68	16,52	16,78	16,81	17,00	
	K-100	19,02	18,78	18,82	18,50	18,75	18,67	
	K-6	19,53	19,50	19,41	19,78	19,57	19,23	
3	K-15	39,25	40,28	40,04	39,65	40,23	39,73	249,1
	K-200	37,20	37,38	36,47	36,92	36,84	37,43	
	K-100	38,81	38,28	38,20	37,81	38,58	38,76	
	K-6	42,80	43,13	43,33	43,39	42,71	42,28	
5	K-15	55,59	50,54	52,13	55,25	53,49	52,37	23,8
	K-200	49,15	50,43	51,41	49,38	50,95	48,97	
	K-100	50,24	50,34	51,85	51,44	50,11	51,42	
	K-6	55,94	55,68	55,14	53,99	56,02	56,38	

Продовження таблиці 3.7

<i>t</i> , год	Марка ГПМЦ	Результати паралельних вимірювань						<i>F</i>
		1	2	3	4	5	6	
8	K-15	68,67	67,03	67,09	67,36	67,71	67,18	187,5
	K-200	62,77	63,35	64,24	62,85	63,02	62,71	
	K-100	65,76	65,91	66,08	67,37	65,82	66,43	
	K-6	71,13	71,03	71,69	70,97	71,32	72,70	
10	K-15	76,99	72,65	72,81	74,48	73,37	73,23	29,1
	K-200	69,89	70,43	73,91	70,3	71,5	69,74	
	K-100	72,19	72,76	72,99	74,45	72,35	72,90	
	K-6	77,62	77,17	77,77	77,00	78,94	80,60	
12	K-15	83,64	80,14	81,46	80,55	81,44	80,28	48,9
	K-200	80,88	80,86	83,05	79,71	79,98	79,57	
	K-100	77,70	77,84	78,10	81,10	78,98	78,96	
	K-6	85,89	87,16	87,14	85,74	86,18	87,49	
14	K-15	88,65	86,59	87,91	86,9	87,78	88,33	79,5
	K-200	87,03	86,90	87,76	87,44	86,03	85,72	
	K-100	85,72	87,44	86,03	87,76	87,03	86,90	
	K-6	93,62	93,18	93,04	91,78	92,11	93,96	

Таблиця 3.8

Кінетика вивільнення ЕМГПС (у % від вмісту) з матричних таблеток при рН 1,2; $\bar{x}$ – середнє значення, S^2 – дисперсія

рН	t, год	Результати паралельних вимірювань						$\bar{x}$	S^2
		1	2	3	4	5	6		
1,2	1	19,2	22,0	20,3	20,5	21,1	21,8	20,8	1,060
	3	41,8	47,2	45,3	44,6	44,7	46,9	45,1	3,768
	5	57,4	60,9	59,5	59,1	59,5	60,8	59,6	1,649
	8	76,6	84,5	77,9	79,4	77,2	77,6	78,8	8,550
	10	85,5	89,7	87,2	86,1	88,0	85,6	87,0	2,712
	12	91,6	99,7	97,7	98,7	94,9	94,2	96,1	9,502
	14	95,0	99,6	96,1	97,8	96,2	98,7	97,2	3,120

Таблиця 3.9

Кінетика вивільнення ЕМГПС (у % від вмісту) з матричних таблеток при рН 4,5; $\bar{x}$ – середнє значення, S^2 – дисперсія

рН	t, год	Результати паралельних вимірювань						$\bar{x}$	S^2
		1	2	3	4	5	6		
4,5	1	15,5	18,0	17,4	15,9	17,6	17,0	16,9	0,979
	3	36,1	39,8	39,5	39,4	36,9	39,3	38,5	2,434
	5	46,7	52,9	50,0	52,2	47,6	51,2	50,1	6,269
	8	64,8	70,5	66,0	65,1	67,0	66,0	66,6	4,271
	10	70,8	77,4	74,8	76,9	75,4	74,1	74,9	5,686
	12	75,4	81,9	79,7	80,0	78,2	77,8	78,8	4,892
	14	82,2	88,2	87,9	85,8	85,0	84,2	85,5	5,093

Таблиця 3.10

Кінетика вивільнення ЕМГПС (у % від вмісту) з матричних таблеток при рН 6,8; $\bar{x}$ – середнє значення, S^2 – дисперсія

рН	t, год	Результати паралельних вимірювань						$\bar{x}$	S^2
		1	2	3	4	5	6		
6,8	1	18,3	18,8	18,5	18,6	18,4	18,5	18,5	0,029
	3	39,3	40,3	40,0	39,7	40,2	39,7	39,9	0,156
	5	55,6	50,5	52,1	55,3	53,5	52,4	53,2	3,781
	8	68,7	67,0	67,1	67,4	67,7	67,2	67,5	0,385
	10	77,0	72,7	72,8	74,5	73,4	73,2	73,9	2,672
	12	83,6	80,1	81,5	80,6	81,4	80,3	81,3	1,691
	14	88,7	86,6	87,9	86,9	87,8	88,3	87,7	0,644

Дослідження даних табл. 3.8-3.10 за допомогою критерію Шапіро-Уїлка показало, що для всіх вибірок при однакових значеннях часу, крім одного, розрахункове значення критерію W виявляється більшим критичного (0,788) [141]. Це свідчить, що дані можна описати в рамках нормального (Гаусівського) розподілу. Це дозволило використовувати факторний аналіз для вирішення питання про вплив величини рН на середні значення вивільнення в кожен момент часу. Як впливає з даних, наведених в таблиці 3.11 при $\alpha = 0,05$ розрахункові значення F -критерію Фішера (відношення групової до внутрішньогрупової дисперсії) у всіх точках часу значно перевищують критичне табличне значення $F_{\text{табл}} = 3,68$.

Ці результати свідчать, що вплив рН на швидкість вивільнення є істотним і має бути враховано в моделі *in vitro*.

Як впливає з табл. 3.8-3.10, істотно більш висока швидкість вивільнення спостерігається при рН 1,2, а криві розчинення при рН 4,5 і 6,8 практично збігаються. Це може свідчити, що КВ пов'язана з ефектами протонування. Піридиновий атом азоту субстанції ($pK_b \sim 9$) є слабоосновним і буде повністю протонуваним тільки в сильноокислому середовищі (рН 1,2). У слабокислому (рН 4,5) і нейтральному (рН 6,8) середовищах протонування практично не відбувається, і вивільняється тільки непротонувана форма.

Таблиця 3.11

Розрахункові значення F -критерію Фішера при $\alpha = 0,05$

t , год	1	3	5	8	10	12	14
$F_{\text{розр}}$	34,0	34,3	35,7	63,7	86,5	98,3	78,7

З огляду на те, що дані можливо описати за допомогою нормального розподілу, проведена перевірка однорідності дисперсій по кожній серії спостережень за критерієм Кохрена (стосовно максимальної дисперсії n нормально розподілених вибірок однакового обсягу m до суми дисперсій вибірок) [141, 144]:

$$G_{розр} = \frac{S_{\max}^2}{\sum_{i=1}^n S_i^2} \quad (3.8)$$

де G – критерій Кохрена; $S_{\max}^2$ – максимальне значення серед вибірових дисперсій; S_i^2 – значення серед вибірових дисперсій.

Якщо виконується нерівність: $G_{розр} < G_{кр}(\alpha, m-1, n)$ – немає підстав відкинути нульову гіпотезу про однорідність дисперсій на рівні значущості α .

Для даних табл. 3.8-3.10 виконується умова:

$$\begin{aligned} G_{розр} &= 0,137 \\ G_{\text{табл}}(0,05; 5; 21) &= 0,342 \\ G_{розр} &< G_{\text{табл}}(\alpha; m-1; n) \end{aligned} \quad (3.9)$$

У відповідності з [144] це означає, що дисперсії всіх вибірок можна вважати однаковими. Перерахунок даних табл. 4.5 для об'єднаної вибірки дає усереднену дисперсію $\bar{S}^2 = 3,302$ і СКВ: $\bar{S} = \sqrt{3,302} = 1,82$.

3.3.4. Моделювання вивільнення 2-етил-6-метил-3-гідроксипірідина сукцинату в шлунково-кишковому тракті

Оскільки вивільнення ЕМГПС є рН-залежним, кінетичні криві при постійних значеннях рН не відображають повною мірою вивільнення препарату в організмі. Тому була розроблена і досліджена чисельна модель вивільнення ЕМГПС в ШКТ на основі даних *in vitro*, яка відображала б вплив рН середовища на вивільнення. При розробці моделі використовували підхід, аналогічний викладеному в розділі 3.2 з огляду на те, що вивільнення при всіх значеннях часу підпорядковується нормальному закону з однаковою дисперсією. Наявність останнього дозволяє суттєво спростити обчислювальний процес.

Моделювання проводили методом Монте-Карло (статистичних випробувань) за таким алгоритмом:

1. Вихідні дані – масиви середніх значень вивільнення для кожного значення часу при рН 1,2; 4,5; 6,8, тобто, усереднених кривих вивільнення *in vitro* для кожного значення рН. Ці значення інтерпольованого кубічними сплайнами.

2. Встановлювали кордони зміни часу перебування ЛЗ в різних ділянках ШКТ: шлунок – 1-2 години, сумарне перебування в ШКТ – 14 годин. Час перебування в шлунку ($t_{ш}$) і 12-палому кишечнику ($t_{днк}$) генерували, як випадкові величини, рівномірно розподілені між наведеними межами.

3. Для моделювання окремого профілю вивільнення генерували серію значень часу (0-14 год з кроком 0,5). Для кожного значення часу t_i проводили такі обчислення:

а) при $t_i < t_{ш}$ розраховували по сплайну для рН 1,2 ступінь вивільнення x_i ;

б) при $t_{ш} + t_{днк} > t_i > t_{ш}$ розраховували по сплайну для рН 1,2 кінцеву ступінь вивільнення в шлунку: $x_{ш} = x(t_{ш})$. Далі по сплайну для рН 4,5 знаходимо значення часу ($t_{днк}^0$), при якому ступінь вивільнення складає $x_{ш}$. Виходячи з цього значення розраховували поправку за часом для розрахунку вивільнення в тонкому кишечнику з урахуванням вивільнення в шлунку:

$$\Delta t_{днк} = t_{ш}^0 - t \quad (3.10)$$

Далі при виконанні умови б) розраховували значення ступеня вивільнення x_i по сплайну для рН 4,5 для значення часу $t_i + \Delta t_1$;

в) при $t_i > t_{ш} + t_{днк}$ розраховували по сплайну для рН 4,5 кінцеву ступінь вивільнення в тонкому кишечнику: $x_{днк} = x(t_{днк} + \Delta t_1)$. Далі по сплайну для рН 6,8 знаходимо значення часу ($t_{днк}^0$), при якому ступінь вивільнення складає $x_{днк}$. Виходячи з цього значення розраховували поправку за часом для розрахунку вивільнення в тонкому кишечнику з урахуванням вивільнення в шлунку і тонкому кишечнику:

$$\Delta t_2 = t_{днк}^0 - t_{днк} - t_{ш} \quad (3.11)$$

Далі розраховували значення ступеня вивільнення x_i по сплайну для рН 6,8 для значення часу $t_i + \Delta t_2$, аж до останнього значення часу;

г) після отримання всього масиву значень x_i до них (крім $x_1 = 0$) додали поправку, що є нормально розподіленою випадковою величиною із середнім значенням, рівним 0 і стандартним відхиленням, рівним заданому значенню (1,8).

Розглянутий алгоритм реалізований в середовищі пакета прикладної математики Scilab⁴. Генерацію профілів проводили 100-1000 разів. Поєднуючи сусідні точки прямими, отримали графічний образ граничних значень вивільнення в ШКТ (рис. 3.9).

Для більш точної об'єктивної оцінки розподілу ступеня вивільнення були отримані емпіричні функції розподілу в кожній часовій точці і досліджений їх характер. Методом номограмм було перевірено, чи можна розподіл даних вважати нормальним. Для цього кожен набір з $n = 100$ значень ступеня вивільнення впорядковували по зростанню. Для набору розраховували середнє значення ($\bar{x}$) і середньоквадратичне відхилення (σ). Кожному значенню x_i приписували ймовірність $(i-0,5)/n$. Для кожного значення x_i розраховували нормоване значення:

$$y_{i\text{розр}} = \frac{x_i - \bar{x}}{\sigma} \quad (3.12)$$

Для кожного значення ймовірності розраховували значення зворотної функції стандартного нормального розподілу $y_{теор}$ за допомогою функції Excel НОРМ.СТ.ОБР().

Як впливає з рис. 3.10, точки залежності $y_{теор}$ від $y_{вич}$ добре лягають на пряму $y_{теор} = 0,994y_{вич}$ з кутовим коефіцієнтом, дуже близьким до 1. Коефіцієнт детермінації⁵ (0,99) також близький до 1. Такі залежності

⁴ Програма розрахунків була укладена д.х.н., професором Кондратовим С.О.

⁵ Коефіцієнт детермінації – квадрат коефіцієнта кореляції вибірки, від 0 до 1, чим ближче значення коефіцієнта до 1, тим сильніше залежність

спостерігалися для всіх тимчасових точок. Це свідчить, що в кожній точці часу вивільнення в ШКТ можна описати нормальним розподілом. При цьому стандартні відхилення в кожній часовій точці практично однакові і складають 1,7-1,9 % (табл. 3.12). Для отримання оцінок верхньої і нижньої меж вивільнення використовували такі міркування. З запасом взяли, що СКВ має верхню межу 2. Тоді для нормального розподілу можна побудувати 95 %-вий довірчий інтервал, напівдовжина якого дорівнює $\pm 1,96\sigma \approx \pm 2\sigma = \pm 4\%$. Значення меж наведені в табл. 3.12. Як впливає з цих даних, проектоване значення ступеня вивільнення знаходяться всередині заданого інтервалу вивільнення, представленого вище.

Результати проведених досліджень було покладено до основи створення нового лікарського препарату – матричних таблеток ЕМГПС пролонгованої дії з заданим профілем вивільнення. Новий ЛЗ пройшов необхідні випробування, і на теперішній час випускається в ТОВ НПФ «Мікрохім» (м. Рубіжне) та поступає в аптекарську мережу під торговою назвою «Армадін Лонг».

3.4. Підхід до створення композитних лікарських препаратів пролонгованої дії на основі полімерних матриць

В дослідженнях вивільнення ІСДН та ЕМГПС пролонгованої дії розглянута можливість використання розробленої моделі для вирішення практичних завдань, пов'язаних з розробкою ЛЗ.

Розробкою математичної моделі вивільнення пролонгованої форми ІСДН продемонстровано підхід, заснований на всебічних статистичних дослідженнях властивостей вибірок, що характеризують вивільнення в часі. Модель дозволяє з прийнятною точністю описати вивільнення ІСДН з таблеток. Ефективність і коректність цього підходу пов'язана з декількома умовами, однією з котрих є незалежність або слабка залежність ступеня вивільнення від рН середовища.

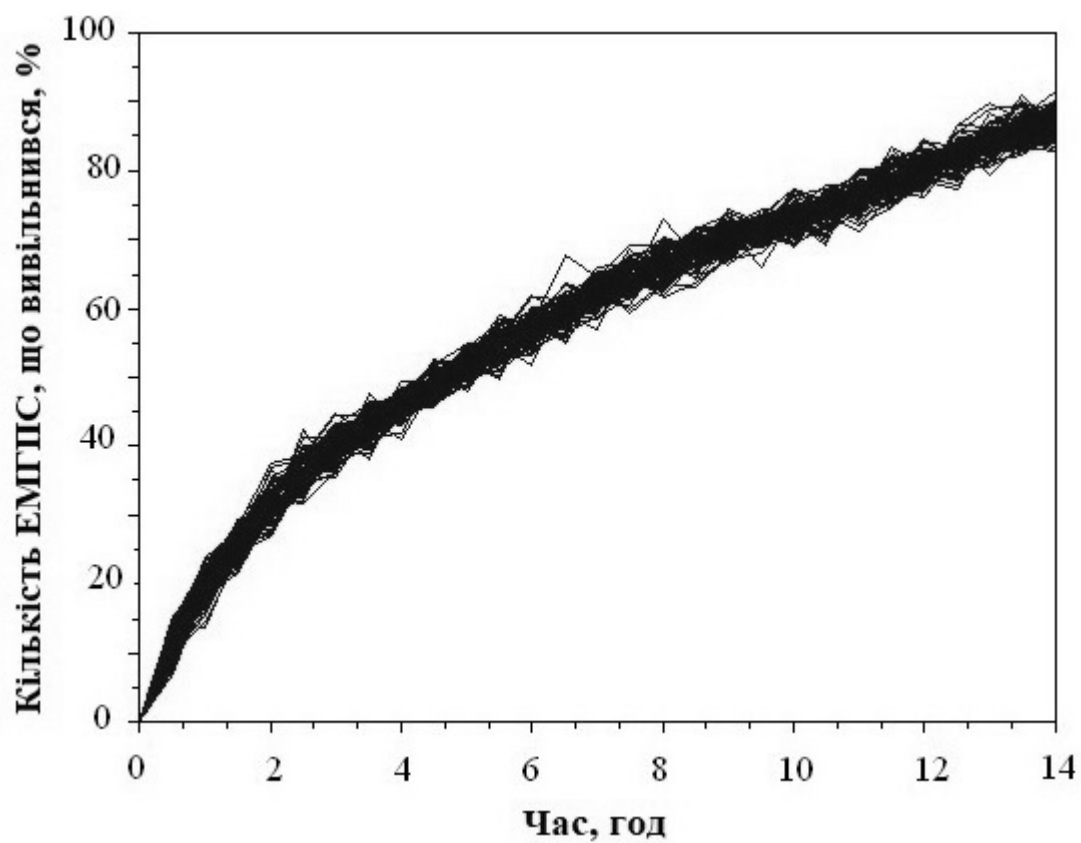


Рис. 3.9. Графічний образ граничних значень вивільнення ЕМПІС для числа випробувань $n = 100$

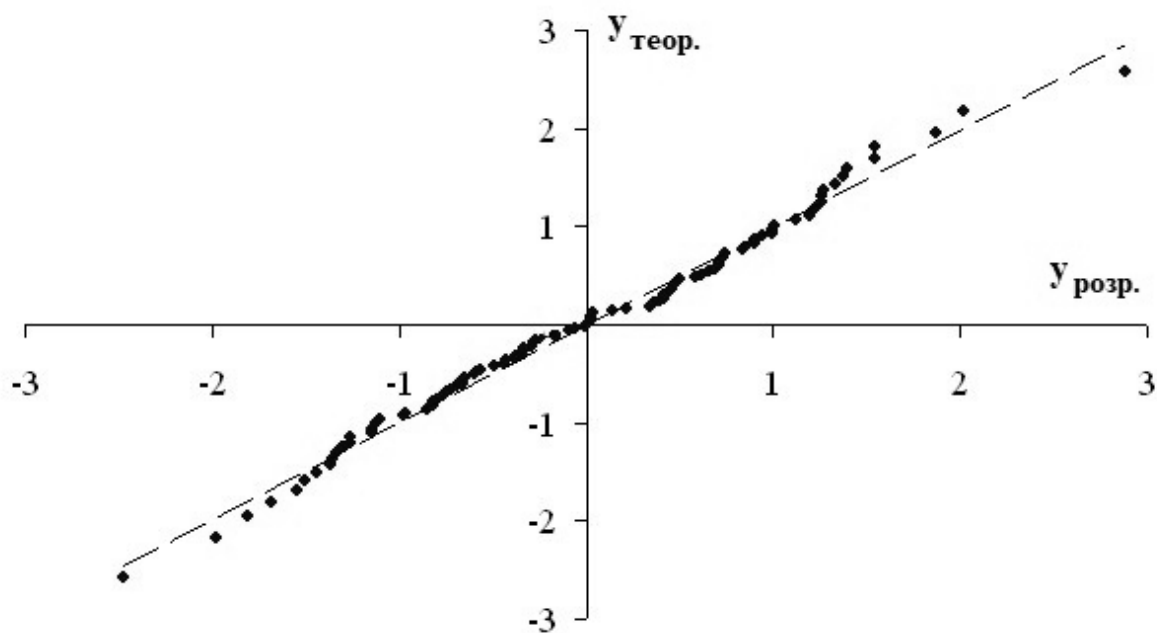


Рис. 3.10. Залежність $y_{теор.}$ від $y_{випр.}$ для статистичного моделювання ступеня вивільнення для $t = 13$ год. Число паралельних дослідів: 100

Таблиця 3.12

Середні значення ($\bar{x}$, %), стандартні відхилення (σ) та границі вивільнення ЕМГПС

t, год	Середнє значення $\bar{x}$, %	Стандартне відхилення σ	Границі	
			нижня	верхня
0,5	11,3	1,83	7,3	15,3
1	19,8	1,94	15,8	23,8
1,5	26,1	1,78	22,1	30,1
2	31,5	1,82	27,5	35,5
2,5	36,2	1,85	32,2	40,2
3	40	1,85	36	44
3,5	43,2	1,8	39,2	47,2
4	46,2	1,74	42,2	50,2
4,5	48,8	1,87	44,8	52,8
5	51,5	1,93	47,5	55,5
5,5	54,4	1,85	50,4	58,4
6	57,2	1,85	53,2	61,2
6,5	59,9	1,88	55,9	63,9
7	62,2	1,89	58,2	66,2
7,5	64,4	1,82	60,4	68,4
8	66,4	1,84	62,4	70,4
8,5	68,3	1,81	64,3	72,3
9	69,9	1,73	65,9	73,9
9,5	71,4	1,88	67,4	75,4
10	72,9	1,84	68,9	76,9
10,5	74,6	1,89	70,6	78,6
11	76,4	1,88	72,4	80,4
11,5	78,3	1,78	74,3	82,3
12	80,2	1,8	76,2	84,2
12,5	82	1,9	78	86
13	83,9	1,86	79,9	87,9
13,5	85,5	1,79	81,5	89,5
14	87	1,8	83	91

Розроблений підхід може слугувати методологічною основою для створення композитних лікарських препаратів пролонгованої дії на основі полімерів, які забезпечують вивільнення, що слабо залежить від рН.

У загальному випадку розробка моделі при рН-залежному вивільненні – це окреме і більш складне завдання. Статистичний підхід до опису вивільнення в ШКТ, розроблений раніше для ЛЗ «Трізіпін Лонг», субстанція якого не іонізується, після модифікування можна використовувати і для субстанцій, які іонізуються в водних розчинах. Зміна полягає у врахуванні впливу рН шляхом послідовного введення поправок на розчинність в середовищах. Для отримання цих поправок використовується сплайн-апроксимація усередненої кривої вивільнення *in vitro* при заданих значеннях рН по всьому діапазону часу. Умовою використання цього методу є наявність нормального розподілу похибок ступеня вивільнення та їх однакової дисперсії (однорідність по Кохрену) при різних рН. Це дозволило змодельовати методом Монте-Карло верхні і нижні межі профілів вивільнення в ШКТ за даними *in vitro* для таблеток пролонгованої форми ЕМГПС.

Даний підхід можна розглядати як корисний з точки зору методології досліджень не тільки композитних ЛЗ, але й властивостей інших композитних матеріалів, наприклад механічних властивостей, що важливі для конструкційних матеріалів, термостійкості, електричних властивостей.

3.5. Висновки з розділу 3

1. Розглянуто результати наукових досліджень з розробки пролонгованих препаратів із заданим профілем вивільнення: ізосорбиду динітрату, 2-(2-карбоксилатоетил)-1,1,1-триметилгідразинію і 2-етил-3-метил-6-гідроксіпіридину сукцинату та новий методичний підхід і результати моделювання кінетики рН-залежного вивільнення в ШКТ за результатами *in vitro*.

2. Розглянуто необхідність розробки композиційного препарату пролонгованої дії у вигляді матриці, що містить гранули на основі ІСДН, покриті полімером, з точки зору безпеки використання ЛЗ. Проведено експериментальне та статистичне дослідження кінетики вивільнення ІСДН з полімерних матричних гранул різного розміру при різних значеннях рН середовища вивільнення. Встановлено, що вивільнення ІСДН не залежить від рН середовища, проте залежить від розміру гранул.

3. Розроблено математичну модель вивільнення ІСДН, що дозволяє визначити склад таблеток, а саме необхідні кількості матричних гранул різних розмірів, з яких складаються таблетки, для досягнення необхідної кінетики вивільнення. Експериментально підтверджено високу точність моделювання складу таблеток і кінетики вивільнення. В результаті проведених досліджень був розроблений композиційний ЛЗ пролонгованої дії «Дикор Лонг» на основі ІСДН.

4. Шляхом отримання експериментальних даних та статистичним аналізом досліджено кінетику вивільнення КЕТМГ з полімерних композиційних таблеток пролонгованої дії. Встановлено, що кінетика вивільнення залежить від рН.

5. Вперше створено статистичну комп'ютерну модель вивільнення АФІ в ШКТ на основі показників *in vitro* з врахуванням зміни рН по зонах ШКТ. Запропоновану комп'ютерну модель вивільнення побудовано на основі бутстреп-методу в сполученні зі spline-інтерполяцією даних. На основі моделі розраховано функцію розподілу вивільнення КЕТМГ в організмі. Розглянуто можливість використання розробленої моделі для вирішення практичних завдань, пов'язаних з розробкою складів ЛЗ на прикладі лікарського препарату пролонгованої дії «Тризипін Лонг».

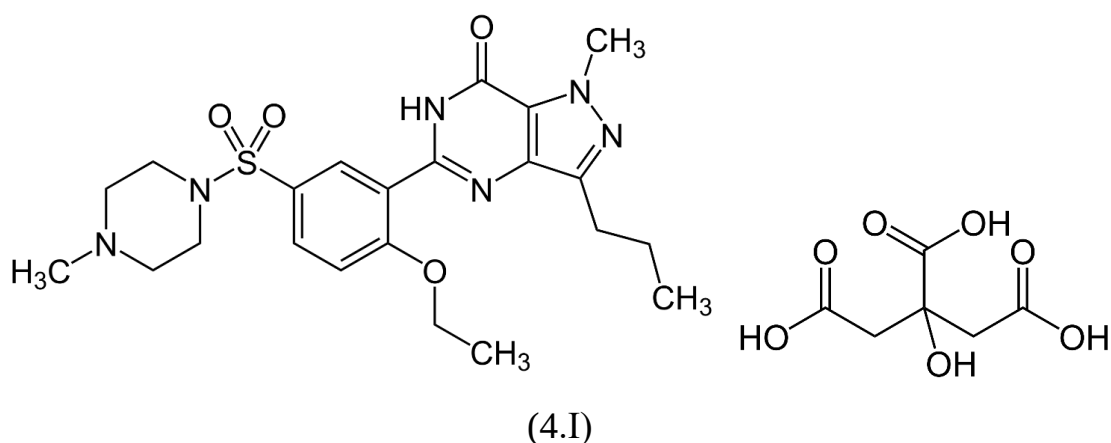
6. Експериментальним та статистичним дослідженнями кінетики вивільнення виявлено слабку залежність швидкості вивільнення ЕМГПС від складу матриці на основі ГПМЦ, завдяки чому підібрано матрицю з економічних міркувань. Встановлено статистично значимі відмінності

швидкості вивільнення ЕМГПС *in vitro* при різних рН середовища, а також підпорядкованість даних кінетики вивільнення закону нормального розподілу. Використано модифікований статистичний підхід для моделювання кінетики вивільнення в шлунково-кишковому тракті ЕМГПС. На основі моделі прогнозовано межі вивільнення АФІ в ШКТ.

РОЗДІЛ 4. РОЗРОБКА РІДКОГО КОМПОЗИТНОГО ПРЕПАРАТУ НА ОСНОВІ СИЛДЕНАФІЛУ ЦИТРАТУ

4.1. Постановка задачі

На практиці ЛЗ із заданим часом вивільнення можуть бути не тільки пролонгованої дії. У деяких випадках необхідні препарати миттєвої дії, що починають діяти негайно після потрапляння в організм. Класичний варіант – це внутрішньовенне введення препарату. Але, по-перше, цей спосіб введення є травматичним і може бути виконаний тільки в умовах медичного закладу і тільки кваліфікованим спеціалістом. В деяких випадках необхідні засоби, що в критичних ситуаціях може використати сам хворий шляхом трансбуккального або сублінгвального введення, тобто, без використання ін'єкційного способу. Сучасний підхід – використання аерозолів розчинів препаратів (спреїв). У першу чергу це відноситься до серцево-судинних препаратів негайної дії, зокрема нітрогліцерину. Але в останні роки появився ще один тип препаратів, для яких бажано використовувати негайне уведення. Це – препарати для подолання еректильної дисфункції, перш за все – силденафілу цитрат (4.I), відомий під торговою назвою «Віагра» (Pfizer, США).



В основному цей препарат використовують у вигляді таблеток, дія яких починається не раніше, ніж через 40-60 хв. після уведення в організм. При

цьому дія ЛЗ може бути уповільнена під впливом прийому їжі та алкоголю [166].

Найбільш цікавою альтернативою таблетованій формі СЦ може бути препарат у формі спрею для введення в ротову порожнину. Порожнина рота є зручною і безболісною ділянкою для введення ЛЗ з високою проникністю і надходженням у великій кількості в кров. Це призводить до швидкого початку дії ЛЗ, що істотно для СЦ, коли потрібна швидка доставка. Крім того, швидкість всмоктування і біодоступність АФІ в цьому випадку не залежить від їжі, яку вживає людина.

В даний час не знайдено досить ефективної системи фармацевтично прийнятних розчинників для отримання досить високої (не менше 10 % мас.) концентрації СЦ.

У цьому розділі будуть наведені результати досліджень розчинності СЦ в композитних розчинниках що містять солюбілізуючі полімери і результати моделювання розчинності.

4.2. Дослідження закономірностей розчинності силденафілу цитрату

Силденафілу цитрат досить слабо розчинний у воді і етанолі (4-5 г/л при 20 °C) [167], але у той же час відомо, що в суміші полярних розчинників криві розчинення носять зазвичай екстремальний характер, з наявністю в середині кривої одного, а іноді двох максимумів, в яких розчинність вище, ніж в кожному з індивідуальних компонентів. Не є винятком і СЦ: в системі вода-етанол розчинність в точці максимуму зростає до 14 г/л. У фізико-хімічній фармакології розроблено підходи до управління розчинності препаратів, в першу чергу шляхом зміни кислотності середовища. Це дозволяє сподіватися знайти склад суміші розчинників, що забезпечують достатню концентрацію СЦ. В даному випадку при дослідженні розчинення СЦ необхідною умовою є використання сумісних для застосування розчинників. Цю умову можна здійснити завдяки використанню таких речовин як вода, спирти та деякі полімерні солюбілізатори. Зі спиртів

найкраще підходить пропіленгліколь або його водний розчин, а серед полімерних розчинників – ПЕГ з низькою молекулярною масою та їх водні суміші.

На першому етапі отримали і проаналізували криві розчинення СЦ, використовуючи бінарні суміші вода-ПЕГ з молекулярними масами 200, 400, 600, і 1,2-пропіленгліколь (ПГ) - ПЕГ-400.

- ❑ Як впливає з рис. 4.1, розчинність СЦ в суміші ПЕГ-вода в залежності від складу носить екстремальний характер: на кривих розчинності є чітко виражений максимум. Можна відзначити такі особливості: Розчинність СЦ в системі ПЕГ-вода збільшується в ряду:

$$\text{ПЕГ-200} < \text{ПЕГ-400} < \text{ПЕГ-600},$$

тобто, зі збільшенням молекулярної маси співрозчинника;

- ❑ у чистому ПЕГ розчинність при 20 °С також дещо збільшується з ростом молекулярної маси: для ПЕГ-200, 400, 600 вона становить, відповідно, 3,3; 3,5 і 4,2 % мас.;
- ❑ положення максимуму (80-90 % ПЕГ, рис. 4.1) практично збігається для ПЕГ-200, 400 і 600. При цьому, розчинність СЦ в точці максимуму і в чистому ПЕГ лінійно залежить від молекулярної маси полімеру (рис. 4.2).

Рівняння цієї лінійної залежності:

$$S_{\text{відн}} = 1,0595 + 8,8203 \cdot 10^{-4} \cdot M_{\text{ПЭГ}}, \quad (4.1)$$

Коефіцієнт детермінації $R^2 = 0,996$.

При переході від системи вода-ПЕГ до системи ПГ-ПЕГ відбуваються такі зміни (рис. 4.1):

- ✓ збільшується розчинність СЦ: крива розчинності в ПГ-ПЕГ-400 лежить вище, ніж криві розчинності в системі вода-ПЕГ. Внаслідок цього відносна максимальна розчинність в системі ПГ-ПЕГ-400 ($S_{\text{відн}} = 3,1$) істотно вище, ніж в системі вода-ПЕГ;
- ✓ положення максимуму розчинності зсувається в бік низької концентрації ПЕГ-400 і спостерігається при масовій частці $f_{\text{ПЭГ}} = 0,1$;

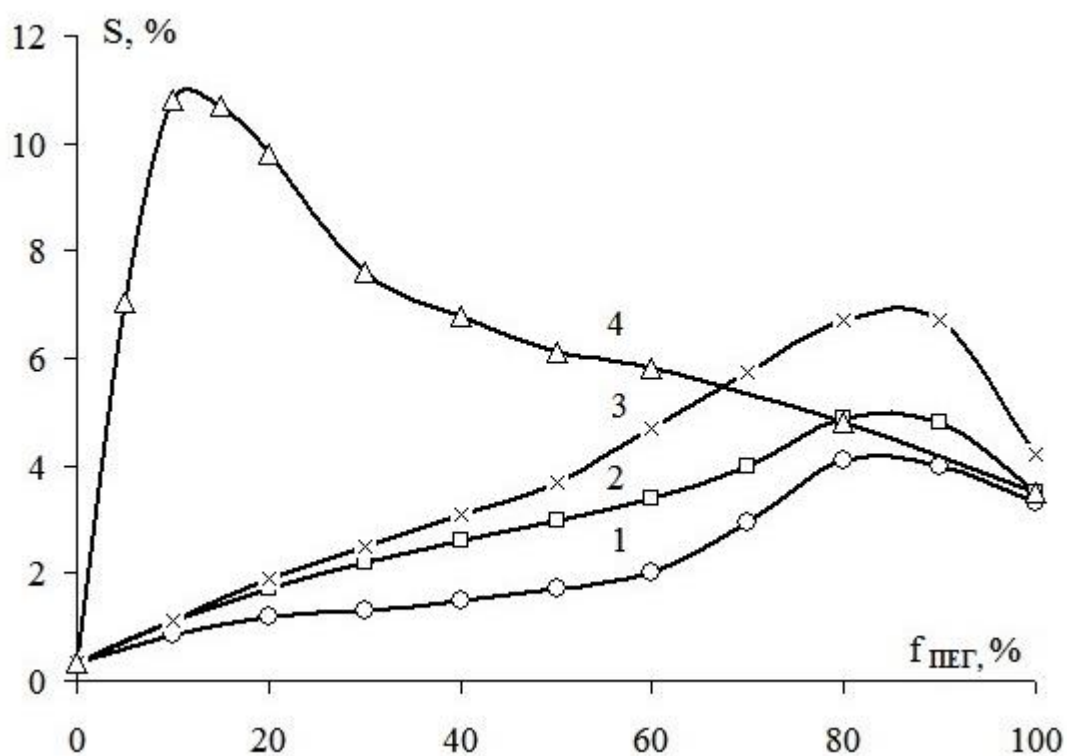


Рис. 4.1. Розчинність СЦ (S , % мас.) від масової частки ПЕГ в системах: вода-ПЕГ-200 (1), вода-ПЕГ-400 (2), вода-ПЕГ-600 (3), пропіленгліколь-ПЕГ-400 (4)

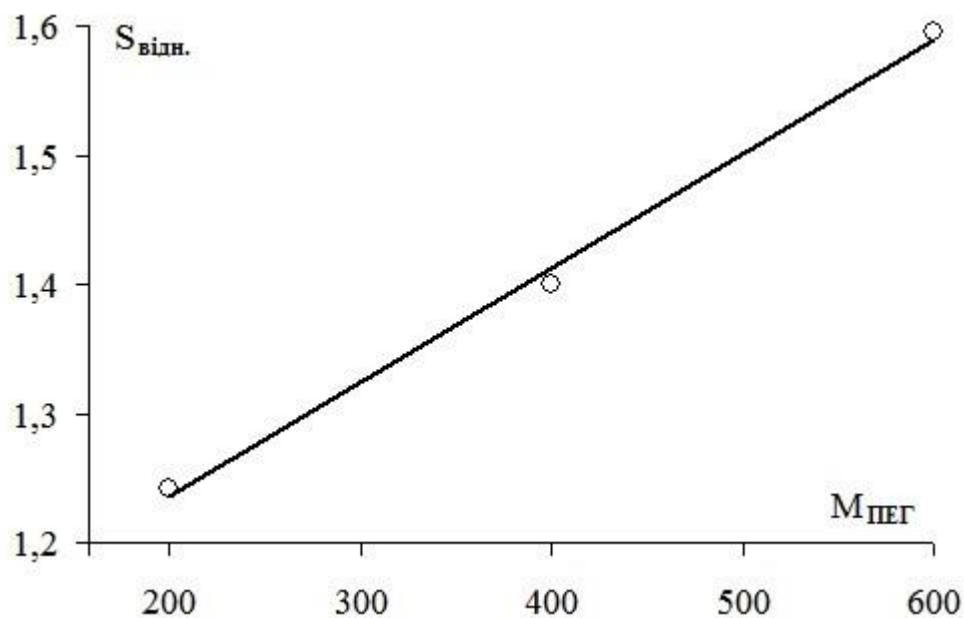


Рис. 4.2. Залежність відношення максимальної розчинності СЦ в системі ПЕГ-вода до розчинності в чистому ПЕГ ($S_{\text{відн.}}$) від молекулярної маси полімеру ($M_{\text{ПЕГ}}$).

В результаті цих досліджень вдалося збільшити розчинність СЦ з 3-4 % в чистих розчинниках до 10-11 % в системі ПГ-ПЕГ-400.

Для дослідження можливості подальшого збільшення розчинності вивчено вплив кислотності середовища. На першому етапі проведено вивчення розчинності СЦ в розчинах соляної кислоти при рН 3-6, тобто, в допустимому фармакологією діапазоні для препаратів, що приймаються перорально.

Як впливає з даних табл. 4.1, зі зменшенням рН від 6 до 4 спостерігається різке зростання розчинності (в 70 разів), а подальше зменшення рН не збільшує розчинність.

Таблиця 4.1

Розчинність СЦ в розчині хлористоводневої кислоти

рН розчину	Розчинність, % мас.
6	0,01
5	0,2
4	0,7
3	0,7

Проте розчинність залишається низькою і недостатньою для практичного застосування. Тому далі проведено дослідження впливу кислотності на розчинність СЦ в системі ПГ-ПЕГ-400. При цьому виникає проблема кількісного обліку кислотності в неводному середовищі. Тому дослідження проводили при однаковому значенні «псевдо-рН» 4, який контролювали універсальним індикаторним папером. Більш точний контроль кислотності може бути виконаний за допомогою вимірювання рН з хлорсрібним і скляним електродами. Було встановлено, що діапазону переходу забарвлення для рН 4 за універсальним індикаторним папером відповідають показання рН-метра 2-2,2. Органолептичні сприйняття кислотності розчину HCl в суміші ПГ-ПЕГ при цьому значенні псевдо-рН суб'єктивно не відрізнялися від водного розчину HCl з рН 4. Розглянутий

підхід не дозволяє кількісно врахувати справжню кислотність середовища, але дає можливість отримувати відтворювані результати в контрольованих умовах.

Крива розчинності в системі ПГ-ПЕГ-400 приведена на рис. 4.3.

Порівняння кривих розчинності в системі ПГ-ПЕГ на рис. 4.1 і 4.3 показує наступне:

- при додаванні кислоти спостерігається значне збільшення розчинності СЦ, як в чистих компонентах, так і в сумішах;
- положення максимуму розчинності за складом залишається незмінним, але розчинність в точці максимуму досягає величини 24 %, тобто, збільшується більш, ніж в 2 рази;
- відносна максимальна розчинність в системі $S_{відн} = 3,8$ є досить близькою до величини $S_{відн} = 3,1$ для системи без кислоти. Це може вказувати, що склад сольватокмплесів для протонованої і непротонованої форм силденафілу мають однаковий або близький склад.

Таким чином, в результаті проведених досліджень вдалося виявити систему, в якій концентрація СЦ є досить високою.

У зв'язку з викладеним, доцільно порівняти криві розчинення СЦ з літературними даними. При розчиненні СЦ в водному етанолі максимум розчинності доводиться на 50 %-вий вміст спирту [168], що істотно відрізняється від системи вода-ПЕГ (рис. 4.1). Відносне збільшення розчинності в точці максимуму в порівнянні з етанолом при 20 °С становить ~3, що досить близько до результатів для досліджених систем. Цікавим є також порівняти особливості розчинення в системі ПЕГ-400-ПГ силденафілу і нітрату міконазолу (4.II) [169], протигрибкового препарату, що містить в своєму складі, як і СЦ, гетероциклічну систему.

Крива розчинення цієї сполуки в системі ПГ-ПЕГ-400 також має максимум, проте останній перебуває в районі масової частки ПЕГ 30-36 % проти 10 % для СЦ. Це може вказувати, що розчинність сполук в одних і тих

же бінарних системах не можна пояснити тільки властивостями бінарного розчинника, без урахування третього компонента – розчинної речовини.

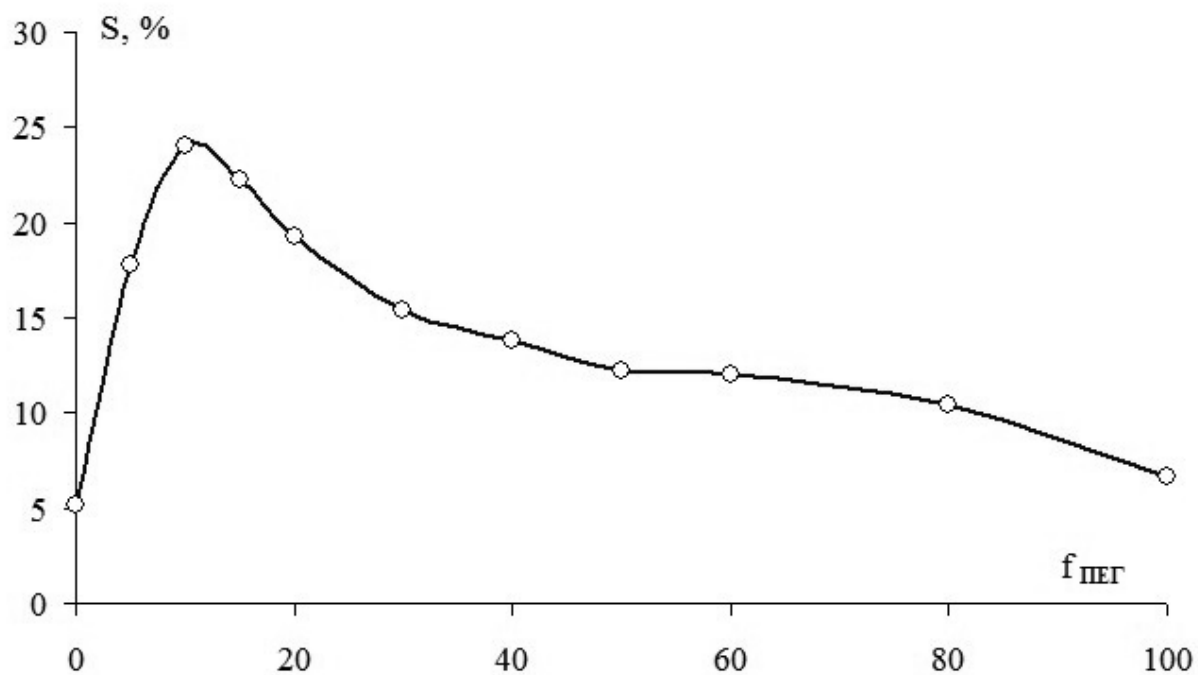
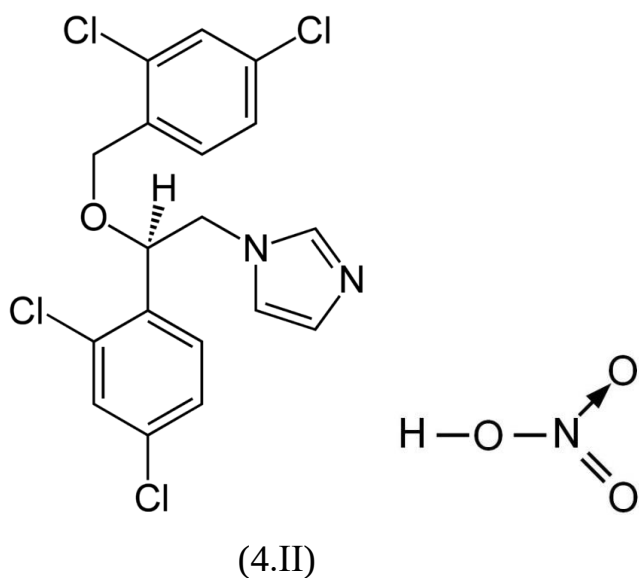


Рис. 4.3. Крива розчинення силденафілу цитрату в суміші ПГ-ПЕГ-400 в присутності HCl.



4.3. Математичні моделі розчинності силденафілу цитрату

Прогнозування розчинності АФІ на основі математичних моделей, розробка таких моделей є однією з фундаментальних завдань фізико-хімічної фармакології. В даний час в фізичної хімії розроблено кілька підходів (модель Гільдебранда [170], Хансена [171] ін.), що дозволяють моделювати процес розчинення для регулярних розчинів. У фармакології останнім часом з успіхом застосовується напівемпірична модель Жуйбана-Акрі, [172-175] дозволяє описувати криві розчинності в суміші розчинників, коли крива має 1 або навіть 2 максимуму («ефект хамелеона») [172, 176, 177] . Ця модель описується рівнянням:

$$\log S_i = f_{1,i} \cdot \log S_1 + f_{2,i} \cdot \log S_2 + \sum_{k=0}^2 J_k \cdot \frac{f_{1,i} \cdot f_{2,i}}{T} \cdot (f_{1,i} - f_{2,i})^k \quad (4.2)$$

де $f_{1,i}$, $f_{2,i}$ – масові, об’ємні або мольні частки чистих розчинників в бінарній суміші в i -тої точці;

S_i – розчинність АФІ в i -тої точці в масових долях, моль/л або мольних частках;

S_1 , S_2 – розчинність АФІ в чистих розчинниках – компонентах суміші;

T – температура розчинення, К;

J_k – коефіцієнти моделі ($k=0,1,2$).

Коефіцієнти J_k отримують підгонкою методом найменших квадратів [172] для лінійної форми:

$$y_i = \log S_i - f_{1,i} \cdot \log S_1 + f_{2,i} \cdot \log S_2 = \sum_{k=0}^2 J_k \cdot \frac{f_{1,i} \cdot f_{2,i}}{T} \cdot (f_{1,i} - f_{2,i})^k \quad (4.3)$$

З нашої точки зору підгонку доцільно проводити не тільки для логарифмічної залежності (4.2), але і для її експоненційної форми, тобто, безпосередньої залежності розчинності від складу:

$$S_i = \exp \left[f_{1,i} \cdot \log S_1 + f_{2,i} \cdot \log S_2 + \sum_{k=0}^2 J_k \cdot \frac{f_{1,i} \cdot f_{2,i}}{T} \cdot (f_{1,i} - f_{2,i})^k \right] \quad (4.4)$$

В основі лежать такі міркування:

- близькі значення логарифмів величин не обов'язково обумовлюють близькість самих величин і однаковий закон розподілу помилок;

- на практиці проводиться вимірювання значень розчинності, а не їх логарифмів. Тому підгонку моделі доцільно проводити під величини, які безпосередньо вимірюються.

Отримання коефіцієнтів для нелінійної моделі (4.4) як експоненційної форми рівняння (4.2) може бути легко виконано на сучасних комп'ютерах, наприклад, в середовищі Excel з використанням надбудови-сольвера «Пошук рішення». Для забезпечення ефективності рішення доцільно коефіцієнти лінійної моделі використовувати як початкове наближення для нелінійної задачі. Зазвичай, якщо коефіцієнт детермінації R^2 лінійної логарифмічної моделі перевищує 0,99, то коефіцієнти J_k моделей (4.2) і (4.4) практично однакові. При менших значеннях коефіцієнтів детермінації ці коефіцієнти можуть помітно відрізнятися.

За міру точності експоненціальної моделі (4.4) також можна використовувати коефіцієнт детермінації:

$$R^2 = 1 - \frac{SS_{зал}^2}{SS_{заг}^2} \quad (4.5)$$

де $SS_{зал}^2$ – залишкова сума квадратів (сума квадратів відхилень між заданими і розрахованими за моделлю значеннями вихідної величини);

$SS_{заг}^2$ – сума квадратів відхилень щодо вибіркового середнього вихідної величини.

Розрахунки показали, що моделі (4.2) і (4.4) добре описують криві розчинності СЦ в системах ПЕГ-вода. Як випливає з даних табл. 4.2, для цих систем коефіцієнт детермінації дуже близький до 1 для логарифмічної (4.2) і експоненціальної (4.4) моделей. Коефіцієнти J_k для обох моделей однакові.

Раніше [178] було показано, що логарифмічна крива розчинності силденафілу цитрату в системі етанол-вода також добре описується моделлю (4.2).

Таблиця 4.2

Результати моделювання розчинності СЦ по рівняннях (4.2) і (4.4)

Система	Модель	J_0	J_1	J_2	R^2
ПЕГ-200–вода	(5.2)	517,13	–266,99	2075,0	0,996
	(5.4)	517,13	–266,99	2075,0	0,987
ПЕГ-400–вода	(5.2)	1127,8	–579,16	1806,6	0,998
	(5.4)	1127,8	–579,16	1806,6	0,998
ПЕГ-600–вода	(5.2)	1303,7	–324,29	1946,6	0,999
	(5.4)	1303,7	–324,29	1946,6	0,999
ПЕГ-400–ПГ	(5.2)	1610,6	–3315,4	7088,2	0,707
	(5.4)	1366,6	–3076,7	6736,8	0,144
ПЕГ-400-ПГ-НСІ	(5.2)	691,3	–1243,8	3611,8	0,783
	(5.4)	218,9	–4739,4	2938,5	0,591

На відміну від систем, що містять воду, безводні системи ПГ-ПЕГ-400 і ПГ-ПЕГ-400-НСІ погано описуються цими моделями. Якщо для логарифмічних кривих розчинення спостерігається помірно-високе значення коефіцієнта детермінації, то для експоненціальної моделі (4.4) узгодження розрахункових і експериментальних кривих незадовільне, немає навіть їх якісної відповідності. Якості моделі не вдалося поліпшити при переході від масових концентрацій до мольних часток або об'ємних концентрацій.

Для підвищення точності апроксимації кривої розчинності в системі ПЕГ-ПГ модель (4.2) було модифіковано. В основу покладено такі міркування. Наявність максимуму на кривих розчинності можна розглядати, як прояв синергетичного ефекту, зумовленого утворенням змішаних сольватокмплесів АФІ з обома розчинниками, серед яких є оптимальні, що володіють максимальною розчинністю. У моделі Жуйбана-Акрі (4.2) синергізм дії і відхилення від адитивності враховується за допомогою членів, що містять парні твори $f_1 \cdot f_2$. Модифікувати модель (4.2) з цієї точки зору можна, якщо звести цей парний добуток в деяку ступінь μ , величину якої підбирати методом найменших квадратів. Тоді модель приймає вигляд:

$$\log S_i = f_{1,i} \cdot \log S_1 + f_{2,i} \cdot \log S_2 + \sum_{k=0}^2 J_k \cdot \frac{(f_{1,i} \cdot f_{2,i})^\mu}{T} \cdot (f_{1,i} - f_{2,i})^k \quad (4.6)$$

Для розрахунку за моделлю (4.6) зручно використовувати середу Excel, із застосуванням наступного алгоритму:

а) будується таблиця даних, з якої розраховується сума квадратів відхилень розчинності щодо середнього;

а) задається деяке початкове значення μ_0 ;

б) при цьому значенні розраховують методом найменших квадратів, наприклад, з використанням функції «ЛИНЕЙН ()», параметри J_0 , J_1 , J_2 логарифмічної моделі (4.6);

в) за параметрами моделі будуюмо таблицю розрахункових значень $\log S_i$. Потенціюванням знаходимо розрахункові значення розчинності і будуюмо таблицю значення квадратів відхилень між розрахунковими і експериментальними значеннями розчинності. Розраховуємо значення цільової функції $SS_{\text{зал}}^2$ – суми квадратів відхилень по всіх точках;

Далі за допомогою надбудови-сольвера «Поиск решения» проводиться пошук значення μ , яке обертає $SS_{\text{зал}}^2$ в мінімум. За отриманим значенням розраховуємо коефіцієнт детермінації R^2 за формулою (4.5).

Результати розрахунків цим методом для систем ПЕГ-400-ПГ і ПЕГ-400-ПГ-НСІ наведені в табл. 4.3.

Як випливає з порівняння результатів табл. 4.1 і 4.2, модифікування моделі (4.2) в (4.6) призводить до значно кращої відповідності моделі даним: коефіцієнт детермінації для моделі (4.6) стає близьким до 1. При цьому модель (4.6) чітко показує положення максимуму розчинності і тому може бути використана на практиці.

На основі вивчення системи ПЕГ-400-ПГ-НСІ, розроблена рецептура спрею силденафілу цитрату для перорального введення. Спрей містить розчин силденафілу цитрату з концентрацією 11 % в суміші ПГ (90 % мас) і

ПЕГ-400 (10 % мас.) з додаванням концентрованого розчину соляної кислоти до рН 4 за універсальним індикаторним папером.

Розроблена фармацевтична композиція має більш високу біодоступність у порівнянні з твердими ЛЗ. Завдяки невисокій кислотності спрею не володіє дратівливою дією на слизові оболонки людини. Висока концентрація АФІ забезпечує швидке досягнення терапевтичного ефекту при одночасному зниженні одиничного обсягу введення препарату в 160 мкл при величині дози 12,5 мг силденафілу. Відсутність у складі розчинника летючих компонентів гарантує запобігання сопла розпилювача спрею від забивання.

Препарат пройшов усі передбачені законодавством України випробування і в даний час виготовляється в ТОВ НВФ «Мікрохім» (м. Рубіжне) під торговою назвою «Строндекс».

Таблиця 4.3

Результати моделювання за рівнянням (4.6)

Параметр	Система	
	ПЕГ-400-ПГ	ПЕГ-400-ПГ-НСІ
μ	0,219	0,328
J_0	664,9	327,9
J_1	-754,7	-344,4
J_2	417,6	460,6
R^2	0,970	0,965

4.4. Висновки з розділу 4

1. Досліджено та змодельовано розчинність силденафілу цитрату в композитних розчинниках що містять солюбілізуючі полімери.

2. Виявлено закономірності розчинення СЦ в водних системах ПЕГ-200, 400, 600 – вода. Експериментальним шляхом виявлено збільшення розчинності СЦ в безводних системах ПЕГ-400-ПГ в 3,1 рази.

3. Вивчено вплив кислотності розчинника на безводну систему ПЕГ-400–ПГ. Виявлено синергізм дії ПЕГ і HCl – розчинність СЦ збільшено більш ніж в 2 рази порівняно з системами без кислоти.

4. Шляхом модифікування існуючої моделі розчинності Жуйбана-Акрі створено математичну модель розчинення СЦ в системах ПЕГ-400-ПГ-HCl.

5. Створено рідку форму композиційного полімервмісного лікарського препарату СЦ – аналогу препарату «Віагра» миттєвого вивільнення у формі орального спрею.

РОЗДІЛ 5. РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ОТРИМАННЯ ПРЕПАРАТУ ІЗОСОРБІДУ ДІНІТРАТУ У ФОРМІ КОМПОЗИТНИХ МАТРИЧНИХ ТАБЛЕТОК ПРОЛОНГОВАНОЇ ДІЇ

5.1. Теоретичні засади розробки препарату 2-етил-6-метил-3- гідроксипірідина сукцинату

В основу розробки препарату поставлена задача отримання дозованої фармацевтичної композиції з модифікованим характером вивільнення ЕМГПС здатної забезпечити постійний терапевтичний рівень АФІ в крові протягом відносно довгого періоду часу. Поставлену задачу можливо вирішити розробкою якісного і кількісного складу, що містить АФІ в полімерній матриці і допоміжні інгредієнти.

На основі результатів, викладених у розділі 3.3, базова концепція розробки ЛЗ полягає в використанні для виробництва таблеток полімерної композиції, що складається зі спресованих матричних гранул. Матричні гранули містять діючу речовину в полімерній матриці та нейтральні допоміжні речовини. Таблетки мають полімерне покриття для захисту ядра та надання покращених властивостей.

Матрицеутворюючий полімер сфероїдів з тривалим вивільненням може містити гідрофобні рН-незалежні полімери, такі як Eudragit RL, Eudragit NE, Eudragit RS, МЦ або гідрофільні полімери, такі як ГПЦ, ГПМЦ, ПВП.

Для нанесення полімерної оболонки можна використовувати швидкорозчинні полімери, такі як низькомолекулярні ГМПЦ або ГПЦ.

5.2. Вибір полімерної матриці на основі статистичного аналізу

Досліджено профілі вивільнення ЕМГПС з матричних таблеток отриманих з використанням високомолекулярних ГПМЦ Venesol марок К6М, К15М, К100М і К200М, що мають середню в'язкість 6, 15, 100 та 200 Па·с відповідно.

На підставі статистичного аналізу експериментальних даних встановлено низький вплив в'язкості ГПМЦ на кінетику вивільнення. Для отримання полімерної матриці з економічних міркувань обрано найбільш розповсюджену ГПМЦ Venesol 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 точне 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.

5.3. Технологія отримання таблеток 2-етил-6-метил-3-гідроксипірідина сукцинату

Препарат у вигляді матричних таблеток пролонгованої дії, що містять ЕМГПС отримують шляхом пресування суміші гранул та допоміжних речовин в таблетки та нанесення полімерної оболонки.

Далі в розділі приведені технологічна схема (рис. 5.1), специфікація основного обладнання (табл. 5.1) та блок-схема технологічного процесу виробництва таблеток ЕМГПС, а також опис основних технологічних стадій та матеріальний баланс по стадіям.

Опис стадій підготовки виробництва, підготовки сировини, а також фасовки, пакування та маркування готової продукції не описуються, оскільки є стандартними процедурами для діючого виробництва ТОВ НВФ «Мікрохім».

Таблиця 5.1

**Специфікація основного технологічного 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 $3,0\pm0,05$ мм
5	Вакуум-сушильна шафа	Нержавсталева, з подачею вакууму
6	Вібросита	Розмір сітки $2,0\pm0,05$ 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

5.3.1. Технологічна схема виробництва таблеток ЕМГПС

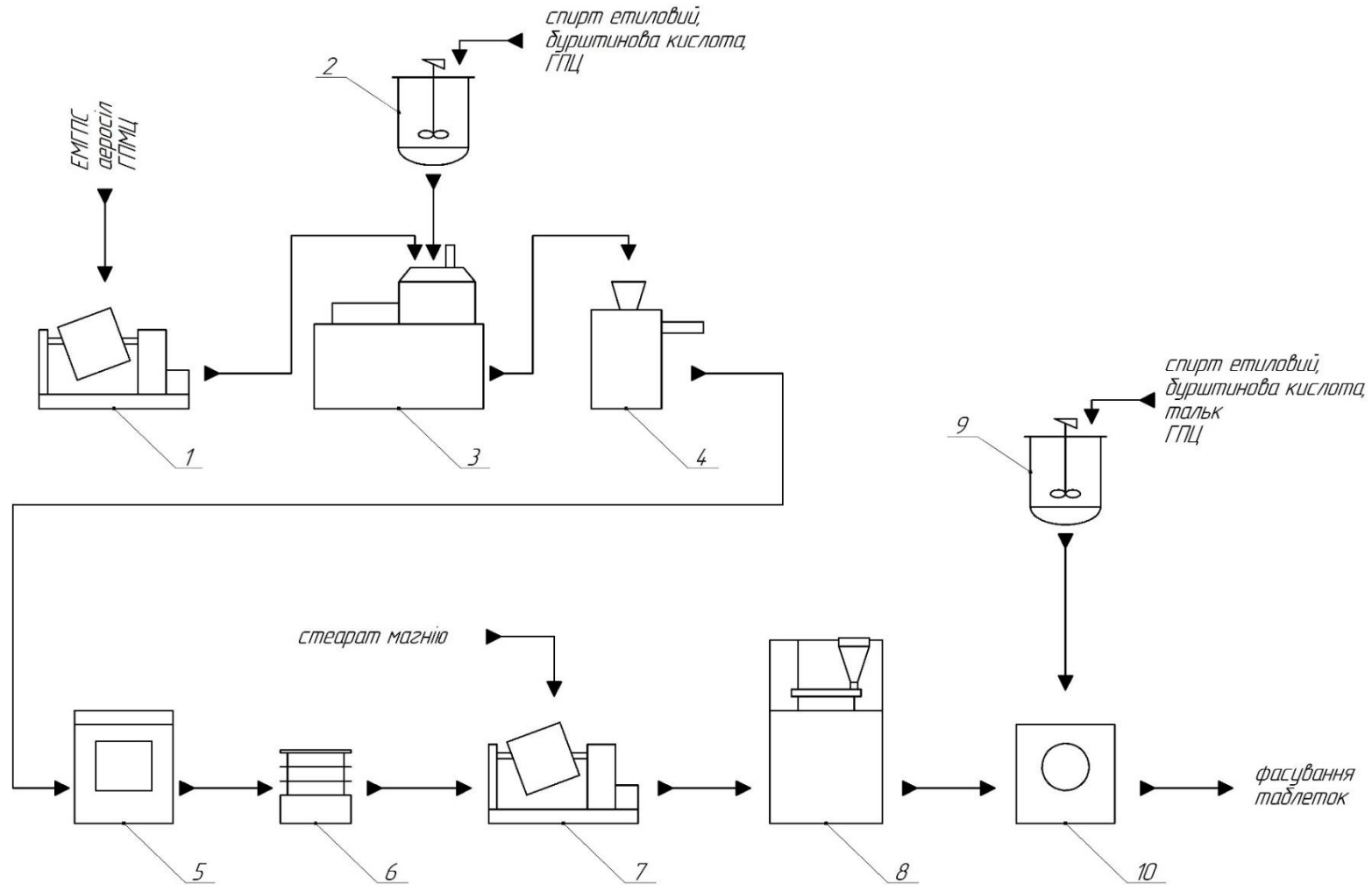
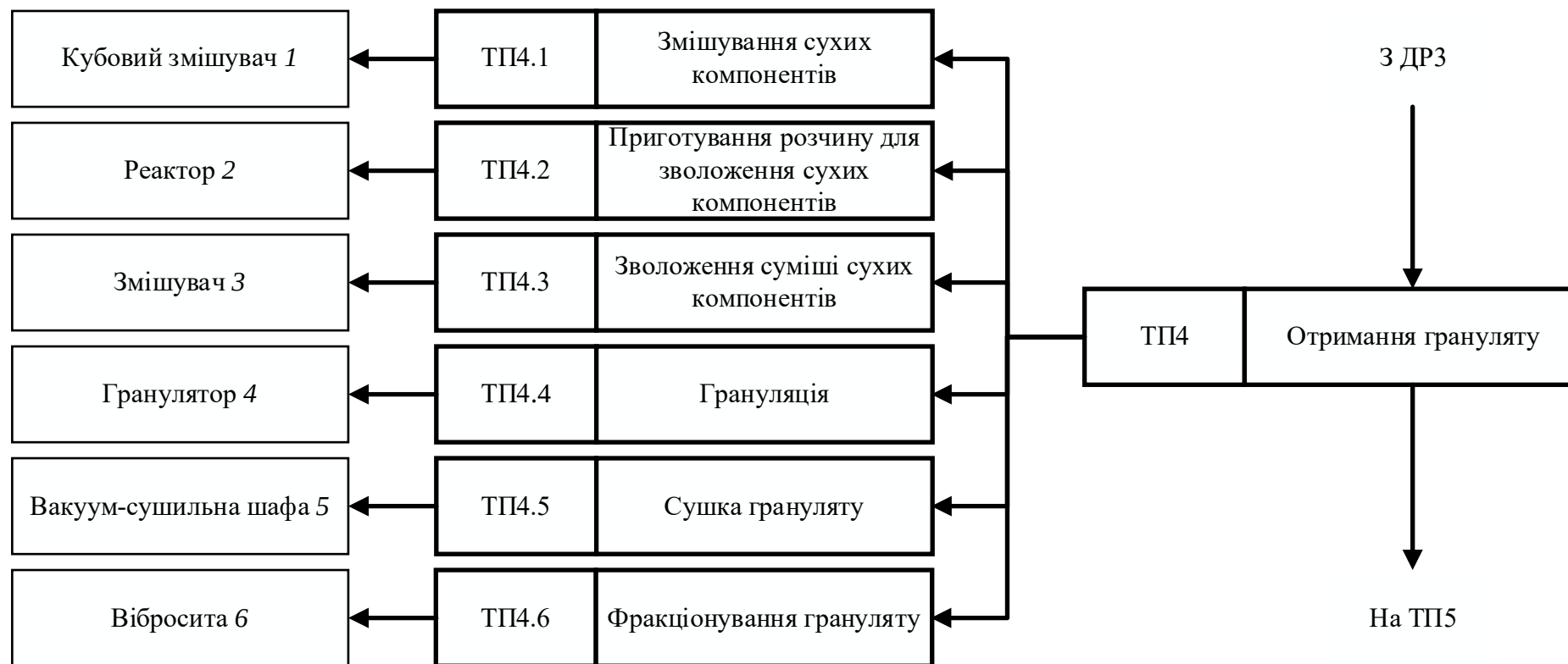
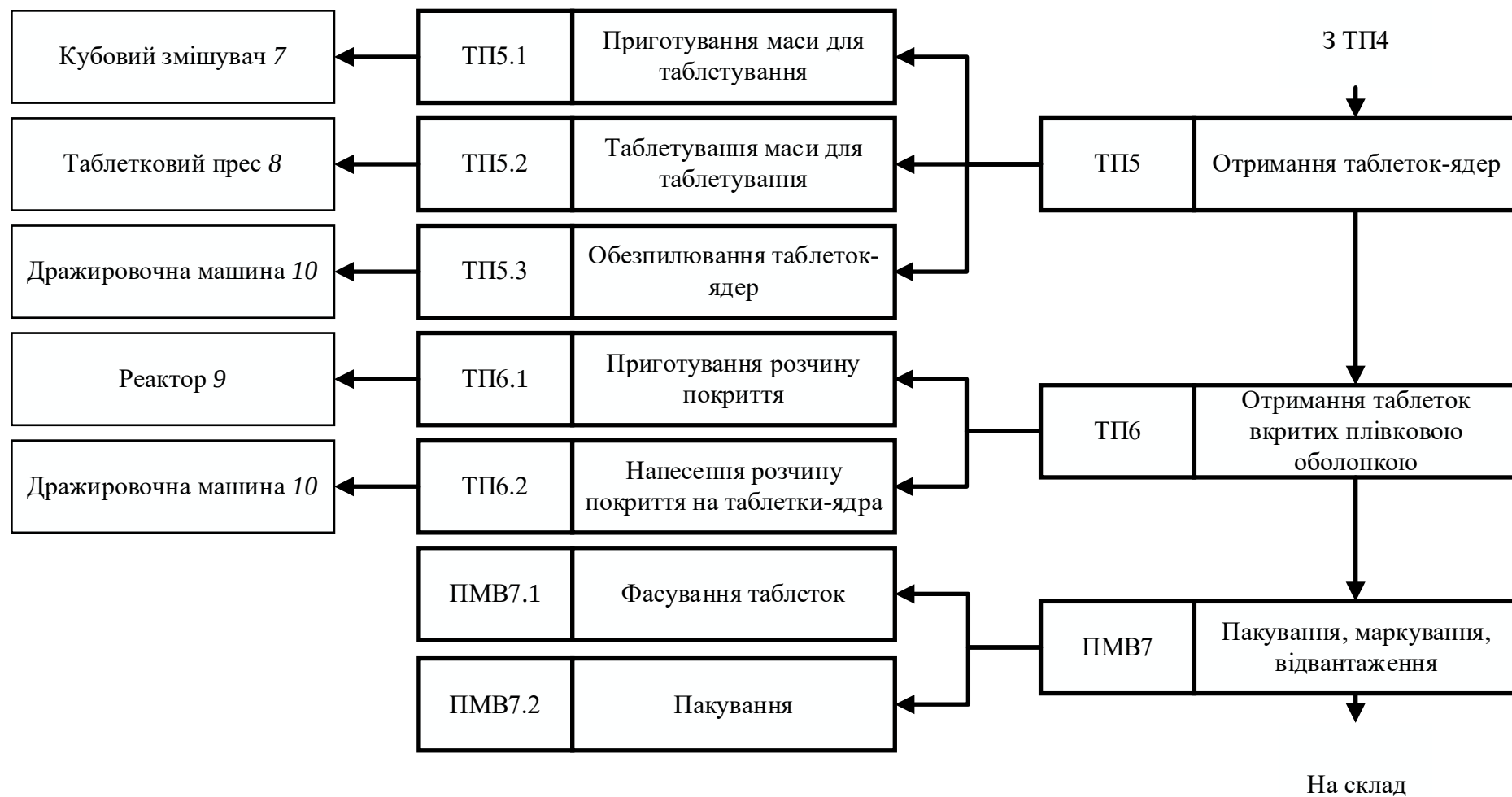


Рис. 5.1. Технологічна схема виробництва таблеток ЕМГПС

5.3.2. Блок-схема технологічного процесу виробництва таблеток ЕМГПС







5.3.3. Опис технологічного процесу

Виробництво препарату Армадін® Лонг, таблетки пролонгованої дії, 500 мг здійснюють на обладнанні, розміщеному в виробничих приміщеннях класу чистоти D.

5.3.3.1. Отримання грануляту

Отримання грануляту для приготування маси для таблетування таблеток-ядер препарату здійснюють шляхом проведення наступних технологічних операцій: 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.

5.3.3.1.1. Змішування сухих компонентів

Завантажити в кубовий змішувач 1 вручну через завантажувальний люк (шарами) наступні компоненти:

- ½ частина ЕМГПС - 27,43 кг;
- ½ частина аеросилу - 0,582 кг;
- ½ частина ГПМЦ - 7,845 кг;
- ½ частина ЕМГПС - 27,43 кг;
- ½ частина аеросилу - 0,582 кг;
- ½ частина ГПМЦ - 7,845 кг;

Закрити кришку змішувача і провести перемішування завантажених компонентів протягом 15 ± 5 хв.

Суміш сухих компонентів передати на стадію ТП 3.3 «Зволоження маси для грануляції».

5.3.3.1.2. Приготування розчину для зволоження суміші сухих компонентів

У реактор 2 залити вручну через завантажувальний люк, використовуючи металеву воронку, розрахункову кількість спирту етилового.

Включити мішалку і поступово (порціями) завантажити відважену кількість (0,450 кг) бурштинової кислоти. Провести перемішування розчину протягом 10 ± 5 хв.

Після закінчення часу перемішування завантажити відважену кількість (3,94 кг) ГПЦ.

Провести перемішування розчину до повного розчинення ГПЦ і бурштинової кислоти протягом 60 ± 5 хв.

По закінченню перемішування злити спиртовий розчин в переносну ємність, зважити на вагах і передати на стадію ТП 3.3 «Зволоження суміші сухих компонентів».

5.3.3.1.3. Зволоження суміші сухих компонентів

Завантажити в змішувач 3 вручну з ємностей розчин для зволоження зі стадії ТП 3.2 «Приготування розчину для зволоження суміші сухих компонентів». Після внесення кожної порції (не більше 4-4,5 кг) розчину виконати перемішування суміші протягом 3-5 хвилин.

Після внесення останньої порції перемішувати зволожену масу протягом 10 ± 5 хвилин.

Після закінчення перемішування отриману зволожену масу вивантажити з змішувача за допомогою совка в таровані збірники.

Зважити отриману зволожену масу на вагах і передати на стадію ТП 3.4 «Грануляція зволоженої маси».

5.3.3.1.4. Грануляція зволоженої маси

Встановити в грануляторі 4 металеву сітку з розміром отворів $3,0 \pm 0,05$ мм.

Порційно, вручну, через завантажувальний бункер гранулятора робити завантаження маси для грануляції отриманої на стадії ТП 3.3 «Зволоження суміші сухих компонентів».

Отримані гранули з гранулятора самопливом подаються в таровані збірники.

По закінченню процесу зважити збірники з вологим гранулятом на вагах.

Закрити збірники кришкою і передати на стадію ТП 3.5 «Сушка грануляту».

5.3.3.1.5. Сушка грануляту

Сушку грануляту проводять в вакуум-сушильній шафі 5.

Завантажити вологий гранулят в кількості 110,31 кг вручну рівним шаром в лотки по $1,5 \pm 0,5$ кг в кожен. Потім помістити лотки в вакуум-сушильну шафу 5 і сушити при температурі 45 ± 2 °С протягом 24 ± 1 години.

Після закінчення часу сушіння гранулят самоохолоджують в вакуум-сушильній шафі до температури 20-22 °С.

За відповідності сухого напівпродукту вимогам по залишкової вологості, сухий гранулят вивантажити в збірники і зважити на вагах електронних.

Збірники передати на стадію ТП 3.6 «Фракціонування грануляту».

5.3.3.1.6. Фракціонування грануляту

Операцію фракціонування сухого грануляту проводять на ситі вібраційному 6.

На сито вібраційне встановити сітку металеву з розміром отворів $2,0 \pm 0,05$ мм.

Завантажити сухий гранулят в кількості 75,31 кг вручну на сито вібраційне. Просіяти гранулят.

Гранули, що пройшли через сито (фракція менше 2,0 мм) зібрати в збірники і зважити на вагах електронних.

Гранули, що залишилися на ситі (фракція більше 2,0 мм) зібрати в збірники.

Збірники з гранулятом (фракція менше 2,0 мм) передати на стадію ТП 4.1 «Приготування маси для таблетування».

5.3.3.2. Отримання таблеток-ядер

Отримання маси для таблетування препарату здійснюють в кубовому змішувачі 7.

Отримання таблеток-ядер препарату здійснюють шляхом таблетування таблеткової маси на пресі 8 і подальшим знепилювання таблеток-ядер перед нанесенням покриття в дражеровочній машині 10.

5.3.3.2.1. Приготування маси для таблетування

Гранулят (фракція менше 2,0 мм) в кількості 71,559 кг завантажити вручну за допомогою совка в кубовий змішувач 7, порціями по 0,2 кг кожна.

В кубовий змішувач 7 завантажити розрахункову кількість стеарату магнію (2,34 кг). Провести перемішування маси в змішувачі протягом 10 ± 2 хвилин.

Отриману таблеткову масу вивантажити зі змішувача 7 за допомогою совка в таровані збірники для таблетмаси, зважити на вагах і передати на стадію ТП 4.2 «Таблетування маси для таблетування».

5.3.3.2.2. Таблетування

Для виробництва препарату укомплектувати таблетпрес 8 пресс-інструментом для таблеток з двоопуклою поверхнею і діаметром 12 мм.

Завантажити вручну в бункер таблеткового преса на 2/3 його об'єму таблеткову масу. Під час пресування здійснюють дозавантаження таблеткової маси в бункер.

Відрегулювати середню масу таблетки при мінімальному зусиллі пресування, потім встановити необхідне зусилля пресування. Підставити під направляючий лоток таблетпресу збірник для таблеток і провести таблетування.

Після закінчення процесу таблетування визначити загальну масу таблеток-ядер шляхом зважування збірок на вагах і передати на стадію ТП 4.3 «Обезпилювання таблеток-ядер».

5.3.3.2.3. Обезпилювання таблеток-ядер

Обезпилювання таблеток-ядер препарату здійснюють в дражеровочній машині 10 шляхом подачі в шар таблеток потоку очищеного повітря і відведенням пилу через локальну витяжну установку.

Таблетки-ядра в кількості 71,911 кг завантажити вручну за допомогою совка в барабан дражеровочної машини 10 порціями по 0,2 кг кожна.

Закрити люк барабана. Встановити швидкість обертання барабана 16,8-17 об/хв і подати в нього очищене повітря з температурою 18-20 °С.

Обезпилювання таблеток-ядер здійснювати протягом 10±5 хвилин.

За відповідності зовнішнього вигляду таблеток-ядер встановленим вимогам почати процес нанесення плівкової оболонки на знепилені таблетки-ядра.

5.3.3.3. Отримання таблеток вкритих плівковою оболонкою

Серія препарату Армадін® лонг, таблетки пролонгованої дії, 500 мг, формується на даній стадії виробництва і складається з одного завантаження дражеровочної машини 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 ДМІ.

5.3.3.3.1. Приготування розчину покриття

У реактор 9 залити вручну через завантажувальний люк, використовуючи металеву воронку, розрахункову кількість спирту етилового.

Включити мішалку і поступово (порціями) завантажити відважену кількість (5,56 кг) ГПЦ.

Провести перемішування розчину до повного розчинення ГПЦ протягом 60 ± 5 хв.

Після повного розчинення ГПЦ в реактор завантажити розрахункову кількість тальку (2,150 кг).

Провести перемішування компонентів розчину покриття протягом 10 ± 5 хвилин до отримання однорідної суспензії.

118,875 кг розчину покриття при безперервному перемішуванні подають на стадію ТП 5.2 «Нанесення розчину покриття на таблетки-ядра».

5.3.3.3.2. Нанесення розчину покриття на таблетки-ядра

Закрити люк барабана дражеровочної машини 10, встановити швидкість обертання барабана 16,8-17,0 об/хв, подати в нього підігріте очищене повітря з температурою 30 ± 5 °С. При обертанні барабана здійснити попереднє нагрівання обезпилених таблеток-ядер до 25-28 °С, потім почати дозування розчину покриття.

Розчин покриття подається з реактора 9 в форсунку за допомогою дозуючого пристрою 10 зі швидкістю дозування 50 ± 10 мл/хв.

Під час всього процесу нанесення розчин покриття безперервно перемішувати в реакторі 9.

Час нанесення покриття на таблетки-ядра в кількості 71,813 кг становить $2,0 \pm 0,25$ години.

Після завершення процесу нанесення покриття припинити дозування розчину покриття з реактора і здійснити досушування нанесеного покриття повітрям з температурою 30 ± 2 °C в барабані дражеровочної машини 10. Час сушіння таблеток становить 15 ± 5 хвилин.

Після закінчення часу сушіння припинити подачу повітря в барабан дражеровочної машини. Таблетки охолодити до температури 20-22 °C, потім відключити обертання барабана дражеровочної машини, відкрити люк і вивантажити таблетки, вкриті плівковою оболонкою в таровані збірники.

Зважити таровані збірники з таблетками на вагах.

5.3.4. Матеріальний баланс по стадіям

В табл. 5.2-5.25 наведений матеріальний баланс основних стадій процесу виробництва композиційного препарату пролонгованої дії у вигляді таблеток, що містить ЕМГПС.

Таблиця 5.2

Витрачено на стадії «Підготовка сировини»

Найменування	Вміст речовини, %	Маса техн., кг	Маса 100 %, кг
Сировина:			
ЕМГПС	100,00	55,04	55,04
Бурштинова кислота, в т.ч.: <i>бурштинова кислота</i> <i>домішки</i>	99,66 0,34	0,45	0,448 0,002
ГПМЦ, в т.ч.: <i>ГПМЦ</i> <i>домішки</i>	99,30 0,70	15,74	15,63 0,11
ГПЦ (для стадії ТП 3.2), в т.ч.: <i>ГПЦ</i> <i>домішки</i>	99,55 0,45	3,94	3,922 0,018
ГПЦ (для стадії ТП 5.1), в т.ч.: <i>ГПЦ</i> <i>домішки</i>	99,55 0,45	5,56	5,535 0,025
Магнію стеарат, в т.ч.: <i>магнію стеарат</i> <i>домішки</i>	99,10 0,90	2,34	2,319 0,021
Тальк, в т.ч.: <i>тальк</i> <i>домішки</i>	98,45 1,55	2,16	2,126 0,034
Аеросил, в т.ч.: <i>аеросил</i> <i>домішки</i>	99,80 0,20	1,175	1,173 0,002
Спирт етиловий (для стадії ТП 3.2), в т.ч.: <i>спирт етиловий</i> <i>домішки</i>	96,60 3,40	35,45	34,25 1,20
Спирт етиловий (для стадії ТП 5.1), в т.ч.: <i>спирт етиловий</i> <i>домішки</i>	96,60 3,40	111,60	107,81 3,79
РАЗОМ:		233,455	233,455

Таблиця 5.3

Отримано на стадії «Підготовка сировини і тари»

Найменування	Вміст речовини, %	Маса техн., кг	Маса 100 %, кг
Сировина:			
ЕМГПС	100,00	54,86	54,86
Бурштинова кислота, в т.ч.: <i>буриштинова кислота</i> <i>домішки</i>	99,66 0,34	0,45	0,448 0,002
ГПМЦ, в т.ч.: <i>ГПМЦ</i> <i>домішки</i>	99,30 0,70	15,69	15,58 0,11
ГПЦ (для стадії ТП 3.2), в т.ч.: <i>ГПЦ</i> <i>домішки</i>	99,55 0,45	3,94	3,922 0,018
ГПЦ (для стадії ТП 5.1), в т.ч.: <i>ГПЦ</i> <i>домішки</i>	99,55 0,45	5,56	5,535 0,025
Магнію стеарат, в т.ч.: <i>магнію стеарат</i> <i>домішки</i>	99,10 0,90	2,34	2,319 0,021
Тальк, в т.ч.: <i>тальк</i> <i>домішки</i>	98,45 1,55	2,15	2,117 0,033
Аеросил, в т.ч.: <i>аеросил</i> <i>домішки</i>	99,80 0,20	1,165	1,163 0,002
Спирт етиловий (для стадії ТП 3.2), в т.ч.: <i>спирт етиловий</i> <i>домішки</i>	96,60 3,40	35,45	34,25 1,20
Спирт етиловий (для стадії ТП 5.1), в т.ч.: <i>спирт етиловий</i> <i>домішки</i>	96,60 3,40	111,60	107,81 3,79
Втрати:			
Розсипи компонентів		0,250	0,250
РАЗОМ:		233,455	233,455

Таблиця 5.4

Витрачено на стадії «Змішування сухих компонентів»

Найменування	Вміст речовини, %	Маса техн., кг	Маса 100 %, кг
Напівпродукти:			
ЕМГПС	100,00	54,86	54,86
ГПМЦ, в т.ч.:		15,69	
ГПМЦ	99,30		15,58
домішки	0,70		0,11
Аеросил, в т.ч.:		1,165	
аеросил	99,80		1,163
домішки	0,20		0,002
РАЗОМ:		71,715	71,715

Таблиця 5.5

Отримано на стадії «Змішування сухих компонентів»

Найменування	Вміст речовини, %	Маса техн., кг	Маса 100 %, кг
Напівпродукти:			
Суміш сухих компонентів, в т.ч.:		71,515	
ЕМГПС	76,50		54,71
ГПМЦ	21,73		15,54
аеросил	1,63		1,163
домішки	0,14		0,102
Втрати:			
ЕМГПС	100,00	0,153	0,153
ГПМЦ, в т.ч.:		0,044	
ГПМЦ	99,30		0,044
домішки	0,70		<0,001
Аеросил, в т.ч.:		0,003	
аеросил	99,80		0,003
домішки	0,20		<0,001
РАЗОМ:		71,715	71,715

Таблиця 5.6

Витрачено на стадії «Приготування розчину для зволоження суміші сухих компонентів»

Найменування	Вміст речовини, %	Маса техн., кг	Маса 100 %, кг
Сировина:			
Спирт етиловий, в т.ч.: <i>спирт етиловий</i> <i>домішки</i>	96,60 3,40	35,45	34,25 1,20
Бурштинова кислота, в т.ч.: <i>бурштинова кислота</i> <i>домішки</i>	99,66 0,34	0,45	0,448 0,002
ГПЦ, в т.ч.: <i>ГПЦ</i> <i>домішки</i>	99,55 0,45	3,94	3,922 0,018
РАЗОМ:		39,84	39,84

Таблиця 5.7

Отримано на стадії «Приготування розчину для зволоження суміші сухих компонентів»

Найменування	Вміст речовини, %	Маса техн., кг	Маса 100 %, кг
Напівпродукти:			
Розчин для зволоження суміші сухих компонентів, в т.ч.: <i>спирт етиловий</i> <i>бурштинова кислота</i> <i>ГПЦ</i> <i>домішки</i>	85,94 1,13 9,86 3,08	39,79	34,196 0,448 3,922 1,224
Втрати:			
Спирт етиловий, в т.ч.: <i>спирт етиловий</i> <i>домішки</i>	96,60 3,40	0,044	0,043 0,001
Бурштинова кислота, в т.ч.: <i>бурштинова кислота</i> <i>домішки</i>	99,66 0,34	<0,001	<0,001 <0,001
ГПЦ, в т.ч.: <i>ГПЦ</i> <i>домішки</i>	99,55 0,45	0,005	0,005 <0,001
РАЗОМ:		39,84	39,84

Таблиця 5.8

Витрачено на стадії «Зволоження суміші сухих компонентів»

Найменування	Вміст речовини, %	Маса техн., кг	Маса 100 %, кг
Напівпродукти:			
Суміш сухих компонентів, в т.ч.:		71,515	
<i>ЕМГПС</i>	76,50		54,71
<i>ГПМЦ</i>	21,73		15,54
<i>аеросил</i>	1,63		1,163
<i>домішки</i>	0,14		0,102
Розчин для зволоження суміші сухих компонентів, в т.ч.:		39,79	
<i>спирт етиловий</i>	85,94		34,196
<i>буриштинова кислота</i>	1,13		0,448
<i>ГПЦ</i>	9,86		3,922
<i>домішки</i>	3,08		1,224
РАЗОМ:		111,305	111,305

Таблиця 5.9

Отримано на стадії «Зволоження суміші сухих компонентів»

Найменування	Вміст речовини, %	Маса техн., кг	Маса 100 %, кг
Напівпродукти:			
Маса для грануляції, в т.ч.:		110,86	
<i>ЕМГПС</i>	49,22		54,568
<i>ГПМЦ</i>	13,98		15,497
<i>аеросил</i>	1,04		1,157
<i>спирт етиловий</i>	30,65		33,976
<i>буриштинова кислота</i>	0,40		0,445
<i>ГПЦ</i>	3,51		3,896
<i>домішки</i>	1,19		1,321
Втрати:			
Суміш сухих компонентів, в т.ч.:		0,182	
<i>ЕМГПС</i>	76,50		0,139
<i>ГПМЦ</i>	21,73		0,040
<i>аеросил</i>	1,63		0,003
<i>домішки</i>	0,14		<0,001
Розчин для зволоження суміші сухих компонентів, в т.ч.:		0,263	
<i>спирт етиловий</i>	85,94		0,226
<i>буриштинова кислота</i>	1,13		0,003
<i>ГПЦ</i>	9,86		0,026
<i>домішки</i>	3,08		0,008
РАЗОМ:		111,305	111,305

Таблиця 5.10

Витрачено на стадії «Грануляція зволоженої маси»

Найменування	Вміст речовини, %	Маса техн., кг	Маса 100 %, кг
Напівпродукти:			
Маса для грануляції, в т.ч.:		110,86	
<i>ЕМГПС</i>	49,22		54,568
<i>ГПМЦ</i>	13,98		15,497
<i>аеросил</i>	1,04		1,157
<i>спирт етиловий</i>	30,65		33,976
<i>буриштинова кислота</i>	0,40		0,445
<i>ГПЦ</i>	3,51		3,896
<i>домішки</i>	1,19		1,321
РАЗОМ:		110,86	110,86

Таблиця 5.11

Отримано на стадії «Грануляція зволоженої маси»

Найменування	Вміст речовини, %	Маса техн., кг	Маса 100 %, кг
Напівпродукти:			
Маса для грануляції, в т.ч.:		110,31	
<i>ЕМГПС</i>	49,22		54,297
<i>ГПМЦ</i>	13,98		15,420
<i>аеросил</i>	1,04		1,151
<i>спирт етиловий</i>	30,65		33,808
<i>буриштинова кислота</i>	0,40		0,442
<i>ГПЦ</i>	3,51		3,872
<i>домішки</i>	1,19		1,313
Втрати:			
Маса для грануляції, в т.ч.:		0,550	
<i>ЕМГПС</i>	49,22		0,271
<i>ГПМЦ</i>	13,98		0,076
<i>аеросил</i>	1,04		0,006
<i>спирт етиловий</i>	30,65		0,166
<i>буриштинова кислота</i>	0,40		0,003
<i>ГПЦ</i>	3,51		0,019
<i>домішки</i>	1,19		0,007
РАЗОМ:		110,86	110,86

Таблиця 5.12

Витрачено на стадії «Сушка гранулята»

Найменування	Вміст речовини, %	Маса техн., кг	Маса 100 %, кг
Напівпродукти:			
Маса для грануляції, в т.ч.:		110,31	
<i>ЕМГПС</i>	49,22		54,297
<i>ГПМЦ</i>	13,98		15,420
<i>аеросил</i>	1,04		1,151
<i>спирт етиловий</i>	30,65		33,808
<i>буриштинова кислота</i>	0,40		0,442
<i>ГПЦ</i>	3,51		3,872
<i>домішки</i>	1,19		1,313
РАЗОМ:		110,31	

Таблиця 5.13

Отримано на стадії «Сушка гранулята»

Найменування	Вміст речовини, %	Маса техн., кг	Маса 100 %, кг
Напівпродукти:			
Гранулят сухий, в т.ч.:		75,31	
<i>ЕМГПС</i>	72,10		54,297
<i>ГПМЦ</i>	20,48		15,420
<i>аеросил</i>	1,53		1,151
<i>буриштинова кислота</i>	0,59		0,442
<i>ГПЦ</i>	5,15		3,877
<i>домішки</i>	0,16		0,123
Втрати:			
Розчинник		35,00	35,00
РАЗОМ:		110,31	110,31

Таблиця 5.14

Витрачено на стадії «Фракціонування гранулята»

Найменування	Вміст речовини, %	Маса техн., кг	Маса 100 %, кг
Напівпродукти:			
Гранулят сухий, в т.ч.:		75,31	
<i>ЕМГПС</i>	72,10		54,297
<i>ГПМЦ</i>	20,48		15,420
<i>аеросил</i>	1,53		1,151
<i>буриштинова кислота</i>	0,59		0,442
<i>ГПЦ</i>	5,15		3,877
<i>домішки</i>	0,16		0,123
РАЗОМ:		75,31	75,31

Таблиця 5.15

Отримано на стадії «Фракціонування гранулята»

Найменування	Вміст речовини, %	Маса техн., кг	Маса 100 %, кг
Напівпродукти:			
Гранулят сухий (<2,0 мм), в т.ч.:		71,559	
ЕМГПС	72,10		51,594
ГПМЦ	20,48		14,655
аеросил	1,53		1,095
буриштинова кислота	0,59		0,422
ГПЦ	5,15		3,685
домішки	0,16		0,114
Гранулят сухий (>2,0 мм), в т.ч.:		3,704	
ЕМГПС	72,10		2,670
ГПМЦ	20,48		0,758
аеросил	1,53		0,057
буриштинова кислота	0,59		0,022
ГПЦ	5,15		0,191
домішки	0,16		0,006
Втрати:			
Гранулят сухий, в т.ч.:		0,047	
ЕМГПС	72,10		0,034
ГПМЦ	20,48		0,010
аеросил	1,53		0,001
буриштинова кислота	0,59		<0,001
ГПЦ	5,15		<0,001
домішки	0,16		<0,001
РАЗОМ:		75,31	75,31

Таблиця 5.16

Витрачено на стадії «Приготування маси для таблетування»

Найменування	Вміст речовини, %	Маса техн., кг	Маса 100 %, кг
Напівпродукти:			
Гранулят сухий (<2,0 мм), в т.ч.:		71,559	
ЕМГПС	72,10		51,594
ГПМЦ	20,48		14,655
аеросил	1,53		1,095
буриштинова кислота	0,59		0,422
ГПЦ	5,15		3,685
домішки	0,16		0,114
Сировина:			
Стеарат магнію, в т.ч.:		2,34	
стеарат магнію	99,10		2,319
домішки	0,90		0,021
РАЗОМ:		73,899	73,899

Таблиця 5.17

Отримано на стадії «Приготування маси для таблетування»

Найменування	Вміст речовини, %	Маса техн., кг	Маса 100 %, кг
Напівпродукти:			
Маса для таблетування, в т.ч.:		73,825	
ЕМГПС	69,89		51,594
ГПМЦ	19,85		14,655
Аеросил	1,48		1,095
Буриштинова кислота	0,57		0,422
ГПЦ	5,00		3,685
стеарат магнію	3,04		2,246
домішки	0,17		0,128
Втрати:			
Стеарат магнію, в т.ч.:		0,074	
стеарат магнію	99,10		0,073
домішки	0,90		0,001
РАЗОМ:		73,899	73,899

Таблиця 5.18

Витрачено на стадії «Таблетування маси для таблетування»

Найменування	Вміст речовини, %	Маса техн., кг	Маса 100 %, кг
Напівпродукти:			
Маса для таблетування, в т.ч.:		73,825	
<i>ЕМГПС</i>	69,89		51,594
<i>ГПМЦ</i>	19,85		14,655
<i>Аеросил</i>	1,48		1,095
<i>Буриштинова кислота</i>	0,57		0,422
<i>ГПЦ</i>	5,00		3,685
<i>стеарат магнію</i>	3,04		2,246
<i>домішки</i>	0,17		0,128
РАЗОМ:		73,825	73,825

Таблиця 5.19

Отримано на стадії «Таблетування маси для таблетування»

Найменування	Вміст речовини, %	Маса техн., кг	Маса 100 %, кг
Напівпродукти:			
Таблетки-ядра не обеспилені в т.ч.:		71,911	
<i>ЕМГПС</i>	69,89		50,251
<i>ГПМЦ</i>	19,85		14,267
<i>Аеросил</i>	1,48		1,069
<i>Буриштинова кислота</i>	0,57		0,409
<i>ГПЦ</i>	5,00		3,587
<i>стеарат магнію</i>	3,04		2,188
<i>домішки</i>	0,17		0,122
Втрати:			
Маса для таблетування		0,985	0,982
Таблетки-ядра, не кондиційні		0,929	0,929
РАЗОМ:		73,825	

Таблиця 5.20

Витрачено на стадії «Обезпилювання таблеток-ядер»

Найменування	Вміст речовини, %	Маса техн., кг	Маса 100 %, кг
Напівпродукти:			
Таблетки-ядра не обезпилені		71,911	
в т.ч.:			
<i>ЕМГПС</i>	69,89		50,251
<i>ГПМЦ</i>	19,85		14,267
<i>Аеросил</i>	1,48		1,069
<i>Буритинова кислота</i>	0,57		0,409
<i>ГПЦ</i>	5,00		3,587
<i>стеарат магнію</i>	3,04		2,188
<i>домішки</i>	0,17		0,122
РАЗОМ:		71,911	

Таблиця 5.21

Отримано на стадії «Обезпилювання таблеток-ядер»

Найменування	Вміст речовини, %	Маса техн., кг	Маса 100 %, кг
Напівпродукти:			
Таблетки-ядра обезпилені в т.ч.:		71,813	
<i>ЕМГПС</i>	69,89		50,220
<i>ГПМЦ</i>	19,85		14,264
<i>Аеросил</i>	1,48		1,070
<i>Буритинова кислота</i>	0,57		0,408
<i>ГПЦ</i>	5,00		3,591
<i>стеарат магнію</i>	3,04		2,183
<i>домішки</i>	0,17		0,122
Втрати:		0,098	0,098
РАЗОМ:		71,911	71,911

Таблиця 5.22

Витрачено на стадії «Приготування розчину покриття»

Найменування	Вміст речовини, %	Маса техн., кг	Маса 100 %, кг
Сировина:			
Спирт етиловий, в т.ч.:		111,60	
<i>спирт етиловий</i>	96,60		107,81
<i>домішки</i>	3,40		3,79
ГПЦ, в т.ч.:		5,56	
<i>ГПЦ</i>	99,55		5,535
<i>домішки</i>	0,45		0,025
Тальк, в т.ч.:		2,15	
<i>тальк</i>	98,45		2,117
<i>домішки</i>	1,55		0,033
РАЗОМ:		119,31	119,31

Таблиця 5.23

Отримано на стадії «Приготування розчину покриття»

Найменування	Вміст речовини, %	Маса техн., кг	Маса 100 %, кг
Напівпродукти:			
Розчин покриття, в т.ч.:		118,875	
<i>спирт етиловий</i>	90,36		107,41
<i>ГПЦ</i>	4,64		5,515
<i>тальк</i>	1,78		2,112
<i>домішки</i>	3,23		3,838
Втрати:		0,435	
Спирт етиловий, в т.ч.:		0,407	
<i>спирт етиловий</i>	96,60		0,393
<i>домішки</i>	3,40		0,014
ГПЦ, в т.ч.:		0,020	
<i>ГПЦ</i>	99,55		0,020
<i>домішки</i>	0,45		<0,001
Тальк, в т.ч.:		0,008	
<i>тальк</i>	98,45		0,008
<i>домішки</i>	1,55		<0,001
РАЗОМ:		119,31	119,31

Таблиця 5.24

Витрачено на стадії «Нанесення покриття на таблетки-ядра»

Найменування	Вміст речовини, %	Маса техн., кг	Маса 100 %, кг
Напівпродукти:			
Таблетки-ядра обеспилені в т.ч.:		71,813	
ЕМГПС	69,89		50,220
ГПМЦ	19,85		14,264
Аеросил	1,48		1,070
Буриртинова кислота	0,57		0,408
ГПЦ	5,00		3,591
стеарат магнію	3,04		2,183
домішки	0,17		0,122
Розчин покриття, в т.ч.:		118,875	
спирт етиловий	90,36		107,41
ГПЦ	4,64		5,515
тальк	1,78		2,112
домішки	3,23		3,838
РАЗОМ:		190,688	

Таблиця 5.25

Отримано на стадії «Нанесення покриття на таблетки-ядра»

Найменування	Вміст речовини, %	Маса техн., кг	Маса 100 %, кг
Напівпродукти:			
Таблетки Армадин Лонг в т.ч.:		78,85	
ЕМГПС	63,69		50,220
ГПМЦ	18,09		14,265
аеросил	1,36		1,070
буриртинова кислота	0,52		0,409
ГПЦ	10,93		8,619
стеарат магнію	2,71		2,134
тальк	2,46		1,939
домішки	0,25		0,194
Втрати:			
Сухі компоненти		0,648	0,648
Розчинник		111,19	111,19
РАЗОМ:		190,725	

5.4. Висновки з розділу 5

1. Запропоновано фармацевтичну полімерну композицію з модифікованим характером вивільнення ЕМГПС здатну забезпечити постійний терапевтичний рівень АФІ в крові протягом 14 годин.

2. Розроблено технологію отримання полімерної фармацевтичної композиції ЕМГПС. Запропоновано технологічну схему, специфікацію основного обладнання та блок-схему технологічного процесу виробництва таблеток ЕМГПС, а також опис основних технологічних стадій та матеріальний баланс по стадіям.

3. Полімерна композиція у вигляді вкритих плівковою оболонкою матричних таблеток складається зі спресованих матричних гранул. Матричні гранули містять діючу речовину в полімерній матриці та нейтральні допоміжні речовини. Таблетки мають полімерне покриття.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

У 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 ізосорбиду 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 ізосорбиду динітрату для гарантування підвищеної безпеки використання запропоновано складну 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 spline

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 «Тризипін Лонг».

4. Для 2-етил-6-метил-3-гідроксипірідина сукцинату виявлено слабку залежність швидкості вивільнення від складу матриці на основі гідроксіпропілметилцелюлози, 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 сукцината 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 встановлено закономірності розчинення у системі поліетиленгліколі-200, 400, 600 – пропіленгліколь – соляна кислота. 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 сілденафілу цитрату – аналогу препарату «Віагра» миттєвого вивільнення у формі орального спрею.

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

7. На основі дисертаційних досліджень в ТОВ НВФ «Мікрохім» (м. Рубіжне) розроблені та впроваджені у серійне виробництво технології отримання лікарських препаратів пролонгованої дії: «Тризипін Лонг» і «Дикор Лонг», а також «Строндекс» – спрей-форма силденафілу цитрату миттєвого вивільнення. Усі розроблені препарати пройшли процедури Державної реєстрації лікарського засобу і поступають в аптекарську мережу України. Технологія препарату «Дикор Лонг» захищена патентом України на винахід № UA118382.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

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 силденафила 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. – Харків: НТУ «ХПІ». – 2018. – № 9 (1285). – С. 263-271.
3. 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 // Вісник НТУ «ХПІ», Серія: Нові рішення в сучасних технологіях. – Харків: НТУ «ХПІ». – 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 «ХПІ», Серія: Нові рішення в сучасних технологіях. – Харків: НТУ «ХПІ». – 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

матеріалов 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., Копилець 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 [Електронний ресурс] – Режим доступу: <https://patents.google.com/patent/UA118382C2/uk> (дата звернення: 14.08.20).

11. Тюкаев В. Н. Композиционные материалы. / Химическая энциклопедия: в 5 тт: Т. 2: Дафф-Мерси / Ред. Кнунянц И.Л. – М.: Советская энциклопедия, 1990. – С. 442.
12. Choo V. Fundamentals of composite materials. / Choo V. – Dover: Knoven Academic Press, 1990. – 332 с.
13. Кербер М. П. Полимерные композиционные материалы: структура, свойства, технологии / М. Л. Кербер, В. М. Виноградов, Г. С. Головкин и др. / под ред. А. А. Берлина – СПб: Профессия, 2003. – 530 с.
14. Копань В. С. Композиційні матеріали. / В. С. Копань. – К: Унів. Вид-во «Пульсари», 2004. – 200 с.
15. Milton G. The Theory of Composites. / G. Milton – Cambridge : University Press, 2004 – 749 с.
16. Matthews F. L. Composite materials: Engineering and science. / F. L. Matthews, R. D. Rawlings N.-Y.: CRC Press, 2008. – 482 с.
17. Akay M. An introduction to polymer-matrix composition. / M. Akay, Bookboon.com, 2015. – 296 p. – Режим доступа: <https://bookboon.com/en/an-introduction-to-polymer-matrix-composites-ebook>
18. Кутузов Б. Н. История горного и взрывного дела. / Б. Н. Кутузов – М.: Изд-во МГГУ, изд-во «Горная книга», 2008. – 414 с.
19. Кутузов Б. Н. Методы ведения взрывных работ. Ч. 2. Взрывные работы в горном деле и промышленности. / Б. Н. Кутузов – М.: «Горная книга», 2011. – 512 с.
20. Веприкова Е. В. Получение биокомпозитных фосфоркалийных удобрений пролонгированного действия на основе коры лиственницы / Е. В. Веприкова, Б. Н. Кузнецов, И. В. Чесноков // Химия растительного сырья, 2017. – № 3. – С. 201-209.
21. Lubkowski K., Controlled release fertilizers / K. Lubkowski, B. Grzmil // Polish Journal of Chemical Technology. – 2007. – Т. 9. – №. 4. – С. 83-84.

22. Zhu M. et al. A mesoporous silica nanoparticulate/ β -TCP/BG composite drug delivery system for osteoarticular tuberculosis therapy // *Biomaterials*. – 2011. – Т. 32. – №. 7. – С. 1986-1995.
23. Wei L. et al. Dual-drug delivery system based on hydrogel/micelle composites // *Biomaterials*. – 2009. – Т. 30. – №. 13. – С. 2606-2613.
24. Li X. Y. et al. A novel composite drug delivery system: honokiol nanoparticles in thermosensitive hydrogel based on chitosan // *Journal of nanoscience and nanotechnology*. – 2009. – Т. 9. – №. 8. – С. 4586-4592.
25. Мэттьюз Ф., Ролингс Р. Композитные материалы. Механика и технология // М.: Техносфера. – 2004. – С. 185-187.
26. Кербер М. Л., Полимерные композиционные материалы. Структура. Свойства. Технологии. — СПб.: Профессия, 2008. – 560 с.
27. Карпинос Д. М., Композиционные материалы. Справочник. — Киев, Наукова думка, 1985. – 588 с.
28. Чуешов В. И., Промышленная технология лекарств: учеб. в 2 т. / В. И. Чуешов [и др.]. – Харьков: МТК – Книга, изд. НФАУ, 2002. – Т.2. – 716 с.
29. Муравьев, И. А. Технология лекарств: в 2 т.: учеб. / И. А. Муравьев. – Изд. 3-е, перераб. и доп. – М. Медицина, 1980. – Т. 1, 2.
30. Chien, Y. W. Novel drug delivery system. 2nd edition, revised and expanded / Y. W. Chien. – New York: Marcel Dekker, Inc., 1992. – 797 с.
31. Pawar N. et al. Sustained release drug delivery system: an overview // *Int J Universe Pharm Life Sci*. – 2013. – Т. 3. – №. 6. – С. 66-81.
32. Basak S. C., Kumar K. S., Ramalingam M. Design and release characteristics of sustained release tablet containing metformin HCl // *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. – 2008. – Т. 44. – №. 3. – С. 477-483.
33. Labana M., Srivastava B. Formulation and in vitro evaluation of modified release Gliclazide tablet // *J CPR*. – 2011. – Т. 3. – №. 3. – С. 348-352.

34. Gouthami T. J., Jhansipriya M. V., Naidu N. Effect of different polymers on release of the sustained release tablets of the glipizide //Journal of chemical and pharmaceutical research. – 2013. – Т. 5. – №. 5. – С. 111-118.
35. Jamzad S., Fassihi R. Development of a controlled release low dose class II drug-Glipizide //International journal of pharmaceutics. – 2006. – Т. 312. – №. 1-2. – С. 24-32.
36. Ahad H. A., Sreeramulu J., Hima Bindu V. Design and evaluation of sustained release matrix tablets of glimepiride based on combination of natural and synthetic polymers //Int. J. Appl. Biol. Pharm. Technol. – 2010. – Т. 1. – С. 770-777.
37. Hadi M. A., Babu V. L., Pal N. Formulation and evaluation of sustained release matrix tablets of glimepiride based on combination of hydrophilic and hydrophobic polymers //J Appl Pharm Sci. – 2012. – Т. 2. – С. 101-107.
38. Wells J. I. (ed.). Pharmaceutical Technology: Controlled Drug Release Vol 2: Controlled Drug Release. – CRC Press, 1991. – Т. 2.
39. Bader, R.A. Engineering polymer systems for improved drug delivery / R. A. Bader, D. A. Putnam. – New Jersey: John Wiley& Sons, 2014. – 492 с.
40. Lachman, L. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. Third edition. / L. Lachman. H. A. Lieberman, J. L. Kanig. – Philadelphia: Lea & Febiger, 1986. – 293 с.
41. Li, V. H. Influence of drug properties and routes of drug administration on the design of sustained and controlled release systems. Chapter 1 in Controlled drug delivery: fundamentals and applications / J. R Robinson, V. H. Li. – 2nd ed. // Marcel Dekker Inc. – 1978. – Vol. 29. – С. 5-36.
42. Кондратов А. П., Громов А. Н., Манин В. Н. Капсулирование в полимерных пленках //Химия. – 1990.
43. Алексеев К. В., Грицкова И. А., Кедик С. А. Полимеры для фармацевтической технологии: учебное пособие //М.: Ин-т фармац. технологий. – 2011.

44. Pat. 2987445, US / Drug composition / Inventors: Charles L Levesque / Assignee: Rohm and Haas Co (Philadelphia, USA) / Appl. No.: 766496 Filed: 10.10.1958 / Publication 06.06.1961 [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://patents.google.com/patent/US2987445A/en> (дата обращения: 14.08.20).

45. Pat. 3402240, US / Medicinal tablet and process of making same / Inventors: Russell A Cain, Nicholas J Federici / Assignee: Pfizer Inc (USA) / Appl. No.: 66790857 Filed: 25.06.1957 / Publication 17.09.1968 [Электронный ресурс] – Режим доступа: // <https://patents.google.com/patent/US3402240A/en> (дата обращения: 14.08.20).

46. Pat. 3102845, US / Pharmaceutical tablet / Inventors: Fennell John Richard / Assignee: Ortho McNeil Pharmaceutical Inc (USA) / Appl. No.: 70132 Filed: 18.11.1960 / Publication 03.09.1963 [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://patents.google.com/patent/US3102845A/en> (дата обращения: 14.08.20).

47. Pat. 2061111, GB / Long acting pharmaceutical composition / Assignee: Fujisawa Pharmaceutical Co Ltd / Appl. No.: 13850679 Filed: 25.10.1979 / Publication 13.05.1981 [Электронный ресурс] – Режим доступа: URL <https://patents.google.com/patent/GB2061111A/en> (дата обращения: 14.08.20).

48. Солодовник, В. Д. Микрокапсулирование / В. Д. Солодовник. – М.: Химия, 1980. – 216 с.

49. Inghelbrecht, S. Roller compaction and tableting of microcrystalline cellulose: drug mixtures / S. Inghelbrecht, J. P. Remon // International J. of Pharmaceutics. – 1998. – Vol. 161. – С. 215-224.

50. Inghelbrecht, S. The roller compaction of different types of lactose / S. Inghelbrecht, J. P. Remon // International J. of Pharmaceutics. – 1998. – Vol. 166. – С. 135-144.

51. Teng, Y. Systematical approach of formulation and process development using roller compaction / Y. Teng, Z. Qui, H. Wen // European J. of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. – 2009. – Vol. 73. – P. 219-229.

52. Kleinebudde, P. Roll compaction/dry granulation: pharmaceutical applications / P. Kleinebudde // European J. of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. – 2004. – Vol. 58. – С. 317-326.
53. Гаврилов, А. С. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов / А. С. Гаврилов. – М.: Гэотар-Медиа, 2010. – 624 с.
54. Погорелов, В. И. Фармацевтическая технология: учебн. пособие / В. И. Погорелов [и др.]. – Ростов н / Д: Феникс, 2002. – 544 с.
55. Hot melt extrusion technology: optimizing drug delivery / M. Williams, Y. Tian, D. S. Johes, G. P. Andrews // European Industrial Pharmacy. – 2010. – Vol. 7. – С. 7-10.
56. Fu, J. Nimodipine (NM) tablets with high dissolution containing NM solid dispersions prepared by hot-melt extrusion / J. Fu [et al.] // Drug Development and Industrial Pharmacy. – 2011. – Vol. 37(8). – С. 934-944.
57. Raja Rajeswari, K. Development, characterization and solubility study of solid dispersion of Valsartan / K. Raja Rajeswari, K. Abbulu, M. Sudhakar // J. of Chemical and Pharmaceutical Research. – 2011. – Vol. 3(1). – С. 180-187.
58. Follonier, N. Evaluation of hot-melt extrusion as a new technique for the production of polymer-based pellets for sustained release capsules containing high loading of freely soluble drugs / N. Follonier, E. Doolker, E. T. Cole // Drug Development and Industrial Pharmacy. – 1994. – Vol. 20(8). – С. 1323-1339.
59. Physicochemical properties and mechanism of drug release from ethylcellulose matrix tablets prepared by direct compression and hot-melt extrusion / M. M. Crowley [et al.] // International J of Pharmaceutics. – 2004. – Vol. 269. – С. 509-522.
60. Young, C. R. Production of spherical pellets by a hot-melt extrusion and spheronization process / C. R. Young, J. J. Koleng, J. W. McGinity // International J. of pharmaceutics. – 2002. – Vol. 242. – С. 87-92.

61. Zhang, F. Properties of sustained release tablets prepared by hot-melt extrusion / F. Zhang, J. W. McGinity // *Pharmaceutical Development Technology*. –1999. – Vol. 4(2). – С. 241-250.
62. Полтырев С. С. Физиология пищеварения: Учеб. Пособие для студ. ун-тов и пед. ин-тов. – М.: Высш. школа, 1980. – 256 с.
63. В.М. Аксенова, А.П. Осипов ФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ ПИЩЕВАРЕНИЯ Учебное пособие
64. Ниязов Р. Р. Абсорбция / [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://csa.expert/wp-content/uploads/2017/05/2_Абсорбция.pdf (дата обращения: 14.08.20).
65. Волкова С. А., Боровков Н. Н. Основы клинической гематологии // Н. Новгород: Издательство Нижегородской государственной медицинской академии, 2013. – С. 36-38.
66. Чувашова Д. П., Егорова С. Н., Анисимов А. Н. Разработка состава и технологии нанесения кишечнорастворимой оболочки таблетки-ядра рабепразола // *Вестник современной клинической медицины*. – 2018. – Т. 11. – №. 1.
67. Бенецел. Высокоочищенная метилцеллюлоза и метилгидроксипропилцеллюлоза. Физические и химические свойства. Ashland. / [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ashland.com/industries/pharmaceutical/oral-solid-dose/benecel-methylcellulose-and-hypromellose> (дата обращения: 14.08.20).
68. Бюлер, Ф. Коллидон. Поливинилпирролидон для фармацевтической промышленности. BASF: пер с англ. / Ф. Бюлер; под ред. К.В Алексеева. – М., 2001. – 310 с.
69. Натросол. Гидроксиэтилцеллюлоза. Физические и химические свойства. Ashland. / [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ashland.com/industries/pharmaceutical/oral-solid-dose/natrosol-hydroxyethylcellulose> (дата обращения: 14.08.20).

70. Натрия крахмал гликолят, тип С (JRS). / [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.reddenmaier.ru/pharma_en/products-services/excipients/superdisintegrants/vivastar-explotab.php (дата обращения: 14.08.20).
71. Тенцова А. И., Ажгихин И. С. Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств // М.: Медицина. – 1974. – 335 с.
72. Мизина, П. Г. Пути совершенствования пролонгированных лекарственных форм / П. Г. Мизина, Е. В. Авдеева, А. И. Мисетов и др. // Современное состояние и перспективы научных исследований в области фармации: Тез. докл. науч.-практ. конф., посвящ. 25-летию фармацевтического факультета СамГМУ. – 1996. – С. 54-55.
73. Панкрушева, Т. А. К вопросу о более широком использовании производных целлюлозы в производстве лекарственных препаратов / Т. А. Панкрушева, Л. Н. Ерофеева // II Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». – М.: РЦ «Фармединфо». – 1995. – 33 с.
74. Агеев Е. П. Транспортные свойства хитозановых пленок. / Е. П. Агеев // М.: Сер. А. 1999. – Т. 45, № 3. – С. 113-120.
75. Михайлов, Г. М. Композиционные волокна на основе хитина и целлюлозы / Г. М. Михайлов, М. Ф. Лебедева, Л. А. Нудьга, В. А. Петрова // Журн. прикл. химии. – 2001. – Т. 74, № 9. – С. 1526-1529.
76. Никонов, Б. А. Применение хитозана в системах доставки лекарственных препаратов. М.: «Медицина». – 1997. – 176 с.
77. Conte U. et al. Swelling-activated drug delivery systems // Biomaterials. – 1988. – Т. 9. – №. 6. – С. 489-493.
78. Colombo P. et al. Drug volume fraction profile in the gel phase and drug release kinetics in hydroxypropylmethyl cellulose matrices containing a soluble drug // European Journal of Pharmaceutical Sciences. – 1999. – Т. 9. – №. 1. – С. 33-40.
79. Lee, P. I. In Controlled Release Systems: Fabrication Technology / P. I. Lee, Hsieh, D., ed. // CRC Press: Boca Raton. – 1987, – vol. II, – 61 с.

80. Ju R. T. C., Nixon P. R., Patel M. V. Drug release from hydrophilic matrices. 1. New scaling laws for predicting polymer and drug release based on the polymer disentanglement concentration and the diffusion layer //Journal of pharmaceutical sciences. – 1995. – T. 84. – №. 12. – C. 1455-1463.
81. Kararli T. T., Hurlbut J. B., Needham T. E. Glass–rubber transitions of cellulosic polymers by dynamic mechanical analysis //Journal of pharmaceutical sciences. – 1990. – T. 79. – №. 9. – C. 845-848.
82. Lindner W. D., Möckel J. E., Lippold B. C. Controlled release of drugs from hydrocolloid embeddings //Pharmazie. – 1996. – T. 51. – №. 5. – C. 263-272.
83. Grassi M., Lapasn R., Pricl S. Modeling of drug release from a swellable matrix //Chemical Engineering Communications. – 1998. – T. 169. – №. 1. – C. 79-109.
84. Lee P. I. Kinetics of drug release from hydrogel matrices //Journal of Controlled Release. – 1985. – T. 2. – C. 277-288.
85. Vrentas J. S., Jarzebski C. M., Duda J. L. A Deborah number for diffusion in polymer-solvent systems //AIChE Journal. – 1975. – T. 21. – №. 5. – C. 894-901.
86. Vrentas J. S., Duda J. L. Molecular diffusion in polymer solutions //AIChE Journal. – 1979. – T. 25. – №. 1. – C. 1-24.
87. Crank J. The Mathematics of Diffusion (Clarendon, Oxford, UK). – 1975.
88. Grassi, M. PhD Thesis, VIII ciclo, University of Trieste, Department of Chemical Engineering (DICAMP), – 1996.
89. Singh M., Lumpkin J. A., Rosenblatt J. Mathematical modeling of drug release from hydrogel matrices via a diffusion coupled with desorption mechanism //Journal of controlled release. – 1994. – T. 32. – №. 1. – C. 17-25.
90. Singh M. P., Lumpkin J. A., Rosenblatt J. Effect of electrostatic interactions on polylysine release rates from collagen matrices and comparison

with model predictions //Journal of Controlled Release. – 1995. – T. 35. – №. 2-3. – C. 165-179.

91. Singh M. P. et al. The effect of electrostatic charge interactions on release rates of gentamicin from collagen matrices //Pharmaceutical research. – 1995. – T. 12. – №. 8. – C. 1205-1210.

92. Grassi, M.; Lapasin, R., Carli, F. Proceedings of the 27th International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials, 2000, Paris, 7133.

93. Peppas N. A., Reinhart C. T. Solute diffusion in swollen membranes. Part I. A new theory //Journal of membrane science. – 1983. – T. 15. – №. 3. – C. 275-287.

94. Reinhart C. T., Peppas N. A. Solute diffusion in swollen membranes. Part II. Influence of crosslinking on diffusive properties //Journal of membrane Science. – 1984. – T. 18. – C. 227-239.

95. Lee P. I. Effect of non-uniform initial drug concentration distribution on the kinetics of drug release from glassy hydrogel matrices //Polymer. – 1984. – T. 25. – №. 7. – C. 973-978.

96. Lee P. I. Novel approach to zero-order drug delivery via immobilized nonuniform drug distribution in glassy hydrogels //Journal of pharmaceutical sciences. – 1984. – T. 73. – №. 10. – C. 1344-1347.

97. Lee P. I. Initial concentration distribution as a mechanism for regulating drug release from diffusion controlled and surface erosion controlled matrix systems //Journal of controlled release. – 1986. – T. 4. – №. 1. – C. 1-7.

98. Huang X., Brazel C. S. On the importance and mechanisms of burst release in matrix-controlled drug delivery systems //Journal of controlled release. – 2001. – T. 73. – №. 2-3. – C. 121-136.

99. Alhaique F. et al. Studies on the release behaviour of a polysaccharide matrix //Pharmazie. – 1993. – T. 48. – №. 6. – C. 432-436.

100. Colombo P. et al. Drug volume fraction profile in the gel phase and drug release kinetics in hydroxypropylmethyl cellulose matrices containing a

soluble drug //European Journal of Pharmaceutical Sciences. – 1999. – T. 9. – №. 1. – C. 33-40.

101. Colombo P., Bettini R., Peppas N. A. Observation of swelling process and diffusion front position during swelling in hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) matrices containing a soluble drug //Journal of Controlled Release. – 1999. – T. 61. – №. 1-2. – C. 83-91.

102. Colombo P. et al. Analysis of the swelling and release mechanisms from drug delivery systems with emphasis on drug solubility and water transport //Journal of controlled release. – 1996. – T. 39. – №. 2-3. – C. 231-237.

103. Colombo P. et al. Swellable matrices for controlled drug delivery: gel-layer behaviour, mechanisms and optimal performance //Pharmaceutical science & technology today. – 2000. – T. 3. – №. 6. – C. 198-204.

104. Lee P. I., Kim C. J. Probing the mechanisms of drug release from hydrogels //Journal of controlled release. – 1991. – T. 16. – №. 1-2. – C. 229-236.

105. Tahara K., Yamamoto K., Nishihata T. Overall mechanism behind matrix sustained release (SR) tablets prepared with hydroxypropyl methylcellulose 2910 //Journal of controlled release. – 1995. – T. 35. – №. 1. – C. 59-66.

106. Colombo P. Swelling-controlled release in hydrogel matrices for oral route //Advanced Drug Delivery Reviews. – 1993. – T. 11. – №. 1-2. – C. 37-57.

107. Grassi M., Lapasin R., Pricl S. The effect of drug dissolution on drug release from swelling polymeric matrices: mathematical modeling //Chemical Engineering Communications. – 1999. – T. 173. – №. 1. – C. 147-173.

108. Grassi M. et al. Theoretical and experimental study on theophylline release from stearic acid cylindrical delivery systems //Journal of controlled release. – 2003. – T. 92. – №. 3. – C. 275-289.

109. Grassi M. et al. Preparation and evaluation of a melt pelletised paracetamol/stearic acid sustained release delivery system //Journal of controlled release. – 2003. – T. 88. – №. 3. – C. 381-391.

110. Wu X. Y., Zhou Y. Finite element analysis of diffusional drug release from complex matrix systems.: II. Factors influencing release kinetics //Journal of controlled release. – 1998. – Т. 51. – №. 1. – С. 57-71.
111. Zhou Y., Wu X. Y. Finite element analysis of diffusional drug release from complex matrix systems. I.: Complex geometries and composite structures //Journal of controlled release. – 1997. – Т. 49. – №. 2-3. – С. 277-288.
112. Simulation for Designing Clinical Trials. A Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling Perspective / ed. H. C. Kimko, S. B. Duffull // N.-Y. – Basel: Marcel Dekker, Inc, 2003. – 397 p.
113. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1 – С. 399-402.
114. Смехова, И. Е. Тест «Растворение» и современные подходы к оценке эквивалентности лекарственных препаратов / И. Е. Смехова, Ю. М. Перова, И. А. Кондратьева, А. Н. Родыгина, Н. Н. Турецкова // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2013. – № 1. – С. 50-61.
115. Gao, Z. In vitro dissolution testing with flow-through method: a technical note / Z. Gao // AAPS PharmSciTech. – 2009. – V. 10, № 4. – С. 1401-1405.
116. Heng, D. What is a suitable dissolution method for drug nanoparticles? / D. Heng, D. J. Cutler, H. K. Chan, J. Yun, J. A. Raper // Pharmaceutical research. – 2008. – V. 25. – № 7. – С. 1696-1701.
117. Klein, S. The use of biorelevant dissolution media to forecast the in vivo performance of a drug / S. Klein // The AAPS journal. – 2010. – V. 12, № 3. – С. 397-406.
118. Okumu, A. Dynamic dissolution testing to establish in vitro/in vivo correlations for montelukast sodium, a poorly soluble drug / A. Okumu, M. DiMaso, R. Löbenberg // Pharmaceutical research. – 2008. – V. 25, № 12. – С. 2778-2785.

119. Бардзокас Д. И., Зобнин А. И. Математическое моделирование физических процессов в композиционных материалах периодической структуры. – М.: Едиториал УРСС. – 2003. – 376 с.
120. Шевченко В. Г. Основы физики полимерных композиционных материалов // М.: МГУ. – 2010. – 99 с.
121. Дубатовская М. В. Аналитические методы в теории композиционных материалов : учеб.-метод. пособие / М. В. Дубатовская, С. В. Рогозин, С. Ф. Лебедь. – Минск : БГУ. – 2009. – 152 с.
122. Джонсон Н., Лион Ф. Статистика и планирование эксперимента в технике и науке: Методі планирования эксперимента. – М.: Мир. – 1981. – 520 с.
123. Dash S. et al. Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems // Acta Pol Pharm. – 2010. – Т. 67. – №. 3. – С. 217-223.
124. Maggio R. M., Castellano P. M., Kaufman T. S. PCA-CR analysis of dissolution profiles. A chemometric approach to probe the polymorphic form of the active pharmaceutical ingredient in a drug product // International journal of pharmaceutics. – 2009. – Т. 378. – №. 1-2. – С. 187-193.
125. Lao L. L. et al. Modeling of drug release from bulk-degrading polymers // International journal of pharmaceutics. – 2011. – Т. 418. – №. 1. – С. 28-41.
126. Ferrero, C. 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 / C. Ferrero, D. Massuelle, E. Doelker // Journal of Controlled Release. – 2010. – № 2. – С. 223-233.
127. Siepmann J., Siepmann F. Mathematical modeling of drug delivery // International journal of pharmaceutics. – 2008. – Т. 364. – №. 2. – С. 328-343.
128. Narasimhan, B. Mathematical models describing polymer dissolution: consequences for drug delivery / B. Narasimhan. // Advanced drug delivery reviews. – 2001. – №2. – С.195-210.

129. Hopfenberg, H. B. Controlled release from erodible slabs, cylinders, and spheres / H. B. Hopfenberg // Controlled release polymeric formulations. – 1976. – Vol. 33. – C. 26-32.
130. Karasulu, H. Y. Modeling of theophylline release from different geometrical erodible tablets / H. Y. Karasulu, G. Ertan, T. Köse // European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics. – 2000. – Vol. 49. – №. 2. – C. 177-182.
131. Siepmann J., Siepmann F. Modeling of diffusion controlled drug delivery //Journal of controlled release. – 2012. – T. 161. – №. 2. – C. 351-362.
132. Lao, L. L. Modeling of drug release from biodegradable polymer blends / L. L. Lao, S. S. Venkatraman, N. A. Peppas // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. – 2008. – Vol. 70. – №. 3. – C. 796-803.
133. Zhang Y. et al. DDSolver: an add-in program for modeling and comparison of drug dissolution profiles //The AAPS journal. – 2010. – T. 12. – №. 3. – C. 263-271.
134. Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1), European Medicinal Agency, Nov 2014. / [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmacokinetic-clinical-evaluation-modified-release-dosage-forms_en.pdf (дата обращения: 14.08.20).
135. Sharp S. S. FDA's Experience on IVIVC-New Drug Products //PQRI Workshop on Application of IVIVC in Formulation Development, Bethesda, MD. – 2012.
136. Suarez-Sharp S. et al. Regulatory experience with in vivo in vitro correlations (IVIVC) in new drug applications //The AAPS journal. – 2016. – T. 18. – №. 6. – C. 1379-1390.
137. FDA Guidance for Industry. Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation, and Application of In Vitro/In Vivo Correlations. Sep 1997.

138. Cardot J.M., Beyssac E., Alric M. Cardot J. M. et al. In vitro-in vivo correlation: importance of dissolution in IVIVC //Dissolution technologies. – 2007. – Т. 14. – №. 1. – С. 15-19.
139. Chilukuri D. M. Pharmaceutical product development in vitro-in vivo correlation. – 2007. – 205 с.
140. Emami J. et al. In vitro-in vivo correlation: from theory to applications //J Pharm Pharm Sci. – 2006. – Т. 9. – №. 2. – С. 169-189.
141. Кобзарь, А. И. Прикладная математическая статистика. / А. И. Кобзарь – М.: Физматлит, 2006. – 816 с.
142. Володарский Е. Т. Проверка однородности по критерию Фишера как дополнительный инструмент контроля при проверке условий повторяемости в исследуемых лабораториях / Е. Т. Володарский, Е. В. Козыр // Системи обробки інформації. – 2008. – №. 4. – С. 55-58.
143. Гмурман, В. Е. Теория вероятностей и математическая статистика: Учеб. пособие для вузов / В. Е. Гмурман. – М.: Высш. шк. – 2003. – 479 с.
144. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – Киев: Морион. – 2001. – 408 с.
145. Орлов А.И. Прикладная статистика. Учебник. / А.И.Орлов. – М.: Издательство «Экзамен». – 2004. – 656 с.
146. Закс Л. Статистическое оценивание. – М.: Статистика. – 1976. – 600 с.
147. Student. The probable error of a mean. // Biometrika. – 1908. – № 6 (1). – С. 1-25.
148. С. Гланц. Медико-биологическая статистика. – М., Практика. – 1998. – 459 с.
149. Изосорбида динитрат (Isosorbide dinitrate) / [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_70.htm (дата обращения: 14.08.20).

150. Красовский Г.И. Планирование эксперимента. / Г. И. Красовский, Г. Ф. Филаретов. – Минск: Изд-во БГУ. – 1982. – 302 с.
151. Ермаков С. М. Математическая теория планирования эксперимента. / С. М. Ермаков. – М: Наука. – 1983. – 392 с.
152. Григорьев Ю. Д. Методы оптимального планирования эксперимента: линейные модели: Учебное пособие. / Ю. Д. Григорьев. – СПб: Издательство «Лань». – 2015. – 320 с.
153. Лагутин, М. Б. Наглядная математическая статистика. / М. Б. Лагутин. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. – 2015. – 474 с.
154. Орлов А. И. Проверка статистической гипотезы однородности математических ожиданий двух независимых выборок: критерий Крамера-Уэлча вместо критерия Стьюдента / А. И. Орлов // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. – 2015. – №. 110.
155. Мельдоний (Meldonium) / [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2520.htm (дата обращения: 14.08.20).
156. Тьюки Дж. Анализ результатов наблюдений. Разведочный анализ. / Дж. Тьюки // М.: Мир. – 1981. – С. 57-61.
157. Гмурман, В. Е. Теория вероятностей и математическая статистика: Учеб. пособие для вузов / В. Е. Гмурман // М.: Высш. шк. – 2003. – 479 с.
158. De Boor, C. A practical guide to splines / Applied Mathematical Sciences / C. De Boor // N.-Y.: Springer-Verlag. – 2001. – V. 27. – 366 с.
159. Винберг Э. Б. Алгебра многочленов. / Э. Б. Винберг // М.: Просвещение. – 1980. – 176 с.
160. Эфрон, Б. Нетрадиционные методы многомерного статистического анализа / Б. Эфрон // М.: Финансы и статистика, – 1988. – 263 с.

161. Fishman, George S. Monte Carlo: concepts, algorithms, and applications. – Springer, – 1996.
162. Byung-Jin, A. Comparison of parametric and bootstrap method in bioequivalence test / A. Byung-Jin, Y. Dong-Seok // Korean J Physiol. Pharmacol. – 2009. – V. 13(5). – С. 367–371.
163. Williams, P. J. Resampling techniques and their application to pharmacometrics / P. J. Williams // Pharmacometrics: The science of quantitative pharmacology / N.-Y.: J. Wiley. – 2007. – С. 401-419.
164. Mager, H. Resampling methods in sparse sampling situations in preclinical pharmacokinetic studies / H. Mager, G. Göller // J. Pharm. Sci., – 1998. – V. 87, №3. – P. 372–378.
165. Мексидол (Mexidol) / [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_679.htm (дата обращения: 14.08.20).
166. Силденафил (Sildenafil) / [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2653.htm (дата обращения: 14.08.20).
167. US EPA; Estimation Program Interface (EPI) Suite. Ver. 4.11. Nov, 2012. Available from, as of Jun 12, 2014 / [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuitedl.htm> (дата обращения: 14.08.20).
168. Pirhayati F. H. Thermodynamic solubility and density of sildenafil citrate in ethanol and water mixtures: measurement and correlation at various temperature / F. H. Pirhayati, A. Shayanfar, A. Fathi-Azarbayjani, F. Martinez, S. Sajedi-Amin, A Jouyban // J. Mol. Liquids. – 2017. – V. 225. – С. 631–635.
169. Сытник О. Ю. Растворимость нитрата 1-[2,4-дихлор-β-(2,4-дихлорбензоксифенэтил)] – имидазола в смесях 1,2-пропиленгликоль – ПЭГ-400 / О. Ю. Сытник, А. П. Красноперов, Н. А. Ляпунов, Е. П. Безуглая // Вестник Харьковского нац. ун-та. – 2003. – № 596. Химия. Вып. 10 (33). – С. 166-170

170. Смирнова Н. А. Молекулярные теории растворов / Н. А. Смирнова // Л.: Химия. – 1987. – 336 с.
171. Hansen C. Hansen solubility parameters : a user's handbook / C. Hansen // Boca Raton – L. – N.–Y.: CRC Press. Taylor & Francis Group. – 2007. – 546 с.
172. Jouyban A. Handbook of solubility data for pharmaceuticals / A. Jouyban // L. – N.–Y.: CRC Press. – 2010. – 554 с.
173. Acree W. E. Mathematical representation of thermodynamic properties. Part 2. Derivation of the combined nearly ideal binary solvent (NIBS)/Redlich–Kister mathematical representation from a two–body and threebody interactional mixing model [Text] / W. E. Acree // Thermochemica Acta. – 1992. – V. 198. – C. 71–79.
174. Acree W. E. Comments concerning 'Model for solubility estimation in mixed solvent systems' / W. E. Acree // Int. J. Pharm. – 1996. – V. 127. – C. 27–30.
175. Jouyban–Gharamaleki A. A novel method for improvement of predictability of the CNIBS/R–K equation / A. Jouyban–Gharamaleki, J. Hanaee // Int. J. Pharmaceutics. – 1997. – V. 154. – C. 245–247.
176. Escalera J. B. Predicting the solubility of drugs in solvent mixtures: multiple solubility maxima and the chameleonic effect / J. B. Escalera, P. Bustamante, A. Martin // J. Pharmacy & Pharmacol. – 1994. – V. 4. – C. 172–176.
177. Bustamante P. Chameleonic effect of sulfanilamide and sulfamethazine in solvent mixtures. Solubility curves with two maxima / P. Bustamante, R. Ochoa, J. B. Escalera // Chem. Farm. Bull. – 1994. – V. 42, № 5. – C. 1129–1133.
178. Pirhayati F. H. Thermodynamic solubility and density of sildenafil citrate in ethanol and water mixtures: measurement and correlation at various temperature / F. H. Pirhayati, A. Shayanfar, A. Fathi–Azarbayjani, F. Martinez, S. Sajedi–Amin, A Jouyban // J. Mol. Liquids. – 2017. – V. 225. – C. 631–635.

ДОДАТОК А. Акт про впровадження результатів дисертаційної роботи



мікрохім
УКРАЇНЬКА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ

ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ
НАУКОВО-ВИРОБНИЧА ФІРМА «МІКРОХІМ»
93009, Україна, Луганська обл., м. Рубіжне, вул. Леніна, 33
Тел./факс: (06453) 6-16-00, 7-63-98, тел. (06453) 6-35-00, 7-66-07

Вих. № 2032-08/20

Дата: 28.08.2020

Затверджую
генеральний директор
ТОВ НВФ «Мікрохім»
І.Б. Погромський
2020 р.



АКТ

про практичне використання результатів дисертації Чорного О.О.
«НАУКОВІ ОСНОВИ РОЗРОБКИ ТЕХНОЛОГІЙ ПОЛІМЕРНИХ
КОМПОЗИЦІЙ ДЛЯ ОТРИМАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З
ПРОГНОЗОВАНИМ ПРОФІЛЕМ ВИВІЛЬНЕННЯ» на здобуття наукового
ступеня кандидата технічних наук (доктора філософії)

м. Рубіжне

20 серпня 2020 р.

Цим актом засвідчуємо, що у Товаристві з обмеженою відповідальністю «Науково-виробнича фірма «Мікрохім» (ТОВ НВФ «Мікрохім») у м. Рубіжне впроваджені наступні результати наукових досліджень О.О. Чорного, що викладені в його дисертації:

1. Результати досліджень дисертанта з моделювання кінетики вивільнення використані при створенні технологій, атестації продуктів і впровадження у серійне виробництво в ТОВ НВФ «Мікрохім» наступних нових препаратів пролонгованої дії у формі композиційних матричних таблеток:
 - препарат з торговою назвою «Дикор Лонг» на основі ізосорбиду динітрату. Технологія захищена патентом України на винахід № UA118382;
 - препарат з торговою назвою «Тризипін Лонг» на основі 2-(2-карбоксилатоетил)-1,1,1-триметилгідразинію;
 - препарат з торговою назвою «Армадін Лонг» на основі 2-етил-3-метил-6-гідроксіпіридину сукцинату;
2. Результати досліджень факторів, що впливають на розчинність силденафілу цитрату в рідкій полімервмісній системі використані при розробці та впровадженні в ТОВ НВФ «Мікрохім» технології виробництва рідкого композиційного препарату «Строндекс» миттєвого вивільнення у формі спрею.

www.microkhim.com.ua, e-mail: office@microkhim.com.ua
Код ЄДРПОУ - 13385409. п/р № IBAN UA453808050000000026001233164 в АТ «Райффайзен банк Аваль», МФО 380805.
ІПН-133854012123, свідоцтво платника ПДВ № 16553294. Платник податку на прибуток на загальних підставах.



МІКРОХІМ

УКРАЇНСКА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ

ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ
НАУКОВО-ВИРОБНИЧА ФІРМА «МІКРОХІМ»
93009, Україна, Луганська обл., м. Рубіжне, вул. Леніна, 33
Тел./факс: (06453) 6-16-00, 7-63-98, тел. (06453) 6-35-00, 7-66-07

3. Наукова методологія створення препаратів пролонгованої дії, що розвинута дисертантом, прийнята до використання у ТОВ НВФ «Мікрохім» як основа при розробці технологій нових матричних композиційних лікарських препаратів.

Усі наведені препарати пройшли Державну атестацію, випускаються серійно у ТОВ НВФ «Мікрохім» і поступають у аптекарські мережі України.

Директор з виробництва
ТОВ НВФ «Мікрохім»

Каршин Ю.В.

Директор департаменту
фармацевтичної розробки
ТОВ НВФ «Мікрохім»

Олійников Д.С.