

УДК 004.942:615.224: 678.016

doi:10.20998/2413-4295.2019.01.12

## МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ IN VIVO ИОНИЗИРУЕМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ИЗ МАТРИЧНЫХ КОМПОЗИЦИОННЫХ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВЕ ПОЛИМЕРНЫХ СВЯЗУЮЩИХ

А. А. ЧЕРНЫЙ<sup>1\*</sup>, С. А. КОНДРАТОВ<sup>2</sup>, Р. П. САВЯК<sup>1</sup>

<sup>1</sup> отдел экспериментальной разработки, ООО НПФ "Микрохим", Рубежное, УКРАИНА

<sup>2</sup> кафедра высшей математики и компьютерной технологии, Институт химических технологий Восточноукраинского национального университета имени Владимира Даля, Рубежное, УКРАИНА

\*e-mail: chornyi@microkhim.com

**АННОТАЦИЯ** Проведено исследование кинетики высвобождения 2-этил-3-метил-6-гидроксипиридина сукцината из таблеток пролонгированного действия, полученных с использованием полимеров гидроксипропилметилцеллюлозы марок К4М, К15М, К100М и К200М. Проверено гипотезу о возможности принятия для выборок нормального распределения отклика – степени высвобождения препарата. Выявлено слабое влияние природы полимера на кинетику высвобождения – максимальная относительная разность между средними значениями для каждого полимера не превышает 15 %. Проведена серия экспериментальных исследований в буферных растворах при pH 1,2; 4,5 и 6,8 для выявления влияния pH на кинетику высвобождения. Выявлено существенное влияние pH на скорость высвобождения – при pH 1,2 наблюдается более быстрое высвобождение. Кривые растворения при pH 4,5 и 6,8 практически совпадают. На примере субстанции 2-этил-3-метил-6-гидроксипиридина сукцината разработана математическая модель кинетики высвобождения in vivo, отражающая влияние pH среды на скорость высвобождения из матричных таблеток лекарственных препаратов, ионизированных в водных средах. Модель основана на статистическом исследовании данных кинетики высвобождения in vitro при pH 1,2; 4,5; 6,8, с последующим построением на их основе кубических сплайнов для усредненных кривых и выявлением наличия влияния pH. Эти данные используются на стадии моделирования in vivo с учетом степени высвобождения при pH на участке ЖКТ, предшествующим текущему. Условием применения модели является наличие нормального распределения погрешностей измерений in vitro с одинаковой дисперсией, не зависящей от pH. Значение дисперсии используется для моделирования границ профиля растворения методом Монте-Карло. Разработана процедура оценки верхних и нижних границ профилей высвобождения в организме методом Монте-Карло путем генерирования значений высвобождения для 100 испытаний на основе разработанной модели кинетики высвобождения. Модель использована при разработке и промышленном внедрении рецептуры матричных таблеток пролонгированной формы 2-этил-3-метил-6-гидроксипиридина сукцината (торговое название «Армадин») в ООО «Микрохим».

**Ключевые слова:** 2-этил-3-метил-6-гидроксиметилпиридина сукцинат; матричные таблетки; гранулы; статистический анализ; кинетика высвобождения; математическое моделирование in vivo

## DEVELOPMENT OF THE RECIPE FOR MATRIX COMPOSITIONS OF 2-ETHYL-3-METHYL-6-HYDROXYMETHYLPYRIDINE SUCCINATE FOR TABLETS OF PROLONGED ACTION BASED ON POLYMERIC BONDING

A. CHORNYI<sup>1</sup>, S. KONDRATOV<sup>2</sup>, R. SAVYAK<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Experimental development department, Research and Production Company "Microkhim", Rubizhne, UKRAINE

<sup>2</sup> Department of mathematics and computer technologies, Institute of Chemical Technology Volodymyr Dahl's East Ukrainian National University, Rubizhne, UKRAINE

**ABSTRACT** The kinetics of the release of 2-ethyl-3-methyl-6-hydroxypyridine succinate from extended-release tablets obtained using K4M, K15M, K100M and K200M hydroxypropyl methylcellulose polymers was studied. The hypothesis about the possibility of accepting for the samples the normal distribution of response - the degree of release of the drug was tested. A weak effect of the nature of the polymer on the kinetics of release was revealed — the maximum relative difference between the average values for each polymer does not exceed 15%. A series of experimental studies in buffer solutions at pH 1.2; 4.5 and 6.8 to identify the effect of pH on the kinetics of release. A significant effect of pH on the release rate was revealed - at pH 1.2 a faster release is observed. Dissolution curves at pH 4.5 and 6.8 practically coincide. Using the substance of 2-ethyl-3-methyl-6-hydroxypyridine succinate as an example, a mathematical model of the kinetics of in vivo release has been developed, which reflects the effect of pH on the rate of release of ionized drugs from matrix tablets in aqueous media. The model is based on a statistical study of in vitro release kinetics data at pH 1.2; 4.5; 6.8, with the subsequent construction on their basis of cubic splines for the averaged curves and revealing the presence of the influence of pH. These data are used at the in vivo modeling stage, taking into account the degree of release at pH in the gastrointestinal tract preceding the current one. A condition for the application of the model is the presence of a normal distribution of in vitro measurement errors with the same dispersion, independent of pH. The dispersion value is used to model the boundaries of the dissolution profile using the Monte Carlo method. A procedure has been developed for assessing the upper and lower boundaries of release profiles in the body by the Monte Carlo method by generating release values for 100 trials based on the

*developed release kinetics model. The model was used in the development and industrial implementation of the formulation of matrix tablets of a prolonged form of 2-ethyl-3-methyl-6-hydroxypyridine succinate (trade name "Armadin") in LLC "Mikrokhim".*

**Keywords:** 2-ethyl-3-methyl-6-hydroxymethylpyridine succinate; matrix tablets; granules; statistical analysis; release kinetics; math modeling in vivo

### Введение

В ранней публикации [1], на основе данных по кинетике высвобождения изосорбида динитрата (ИСДН) *in vivo*, разработана математическая модель высвобождения этого препарата *in vitro*, использованная для разработки пролонгированной формы с заданным профилем высвобождения. ИСДН, как лекарственная субстанция, является нейтральным веществом, которое не ионизируется в водных растворах. Это приводит к тому, что кинетика высвобождения не зависит от pH, что существенно облегчает создание модели высвобождения [1]. В то же время значительное количество субстанций препаратов – это ионизируемые соединения, обычно соли неорганических или карбоновых кислот. Поэтому возникают вопросы, связанные с влиянием природы полимеров и pH среды на кинетику высвобождения ионизируемых субстанций, их влияние на математическую модель высвобождения *in vivo* и подходы к созданию на их основе полимерно-лекарственных композиций пролонгированного действия с заданным профилем высвобождения.

Одним из лекарственных препаратов такого типа является 2-этил-3-метил-4-гидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС, рис. 1). Он используется как ингибитор свободнорадикальных процессов и мембранопротектор, обладающий антигипоксическим, стресспротекторным, ноотропным, противозлептическим и анксиолитическим действием [2-4]. Препарат быстро всасывается при приеме внутрь: полупериод абсорбции составляет 0,08-1 ч.

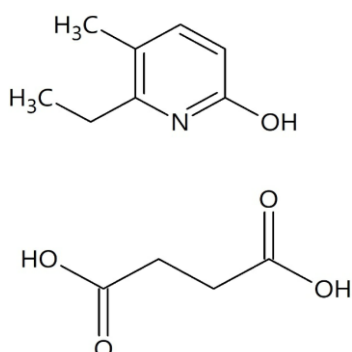


Рис. 1 – Структурная формула 2-этил-3-метил-4-гидроксипиридина сукцината

В связи с быстрым всасыванием и выведением препарата актуальная практическая задача – разработка на основе ЭМГПС лекарственных таблетированных препаратов пролонгированного действия, которые обеспечивали бы длительный терапевтический эффект при приеме внутрь. В частности, необходимо было создать рецептуру, в

которой высвобождение за 8-10 часов в желудочно-кишечном тракте составило бы порядка 80-95 % от содержания препарата в таблетке. Этим свойствам могут удовлетворять матричные таблетки пролонгированного действия.

На современном этапе пролонгирование является действенным методом повышения эффективности лекарственных препаратов. Обычные препараты часто требуют многократного введения, что сопровождается перепадами концентрации лекарства в крови, что безразлично организму. Пролонгированные препараты достигают терапевтического эффекта при уменьшении кратности приема, в значит – снижения токсичности и риска побочных эффектов [5,6]. Для модификации высвобождения уже несколько десятилетий применяются матричные лекарственные формы (МЛФ): таблетки, пеллеты, микрогранулы и т. д. [6]. В МЛФ лекарственное вещество, вместе со вспомогательными веществами, равномерно распределено в объеме матрицы – полимерного геля или пленки [7].

В настоящее время среди препаратов химико-фармацевтической промышленности с модифицированным высвобождением более половины приходится на МЛФ [6]. Причина этого заключается в том, что в производстве МЛФ не требуется сложного специфического оборудования и применения дорогостоящих технологических процессов, а с помощью современных вспомогательных веществ удается задавать желаемые характеристики высвобождения фармацевтических субстанций из матриц [6]. Наиболее часто в качестве матричного связующего применяют продукты модификации целлюлозы, в первую очередь – гидроксиметилпропилцеллюлозу (ГПМЦ) [8]. Считается [6], что создание новых МЛФ, которые можно рассматривать как специфические полимерные композитные материалы – один из самых экономичных путей разработки и производства инновационных лекарственных препаратов [6].

Современные технологи создания МЛФ опираются на математические модели кинетики высвобождения, которые создаются на основе экспериментальных данных для каждого препарата, получаемые *in vitro* в ходе лабораторных исследований. Эти модели можно разделить условно на 2 группы: теоретические и эмпирические [1,8-11]. Теоретические модели опираются различные физические модели высвобождения различных степеней сложности [9]. Недостатком большинства таких моделей является их неуниверсальность и наличие значительного числа параметров, которые не всегда возможно определить экспериментально. Поэтому широкое распространение получили



что расчетное значение критерия Шапиро-Уилка во всех случаях было больше критического (0,788 для  $n = 6$  [13]). Это позволяет принять гипотезу о нормальном распределении выборок и далее использовать аппарат параметрического статистического анализа, связанного с этим распределением. Для выявления влияния природы полимера использовали одномерный факторный анализ [14]. Проверяемым фактором был тип полимера, а откликом – результаты параллельных определений степени высвобождения в течение 1-14 часов. Расчеты проводили в среде MS Excel, используя надстройку «Анализ данных». Для всех значений времени влияние фактора «Природа

полимера» оказалось значимым: расчетные значения критерия Фишера (F) – отношения межгрупповой и внутригрупповой дисперсий во всех случаях оказались значительно больше табличного значения критерия для уровня значимости 0,05 (3,10) (табл. 1). Вместе с тем влияние природы связующего на кинетику высвобождения препарата оказывается достаточно слабым: максимальная относительная разность между средними значениями для каждого полимера не превышает 15 %. Поэтому, в первом приближении, можно считать, что марка ГПМЦ не влияет на кинетику высвобождения. В дальнейших экспериментах использовали ГПМЦ марки К15.

Таблица 1 – Кинетика высвобождения ЭМГПС (в процентах от содержания в таблетках) в зависимости от природы полимерного связующего и расчетные значения критерия Фишера для факторного анализа

t, час	Марка ГПМЦ	Результаты параллельных измерений						F
		1	2	3	4	5	6	
1	К-15	18,25	18,77	18,5	18,57	18,42	18,53	277,6
	К-200	16,75	16,68	16,52	16,78	16,81	17	
	К-100	19,02	18,78	18,82	18,5	18,75	18,67	
	К-6	19,53	19,5	19,41	19,78	19,57	19,23	
3	К-15	39,25	40,28	40,04	39,65	40,23	39,73	249,1
	К-200	37,2	37,38	36,47	36,92	36,84	37,43	
	К-100	38,81	38,28	38,2	37,81	38,58	38,76	
	К-6	42,8	43,13	43,33	43,39	42,71	42,28	
5	К-15	55,59	50,54	52,13	55,25	53,49	52,37	23,8
	К-200	49,15	50,43	51,41	49,38	50,95	48,97	
	К-100	50,24	50,34	51,85	51,44	50,11	51,42	
	К-6	55,94	55,68	55,14	53,99	56,02	56,38	
8	К-15	68,67	67,03	67,09	67,36	67,71	67,18	187,5
	К-200	62,77	63,35	64,24	62,85	63,02	62,71	
	К-100	65,76	65,91	66,08	67,37	65,82	66,43	
	К-6	71,13	71,03	71,69	70,97	71,32	72,7	
10	К-15	76,99	72,65	72,81	74,48	73,37	73,23	29,1
	К-200	69,89	70,43	73,91	70,3	71,5	69,74	
	К-100	72,19	72,76	72,99	74,45	72,35	72,9	
	К-6	77,62	77,17	77,77	77	78,94	80,6	
12	К-15	83,64	80,14	81,46	80,55	81,44	80,28	48,9
	К-200	80,88	80,86	83,05	79,71	79,98	79,57	
	К-100	77,7	77,84	78,1	81,1	78,98	78,96	
	К-6	85,89	87,16	87,14	85,74	86,18	87,49	
14	К-15	88,65	86,59	87,91	86,9	87,78	88,33	79,5
	К-200	87,03	86,9	87,76	87,44	86,03	85,72	
	К-100	85,72	87,44	86,03	87,76	87,03	86,9	
	К-6	93,62	93,18	93,04	91,78	92,11	93,96	

**Влияние pH среды на кинетику высвобождения**

Для выявления влияния pH на кинетику высвобождения проведена серия экспериментальных исследований в буферных растворах при pH 1,2; 4,5 и 6,8, имитирующих кислотность среды, соответственно, в желудке, тонком и толстом кишечнике. Результаты представлены в табл. 3. Исследование данных табл. 3 с помощью критерия Шапиро-Уилка показало, что для всех выборок при одинаковых значениях времени, кроме одной, расчетное значение критерия W оказывается большим

критического (0,788) [13]. Это свидетельствует, что данные можно описать в рамках нормального (гауссовского) распределения. Это позволило использовать факторный анализ для решения вопроса о влиянии величины pH на среднее значение высвобождения в каждый момент времени. Как следует из данных, приведенных ниже, при  $\alpha=0,05$  расчетные значения F-критерия Фишера (отношения межгрупповой и внутригрупповой дисперсий) во всех точках времени значительно превышают критическое табличное значение  $F_{табл} = 3,68$ .

Таблица 2 - Расчетные значение F–критерия Фишера

<i>t, час</i>	1	3	5	8	10	12	14
<i>F<sub>выч</sub></i>	34,0	34,3	35,7	63,7	86,5	98,3	78,7

Эти результаты свидетельствует, что влияние pH на скорость высвобождения является существенным и должно быть учтено в модели *in vitro*.

Как следует из табл. 3, существенно более высокая скорость высвобождения наблюдается при pH 1,2, а кривые растворения при pH 4,5 и 6,8 практически совпадают. Это может свидетельствовать, что скорость высвобождения связана с эффектами протонирования. Пиридиновый атом азота субстанции (pK<sub>B</sub> ~ 9) является слабоосновным и будет полностью протонироваться только в сильнокислой среде (pH 1,2). В слабокислой (pH 4,5) и нейтральной (pH 6,8) средах протонирования практически не происходит, и высвобождается только непротонированная форма.

Учитывая, что данные возможно описать с помощью нормального распределения, проведена проверка однородности дисперсий по каждой серии наблюдений по критерию Кохрена (отношению максимальной дисперсии *n* нормально

Таблица 3 – Кинетика высвобождения ЭМГПС (в % от содержания) из матричных таблеток в зависимости от pH.  $\bar{x}$  – среднее значение,  $S^2$  – дисперсия.

pH	<i>t, час</i>	Результаты параллельных измерений						–	$S^2$
		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
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
	14	82,2	88,2	87,9	85,8	85,0	84,2	85,5	5,093
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

### Моделирование высвобождения *in vivo*

Поскольку высвобождение ЭМГПС является pH-зависимым, кинетические кривые при постоянных значениях pH не отражают в полной мере высвобождение препарата в организме. Поэтому была разработана и исследована численная модель высвобождения ЭМГПС *in vitro* на основе данных *in vitro*, которая отражала бы влияние pH среды на

распределенных выборок одинакового объема *m* к сумме дисперсий выборок) [13,15]:

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

Для данных табл. 2 выполняется условие:

$$G_{\text{выч}} = 0,137 < G_{\text{таб}}(\alpha; m-1; n) = G_{\text{таб}}(0,05; 5; 21) = 0,342$$

$$t_{\text{ж}} + t_{\text{тк}} > t_i > t_{\text{ж}}$$

$$x_{\text{ж}} = x(t_{\text{ж}}) \quad t_{\text{тк}}^0 \quad x_{\text{ж}}$$

$$\Delta t_1 = t_{\text{тк}}^0 - t_{\text{ж}} \quad t_i > t_{\text{тк}} + t_{\text{ж}} \quad t_i + \Delta t_2 \quad x_{\text{тк}} = x(t_{\text{тк}} + \Delta t_1)$$

$$t_{\text{тол}}^0 \quad x_{\text{тк}} \quad \Delta t_2 = t_{\text{тол}}^0 - t_{\text{тк}} - t_{\text{ж}}$$

$$y_{i,\text{выч}} = \frac{x_i - \bar{x}}{\sigma}$$

В соответствие с [15] это означает, что дисперсии всех выборок можно считать одинаковыми. Пересчет данных табл. 1 для объединенной выборки дает усредненную дисперсию  $\bar{S}^2 = 3,302$  и среднеквадратичное отклонение:  $\bar{S} = \sqrt{3,302} = 1,82$ .

1. Исходные данные – массивы средних значений высвобождения для каждого значения времени при pH 1,2; 4,5; 6,8, то есть, усредненных кривых высвобождения *in vitro* для каждого значения pH. Эти значения интерполировали кубическими сплайнами.

2. Задавали границы изменения времени пребывания препарата в различных участках ЖКТ: желудок: 0,5–1 час, тонкий кишечник: 3–5 час, суммарное нахождение в ЖКТ: 14 час. Время пребывания в желудке ( $t_{ж}$ ) и тонком кишечнике ( $t_{тк}$ ) генерировали, как случайные величины, равномерно распределенные между приведенными границами

3. Для моделирования отдельного профиля высвобождения генерировали серию значений времени (0-14 час с шагом 0,5). Для каждого значения времени  $t_i$  проводили следующие вычисления:

а) при  $t_i < t_{ж}$  рассчитывали по сплайну для pH 1,2 степень высвобождения  $x_i$ ;

б) при  $t_{ж} + t_{тк} > t_i > t_{ж}$  рассчитывали по сплайну для pH 1,2 конечную степень высвобождения в желудке:  $x_{ж} = x(t_{ж})$ . Далее по сплайну для pH 4,5 находим значение времени ( $t_{тк}^0$ ), при котором степень высвобождения составляет  $x_{ж}$ . Исходя из этого значения рассчитывали поправку по времени для расчета высвобождения в тонком кишечнике с учетом высвобождения в желудке:

$$\Delta t_1 = t_{тк}^0 - t_{ж} \quad (3)$$

Далее при выполнении условия б) рассчитывали значения степени высвобождения  $x_i$  по сплайну для pH 4,5 для значения времени  $t_i + \Delta t_1$ ;

в) при  $t_i > t_{тк} + t_{ж}$  рассчитывали по сплайну для pH 4,5 конечную степень высвобождения в тонком кишечнике:  $x_{тк} = x(t_{тк} + \Delta t_1)$ . Далее по сплайну для pH 6,8 находим значение времени ( $t_{тол}^0$ ), при котором степень высвобождения составляет  $x_{тк}$ . Исходя из этого значения рассчитывали поправку по времени для расчета высвобождения в тонком кишечнике с учетом высвобождения в желудке и тонком кишечнике:

$$\Delta t_2 = t_{тол}^0 - t_{тк} - t_{ж} \quad (4)$$

Далее рассчитывали значения степени высвобождения  $x_i$  по сплайну для pH 6,8 для значения времени  $t_i + \Delta t_2$ , вплоть до последнего значения времени;

г) после получения всего массива значений  $x_i$  к ним (кроме  $x_1=0$ ) добавили поправку, представляющую собой нормально распределенную случайную величину со средним значением, равным 0 и стандартным отклонением, равным заданному значению (1,8)

Рассмотренный алгоритм реализован в среде пакета прикладной математики Scilab. Генерацию

профилей проводили 100-1000 раз. Соединяя соседние точки прямыми, получили графический образ граничных значений высвобождения *in vivo* (рис. 2).

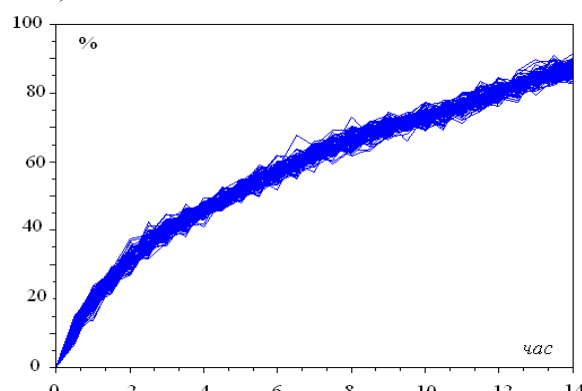


Рис. 2 – Графический образ граничных значений высвобождения для числа испытаний  $n = 100$

Для более точной объективной оценки распределения степени высвобождения были получены эмпирические функции распределения в каждой временной точке и исследован их характер. Методом номограмм [15] было проверено, можно ли распределение данных считать нормальным. Для этого каждый набор из  $n = 100$  значений степени высвобождения упорядочивали по возрастанию. Для набора рассчитали среднее значение ( $\bar{x}$ ) и среднеквадратическое отклонение ( $\sigma$ ). Каждому значению  $x_i$  приписывали вероятность  $(i-0,5)/n$ . Для каждого значения  $x_i$  рассчитывали нормированное значение:

$$y_{i, \text{выч}} = \frac{x_i - \bar{x}}{\sigma} \quad (5)$$

Для каждого значения вероятности рассчитывали значение обратной функции стандартного нормального распределения  $y_{\text{теор}}$  с помощью функции Excel НОРМ.СТ.ОБР()

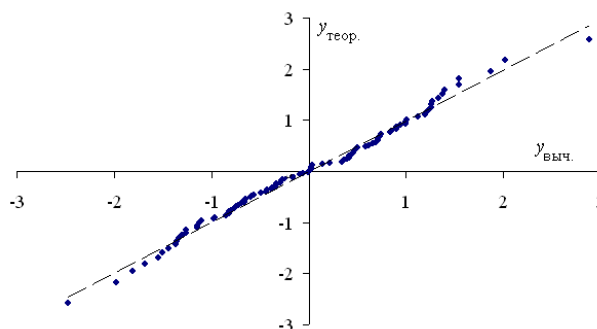


Рис. 3 – Зависимость  $y_{\text{теор}}$  от  $y_{\text{выч}}$  для статистического моделирования степени высвобождения для  $t=13$  час

Как следует из рис. 3, точки зависимости  $y_{\text{теор}}$  от  $y_{\text{выч}}$  хорошо ложатся на прямую  $y_{\text{теор}}=0,994y_{\text{выч}}$  с угловым коэффициентом, очень близким к 1. Коэффициент детерминации (0,99) также близок к 1. Такие зависимости наблюдались для всех временных точек. Это свидетельствует, что в каждой точке

времени высвобождение *in vivo* можно описать нормальным распределением [16]. Стандартные отклонения в каждой временной точке практически одинаковы и составляют 1,7-1,9 % (табл. 4). Для получения оценок верхней и нижней границ высвобождения приняли, что среднеквадратическое отклонение имеет верхнюю границу 2. Тогда для нормального распределения можно построить 95%-ный доверительный интервал, полудлина которого равна  $\pm 1,96 \pm \approx \sigma 2 \pm = \sigma 4\%$ . Значения границ приведены в табл. 3. Как следует из этих данных, проектируемые значения степени высвобождения находятся внутри заданного интервала высвобождения, представленного выше.

### Обсуждение результатов

Исходя из изложенного, можно сделать вывод, что статистический подход к описанию высвобождения *in vivo*, разработанный ранее [1] для неионизируемых субстанций, можно, после некоторого модифицирования, использовать для субстанций, которые ионизируются в водных растворах. Модифицирование заключается в учете влияния pH путем последовательного введения

поправок на растворимость в средах, предшествующих текущей. Для получения этих поправок используется сплайн-аппроксимация усредненной кривой высвобождения *in vitro* при заданных значениях pH по всему диапазону времени. Условием использования этого метода является наличие нормального распределения погрешностей степени высвобождения и их одинаковой дисперсии (однородность по Кохрену) при разных pH. Это позволяет моделировать методом Монте-Карло верхние и нижние границы профилей высвобождения *in vivo* по данным *in vitro*.

На сегодняшний день математическое моделирование – это единственно возможный метод изучения высвобождения препаратов в организме. Поэтому рассмотренный подход можно рассматривать, как полезный с точки зрения методологии исследований комбинированных лекарственных препаратов. На основании результатов приведенных исследований, в частности, была разработана рецептура таблеток пролонгированной формы 2-этил-3-метил-6-гидроксипиридина сукцината (торговое наименование «Армадин»), налажено промышленное производство этого препарата в ООО НПФ "Микрохим" (г. Рубежное, Украина).

Таблица 4 – Средние значения ( $\bar{x}$ , %), стандартные отклонения ( $\sigma$ ) и границы высвобождения ЭМГПС

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

### Выводы

На примере субстанции 2-этил-3-метил-6-гидроксипиридина сукцината разработана математическая модель кинетики высвобождения *in vivo* лекарственных препаратов, ионизированных в водных средах, из матричных таблеток, позволяющая оценивать верхние и нижние границы профилей высвобождения в организме.

Модель основана на статистическом исследовании данных кинетики высвобождения *in vitro* при pH 1,2; 4,5; 6,8, с последующим построением на их основе сплайнов для усредненных кривых и выявлением наличия влияния pH. Эти данные

используются на стадии моделирования *in vivo* с учетом степени высвобождения при pH на участке ЖКТ, предшествующим текущему.

Условием применения модели является наличие нормального распределения погрешностей измерений *in vitro* с одинаковой дисперсией. Последняя используется для моделирования границ профиля растворения методом Монте-Карло.

Рассмотренная модель использована при разработке и промышленном внедрении рецептуры матричных таблеток пролонгированной формы 2-этил-3-метил-6-гидроксипиридина сукцината (торговое название «Армадин») в ООО «Микрохим» (г. Рубежное, Украина).



## Список литературы

1. **Черный, А. А.** Разработка композиционных полимерных матричных таблеток с заданным временем высвобождения изосорбида динитрата методом математического моделирования / **А. А. Черный, С. А. Кондратов, Д. С. Олейников** // *Вестник НТУ «ХПИ»*, Серия: Новые решения в современных технологиях. – Харьков: НТУ «ХПИ». – 2019. – № 5 (1330). – С. 187-196. – doi:10.20998/2413-4295.2019.05.24.
2. **Volchegorskii, I. A.** Comparative analysis of the anxiolytic effects of 3-hydroxypyridine and succinic acid derivatives / **I. A. Volchegorskii, I. Y. Miroschnichenko, L. M. Rassokhina et al.** // *Pharmacology and Toxicology*. – 2015. – 6. – P. 756-761. – doi:10.1007/s10517-015-2855-3.
3. **Rumyantseva, S. A.** Antioxidant treatment of ischemic brain lesions / **S. A. Rumyantseva, A. I. Fedin, O. N. Sokhova** // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. – 2012. – 8. – P. 842-845. – doi:10.1007/s11055-012-9646-3.
4. **Voronina, T. A.** Mexidol: Main neuropsychotropic effects and mechanisms of action / **T. A. Voronina** // *Pharmateca*. – 2009. – №6. – P. 35-38.
5. **Быков, В. А.** Изучение влияния различных факторов на высвобождение лекарственных веществ из матричных таблеток / **В. А. Быков, Н. Б. Демина, В. А. Кеменова та ін.** // *Хим. Фарм. Журнал*. – 2005. – №5. – С. 40-45. – doi:10.30906/0023-1134-2005-39-5-40-45.
6. **Демина, Н. Б.** Современные тенденции развития технологии матричных лекарственных форм с модифицированным высвобождением / **Н. Б. Демина** // *Хим. Фарм. Журнал*. – 2016. – №7. – С. 44-50. – doi:10.30906/0023-1134-2016-50-7-44-50.
7. **Кондратов, А. П.** Капсулирование в полимерных пленках / **А. П. Кондратов, А. Н. Громов, В. Н. Манин**. – Москва: Химия, 1990. – 192 с.
8. **Siepmann, J.** Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) / **J. Siepmann, N. A. Peppas** // *Advanced drug delivery reviews*. – 2012. – V. 64. – P. 163-174. – doi:10.1016/j.addr.2012.09.028.
9. **Dash, S.** Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems / **S. Dash et al.** // *Acta Pol Pharm*. – 2010. – V. 67. – №. 3. – P. 217-223.
10. **Xu, G.** Influence of formulation change on drug release kinetics from hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets / **G. Xu, H. Sunada** // *Chemical and pharmaceutical bulletin*. – 1995. – V. 43. – №. 3. – P. 483-487. – doi:10.1248/cpb.43.483.
11. **Chorny, A.** Development of a bootstrap-model for determining the release of medicinal preparations in the human organism / **A. Chorny, R. Savyak, S. Kondratov** // *Восточно-Европейский журнал передовых технологий*. – 2017. – №. 3 (6). – С. 43-49. – doi: 10.15587/1729-4061.2017.102182.
12. **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 – 1126 с.
13. **Кобзарь, А. И.** Прикладная математическая статистика. / **А. И. Кобзарь**. – М.: Физматлит, 2006. – 816 с.
14. **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.
15. **Бочаров, П. П.** Теория вероятностей и математическая статистика / **П. П. Бочаров, А. В. Печинкин**. – М.: Физматлит, 2005. – 296 с.

## References (transliterated)

1. **Chernyy, A. A., Kondratov, S.A., Oleynikov, D. S.** Razrabotka kompozitsionnykh polimernykh matrichnykh tabletok s zadannym vremenem vysvobozhdeniya izosorbida dinitrata metodom matematicheskogo modelirovaniya [Development of composite polymer matrix tablets with a given release time of isosorbide dinitrate by mathematical modeling]. *Vestnik NTU «KhPI», Seriya: Novyye resheniya v sovremennykh tekhnologiyakh [Bulletin of NTU "KhPI". Series: New solutions in modern technologies]*, 2019, **5** (1330), 187-196, doi: 10.20998/2413-4295.2019.05.24.
2. **Volchegorskii, I. A., Miroschnichenko, I. Y., Rassokhina, L. M. et al.** Comparative analysis of the anxiolytic effects of 3-hydroxypyridine and succinic acid derivatives. *Pharmacology and Toxicology*, 2015, **6**, 756-761, doi: 10.1007/s10517-015-2855-3.
3. **Rumyantseva, S. A., Fedin, A.I., Sokhova, O. N.** Antioxidant treatment of ischemic brain lesions. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 2012, **8**, 842-845, doi: 10.1007/s11055-012-9646-3.
4. **Voronina, T. A.** Mexidol: Main neuropsychotropic effects and mechanisms of action. *Pharmateca*, 2009, **6**, 35-38.
5. **Bykov, V. A., Demina, N. B., Kemenova V. A., et al.** Izucheniye vliyaniya razlichnykh faktorov na vysvobozhdeniye lekarstvennykh veshchestv iz matrichnykh tabletok [Study of the influence of various factors on the release of drugs from matrix tablets]. *Khim. Farm. Zhurnal [Chem. Farm. Journal]*, 2005, **5**, 40-45, doi: 10.30906/0023-1134-2005-39-5-40-45.
6. **Demina, N. B.** Sovremennyye tendentsii razvitiya tekhnologii matrichnykh lekarstvennykh form modifitsirovannym vysvobozhdeniyem [Current trends in the technology of modified release matrix dosage forms] *Khim. Farm. Zhurnal [Chem. Farm. Journal]*, 2016, **7**, 44-50, doi: 10.30906/0023-1134-2016-50-7-44-50.
7. **Kondratov, A. P., Gromov, A. N., Manin, V. N.** Kapsulirovaniye v polimernykh plenkakh [Encapsulation in polymer films]. Moskva: Khimiya, 1990, 192.
8. **Siepmann, J., Peppas, N. A.** Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Advanced drug delivery reviews*, 2012, **64**, 163-174, doi: 10.1016/j.addr.2012.09.028.
9. **Dash, S. et al.** Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. *Acta Pol Pharm*, 2010, **67**, 3, 217-223.
10. **Xu, G., Sunada, H.** Influence of formulation change on drug release kinetics from hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets. *Chemical and pharmaceutical bulletin*, 1995, **43**, 3, 483-487, doi: 10.1248/cpb.43.483.
11. **Chorny, A., Savyak, R., Kondratov, S.** Development of a bootstrap-model for determining the release of medicinal preparations in the human organism. *Vostochno-Yevropeyskiy zhurnal peredovykh tekhnologiy [East European Journal of Advanced Technology]*, 2017, **3** (6), 43-49, doi: 10.15587/1729-4061.2017.102182.
12. **Derzhavna Farmakopeya Ukraini:** v 3 t. 2-ye vid. [State Pharmacopoeia of Ukraine: in 3 volumes. 2-d ed.] Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrains'kiy naukoviy farmakopeyniy tsentr yakosti likars'kikh zasobiv» [State Enterprise "Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Medicinal Products Quality"], 2015, **1**, 1126.



13. **Kobzar', A. I.** Prikladnaya matematicheskaya statistika [Applied Mathematical Statistics]. M.: Fizmatlit, 2006, 816.
14. **Lapach, S. N., Chubenko, A. V., Babich, P. N.** Statisticheskiye metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispol'zovaniyem Excel [Statistical methods in biomedical research using Excel]. Kyev: Morion, 2001, 408.
15. **Bocharov, P. P., Pechinkin, A. V.** Teoriya veroyatnostey i matematicheskaya statistika [Theory of Probability and Mathematical Statistics]. M.: Fizmatlit, 2005, 296.

#### Сведения об авторах (About authors)

**Черный Александр Александрович** – аспирант, Институт химических технологий Восточноукраинского национального университета имени Владимира Даля, аспирант кафедры высшей математики и компьютерной технологии; г. Рубежное, Украина. Научный сотрудник отдела экспериментальной разработки ООО НПФ «Микрохим»; г. Рубежное, Украина; ORCID: 0000-0002-6949-9247; e-mail: chornyi@microkhim.com.

**Alexandr Chornyi** – Postgraduate, Institute of Chemical Technology Volodymyr Dahl's East Ukrainian National University, postgraduate of the department of mathematics and computer technologies; Rubizhne, Ukraine. Research Fellow, Experimental Development Department, Research and Production Company "Microkhim" Ltd; Rubizhne, Ukraine; ORCID: 0000-0002-6949-9247; e-mail: chornyi@microkhim.com.

**Кондратов Сергей Алексеевич** – доктор химических наук, профессор, Институт химических технологий Восточноукраинского национального университета имени Владимира Даля, профессор кафедры высшей математики и компьютерной технологии; г. Рубежное, Украина; ORCID: 0000-0002-1963-0155; e-mail: kondratovsa@gmail.com.

**Serhii Kondratov** – Doctor of Chemical Sciences, Professor, Institute of Chemical Technology Volodymyr Dahl's East Ukrainian National University, Professor of the department of mathematics and computer technologies; Rubizhne, Ukraine; ORCID: 0000-0002-1963-0155; e-mail: kondratovsa@gmail.com.

**Савяк Роман Прокопович** – кандидат химических наук, доцент, научный сотрудник отдела экспериментальной разработки ООО НПФ «Микрохим»; г. Рубежное, Украина; ORCID: 0000-0001-9691-9473; e-mail: savyak@microkhim.com.

**Roman Savyak** – PhD, Associate Professor, Research Fellow, Experimental Development Department, Research and Production Company "Microkhim" Ltd; Rubizhne, Ukraine; ORCID: 0000-0001-9691-9473; e-mail: savyak@microkhim.com.

*Пожалуйста, ссылаетесь на эту статью следующим образом:*

**Черный, А. А.** Разработка рецептуры матричных композиций 2-этил-3-метил-6-гидроксиэтилпиридина сукцината для таблеток пролонгированного действия на основе полимерных связующих / **А. А. Черный, С. А. Кондратов, Р. П. Савяк** // *Вестник НТУ «ХПИ», Серия: Новые решения в современных технологиях.* – Харьков: НТУ «ХПИ». – 2019. – № 1. – С. 105-113. – doi:10.20998/2413-4295.2019.01.12.

*Please cite this article as:*

**Chornyi, A., Kondratov, S., Savyak, R.** Development of the recipe for matrix compositions of 2-ethyl-3-methyl-6-hydroxymethylpyridine succinate for tablets of prolonged action based on polymeric bonding. *Bulletin of NTU "KhPI". Series: New solutions in modern technologies.* – Kharkiv: NTU "KhPI", 2019, 1, 105-113, doi:10.20998/2413-4295.2019.01.12.

*Будь ласка, посилаетесь на цю статтю наступним чином:*

**Черный, О. О.** Математичне моделювання вивільнення *in vivo* лікарських препаратів що іонізуються з матричних композиційних таблеток на основі полімерних сполучних / **О. О. Черный, С. О. Кондратов, Р. П. Савяк** // *Вісник НТУ «ХПИ», Серія: Нові рішення в сучасних технологіях.* – Харків: НТУ «ХПИ». – 2019. – № 1. – С. 105-113. – doi:10.20998/2413-4295.2019.01.12.

**АНОТАЦІЯ** Проведено дослідження кінетики вивільнення 2-етил-3-метил-6-гідроксіпіридіна сукцината з таблеток пролонгованої дії, отриманих з використанням полімерів гідроксипропілметилцелюлози марок K4M, K15M, K100M і K200M. Перевірено гіпотезу про можливість прийняття для вибірок нормального розподілу відгуку - ступеня вивільнення препарату. Виявлено слабкий вплив природи полімеру на кінетику вивільнення – максимальна відносна різниця між середніми значеннями для кожного полімеру не перевищує 15%. Проведена серія експериментальних досліджень в буферних розчинах при рН 1,2; 4,5 і 6,8 для виявлення впливу рН на кінетику вивільнення. Виявлено суттєвий вплив рН на швидкість вивільнення - при рН 1,2 спостерігається більш швидке вивільнення. Криві розчинення при рН 4,5 і 6,8 практично збігаються. На прикладі субстанції 2-етил-3-метил-6-гідроксіпіридіна сукцината розроблена математична модель кінетики вивільнення *in vivo*, що відображає вплив рН середовища на швидкість вивільнення з матричних таблеток лікарських препаратів, іонізованих у водних середовищах. Модель заснована на статистичному дослідженні даних кінетики вивільнення *in vitro* при рН 1,2; 4,5; 6,8, з наступною побудовою на їх основі кубічних сплайнів для усереднених кривих і виявленням наявності впливу рН. Ці дані використовуються на стадії моделювання *in vivo* з урахуванням ступеня вивільнення при рН на ділянці шлунково-кишкового тракту, що перебує поточною. Умовою застосування моделі є наявність нормального розподілу похибок вимірювань *in vitro* з однаковою дисперсією, що не залежить від рН. Значення дисперсії використовується для моделювання кордонів профілю розчинення методом Монте-Карло. Розроблено процедуру оцінки верхніх і нижніх меж профілів вивільнення в організмі методом Монте-Карло шляхом генерування значень вивільнення для 100 випробувань на основі розробленої моделі кінетики вивільнення. Модель використана при розробці і промислового впровадженні рецептури матричних таблеток пролонгованої форми 2-етил-3-метил-6-гідроксіпіридіна сукцината (торгова назва «Армадін») в ТОВ «Мікрохім».

**Ключові слова:** 2-етил-3-метил-6-гідроксіметілпіридіна сукцинат; матричні таблетки; гранули; статистичний аналіз; кінетика вивільнення; математичне моделювання.

*Поступила (received) 27.08.2019*