

УДК 004.942:615.224: 678.016

doi:10.20998/2413-4295.2019.05.24

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

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

<sup>1</sup> отдел фармацевтической 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: chorny1@microkhim.com

**АННОТАЦИЯ** Изучена кинетика высвобождения изосорбида динитрата из покрытых и непокрытых гранул диаметром 0,5–0,8 мм и 0,8–1,25 мм, используемых для приготовления матричных таблеток. Проведен статистический анализ полученных результатов. Для одного и того же значения времени и разных значений pH рассчитано средние значения высвобождения и эмпирические значения критерия Шапиро–Уилка. Для набора серий при одном и том же времени и разных pH рассчитаны эмпирические значения критерия Кохрена и непараметрического критерия Краскелла–Уоллиса с учетом повторяющихся групп и поправкой Имана–Дэвенпорта на количество элементов в выборке. Установлено слабое влияние pH на кинетику высвобождения. При моделировании высвобождения из таблеток на основе гранул использованы характеристики нормального распределения для каждого из типов гранул и каждого значения времени. Рассчитано количество каждого типа гранул, входящего в состав ядра таблеток, для достижения желательного профиля высвобождения в среде Excel с использованием надстройки «Поиск решения». Для средних значений высвобождения для гранул трех типов методом наименьших квадратов получены значения масс суммарного содержания изосорбида динитрата. Для экспериментальной проверки модели разработана партия матричных таблеток с использованием покрытых и непокрытых гранул диаметром 0,5–0,8 мм. Проведено исследование кинетики высвобождения изосорбида динитрата из таблеток при pH 1,2; 4,5; 6,8. Проведены статистический анализ полученных данных и сравнение результатов с расчетами по модели. Установлено, что использованный подход позволяет с приемлемой точностью описать высвобождение изосорбида динитрата из таблеток. Установлен критерий точности – попадание экспериментального профиля высвобождения разработанной композиции в границы между максимальным и минимальным желательным профилем. В результате проведенных исследований разработан композиционный препарат пролонгированного действия «Дикор Лонг» на основе изосорбида динитрата. Препарат прошел государственные испытания, в ООО НПФ «Микрохим» налажен его промышленный выпуск.

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

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

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

<sup>1</sup> Pharmaceutical 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 release of isosorbide dinitrate from coated and uncoated granules with a diameter of 0.5–0.8 mm and 0.8–1.25 mm used for the preparation of matrix tablets was studied. A statistical analysis of the results is made. For the same time value and different pH values, the mean values of release and empirical values of the Shapiro – Wilk criterion were calculated. For a series of series at the same time and different pH, the empirical values of the Cochren test and the non-parametric Cruskell – Wallis test are calculated considering the repeating groups and the Iman – Davenport correction for the number of elements in the sample. A low pH effect on release kinetics has been established. When modeling the release of pellet-based tablets, the characteristics of the normal distribution for each of the granule types and each time value are used. The amount of each type of granules that make up the tablet core is calculated to achieve the desired release profile in Excel using the Search Solver add-in. For the mean values of release for the granules of three types by the least square's method, we obtained the mass values of the total content of isosorbide dinitrate. For experimental verification of the model, a batch of matrix tablets was prepared using coated and uncoated granules with a diameter of 0.5–0.8 mm. A study of the kinetics of release of isosorbide dinitrate from tablets at pH 1.2; 4.5; 6.8. A statistical analysis of the obtained data and a comparison of the results with calculations by the model were carried out. It has been established that the approach used makes it possible to describe the release of isosorbide dinitrate from tablets with an acceptable accuracy. The accuracy criterion is established - the experimental profile of release of the developed composition falls within the boundaries between the maximum and minimum desired profile. As a result of the research, a composite drug of prolonged action Dikor Long

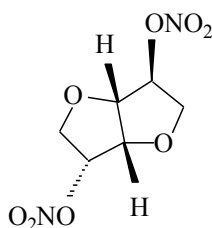
based on isosorbide dinitrate has been developed. The drug has passed state tests, its industrial production has been adjusted in Research and Production Company "Microkhim".

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

## Введение

В настоящее время ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из основных причин смерти в развитых странах. Наряду с профилактическими мерами по предотвращению ИБС, актуальной проблемой является разработка новых подходов к лечению, новых эффективных лекарственных средств. Лечение ИБС направлено на предотвращении приступов и риска развития осложнений и предусматривает прием антиишемических препаратов, нитратов, бета-адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов, статинов, антиагрегантов и др. [1].

Начиная с 1879 г., в лечении ИБС с успехом применяют нитроэфиры: нитроглицерин, изосорбида моно- и динитраты и др., эффект которых обусловлен образованием оксида азота (NO) [2–4]. Благодаря этому нитраты являются эффективными средствами для предотвращения и купирования приступов стенокардии [5,6]. Среди них в последние годы с успехом используют препараты на основе изосорбида динитрата (ИСДН), имеющего следующую структурную формулу:



Актуальной проблемой является разработка лекарственных форм с контролируемым высвобождением препарата в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Применение препаратов такого типа позволяет поддерживать в крови эффективные концентрации препаратов без проявления пиковых участков концентраций за счет частого приема таблеток. В настоящее время одним из наиболее перспективных методов разработки препаратов с контролируемым высвобождением является использование матричных гранул и таблеток [7,8].

Матричные таблетки получают прямым прессованием смесей лекарственных препаратов и вспомогательных веществ, подвергнутых предварительной грануляции [8]. Профиль высвобождения лекарственного средства из гранул регулируется путем подбора матрицеобразующего полимера, размера гранул, наличия покрытия гранул [9,10]. С этой точки зрения матричные таблетки можно рассматривать, как своеобразные композитные материалы, для которых также характерна матричная

структура и наличие поверхностей раздела между компонентами [11]. Среди матрицеобразующих полимеров наиболее универсальными являются эудражиты – продукты сополимеризации этилакрилата и метилметакрилата, скорость набухания которых не зависит от pH [9].

Матрица медленно набухает в содержимом желудочно-кишечного тракта и выводится из организма естественным путем в виде пористой массы. Набухающая, но не разрушающаяся матрица является ограничивающим и регулирующим фактором поступления жидкости внутрь таблетки и выделения раствора с препаратом в окружающую ее среду. Матричные таблетки высвобождают лекарственный препарат посредством диффузии раствора через барьерные мембраны и, частично, через микрокапилляры [8].

Проблемой при проектировании и создании матричных таблеток является подбор состава гранул для обеспечения профиля высвобождения, наиболее близкого к заданному. Современный подход к разрешению таких проблем заключается в разработке и использовании математических моделей.

В настоящее время в области моделирования процессов высвобождения разрабатываются математические модели, описывающие механизмы диффузии, эрозии и деградации матрицеобразующего полимера. Можно выделить следующие типы моделей: диффузионно-контролируемые модели [12]; модели на основе растворения полимера [13]; модели на основе эрозии [14,15]; модели для многокомпонентных систем – учитывают несколько стадий – высвобождение, диффузию и деградацию [16]. Эти модели обычно описываются сложными системами дифференциальных уравнений и содержат параметры, которые трудно или невозможно определить независимым экспериментальным путем, например, коэффициенты диффузии из гранул внутри таблетки в условиях сред ЖКТ. Поэтому такие модели хороши для понимания сущности и механизма пролонгированного действия лекарственных средств, но мало приспособлены для решения практических задач.

## Цель работы

Базовая идея настоящей работы заключается в использовании для производства таблеток композитного препарата пролонгированного действия нескольких составляющих с разной скоростью высвобождения. Такими компонентами могут быть два типа гранул: матричные непокрытые для сравнительно быстрого высвобождения (приготовлены грануляцией смеси матричной основы, ИСДН и наполнителя) и покрытые для более

медленного высвобождения препарата (поверхность гранул дополнительно покрыта слоем эудражита).

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

### Экспериментальная часть

Исходными веществами служили: субстанция изосорбида динитрата производства ООО НПФ «Микрохим», Украина, полимер EUDRAGIT® NE 30 D (30 %-ная водная дисперсия) производства Evonik Health Care, Германия, инертные компоненты: микрокристаллическая целлюлоза (JRS Pharma, Германия) и лактоза (Alpavit, Германия). Все компоненты были фармакопейного качества.

**Получение непокрытых гранул:** в водную дисперсию полимера EUDRAGIT® NE 30 D (15 % масс.) диспергировали изосорбида динитрат (40 % масс.) в смесителе Kenwood KM070. Полученную дисперсию добавляли в микрокристаллическую целлюлозу (45 % масс.). Полученную смесь перемешивали в течение 20 минут. Влажную массу экструдировали на грануляторе НГ-12 с диаметром отверстий 1,5 мм. Полученные гранулы сферонизировали на сферонизаторе с рифленным диском диаметром 320 мм и шагом рифления 2 мм, при скорости вращения диска 2000 об./мин (производства ООО НПФ «Микрохим», Украина) с последующей сушкой в сушильном шкафу СП-100С при 30 °С. Путем калибрования получали гранулы сферической формы размерами 0,5-0,8 мм и 0,8-1,25 мм

**Получение покрытых гранул:** на непокрытые гранулы размерами 0,5-0,8 мм наносили пленочное покрытие (8 % масс. от начальной массы гранул) путем распыления 30 %-ной дисперсии EUDRAGIT® NE 30 D в воде, с одновременным высушиванием в токе горячего воздуха (40 °С) в сферонизаторе производства ООО НПФ "Микрохим", Украина.

**Получение таблеток.** Непокрытые гранулы (25 % масс.), покрытые гранулы (27 % масс.) и лактозу (48 % масс.) смешивали и прессовали в двояковыпуклые таблетки на гидравлическом прессе ПГР-10 при давлении 10 атм. Диаметр таблеток 7 мм, масса 100 мг.

**Изучение кинетики высвобождения ИСДН** из гранул и таблеток проводили по методике теста «Растворение» в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи Украины [17]. Исследования проводили в аппарате Pharma Test PT DT-70, перемешивающее устройство – лопасть, 75 об/мин. Среды растворения – стандартные водные

буферные растворы с pH 1,2; 4,5; 6,8. Объем среды 1000 мл.

Количество ИСДН, перешедшее в раствор, определяли методом ВЭЖХ, хроматограф SHIMADZU LC-2010 СНТ с УФ-детектором, колонка Zorbax SB-C18 4,6 мм × 150 мм × 5 мкм, подвижная фаза: смесь метанол (55 % об.) – вода (35 % об.) – ацетатный буфер с pH=4,7 (10 % об.).

### Анализ данных по высвобождению ИСДН из гранул

На первом этапе исследований было проведено изучение кинетики высвобождения ИСДН из компонентов матричных таблеток – покрытых и непокрытых гранул препарата и проведен статистический анализ полученных результатов. Все исследования проводили в диапазоне времени высвобождения от 1 до 12 часов при pH водной фазы 1,2; 4,5 и 6,8, что имитирует кислотность среды в желудке, тонком и толстом кишечнике и общее время пребывания в ЖКТ [17]. Целью этих исследований было установления наличия или отсутствия влияния pH среды на кинетику высвобождения.

Измерения в каждый момент времени при каждом значении pH дублировали 12 раз. Полученные данные подвергали статистической обработке: для одного и того же значения времени и разных значений pH рассчитывали средние значения высвобождения (в % от содержания ИСДН в гранулах, которое составляло 100 мг), среднее квадратическое отклонение (СКО). Далее для каждой серии параллельных измерений при одном и том же значении pH и времени выдержки рассчитывали эмпирические значения критерия Шапиро–Уилка [18] для проверки гипотезы о нормальном распределении. После этого для набора серий при одном и том же времени и разных pH рассчитывали эмпирические значения:

- критерия Кохрена [18,19] для проверки однородности дисперсий;
- непараметрического критерия Краскелла–Уоллиса с учетом повторяющихся групп и поправкой Имана–Дэвенпорта на количество элементов в выборке [20] для проверки гипотезы об отсутствии смещения в средних характеристиках (медианах) каждой выборки (гипотезу однородности выборок).

Результаты статистических расчетов для каждого типа гранул приведены в табл. 1–3. В таблицах 1–3 также приведены критические значения каждого из критериев для уровня значимости  $\alpha = 0,05$ , заимствованные из литературы [18,20] или рассчитанные с помощью статистических функций Excel [19]. Как следует из этих результатов, для большинства серий эмпирическое значение критерия Шапиро–Уилка превышает критическое, что позволяет принять гипотезу о наличии нормального распределения. Этот критерий является одним из

наиболее эффективных для проверки наличия нормального распределения в выборках [18].

Однако в большинстве случаев проверка однородности дисперсий по сериям при разных значениях pH по критерию Кохрена дает отрицательные результаты: практически во всех случаях эмпирическое значение этого критерия оказывается выше критического, что вынуждает отвергнуть гипотезу однородности. Сопоставление отдельных выборок друг с другом выявило, что серии при pH 1,2 и 4,5 с помощью критериев Фишера об однородности дисперсий [21] и Крамера–Уэлча о равенстве средних [22] выявило следующие закономерности:

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

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

- для выборок (pH 1,2) – (pH 6,8) и (pH 4,5) – (pH 6,8) в 80 процентах случаев дисперсии были

однородными, однако примерно в 50 % случаев отвергалась гипотеза о равенстве средних.

Полученные результаты можно интерпретировать следующим образом. В целом, на уровне невысоких значений СКО, значения степени высвобождения ИСДН из гранул при разных pH с точки зрения статистики нельзя считать однородными. По-видимому, причиной неоднородности являются отмеченные особенности высвобождения при pH 6,8. Однако, в целом, влияние pH на степень высвобождения оказывается слабым (табл. 1–3). Поэтому в первом приближении можно пренебречь различиями и считать, что pH не влияет на скорость высвобождения ИСДН из гранул различного типа.

Отметим, что из 17 серий при одинаковых pH и разных значениях времени и типов гранул только в 3 случаях наблюдалась неоднородность в рамках непараметрического критерия Краскела–Уиллиса, с помощью которого проверяется гипотеза о равенстве медиан [18, 20]. Это также служит доводом в пользу пренебрежения влиянием pH. При этом, очевидно, наблюдаются сильные различия для разных типов гранул (табл. 1–3).

Таблица 1 – Статистические характеристики кинетики высвобождения ИСДН из покрытых таблеток диаметром 0,5–0,8 мм. В круглых скобках приведены теоретические значения критериев при уровне значимости  $\alpha = 0,05$  и число степеней свободы. Для критерия Краскела–Уоллиса количество групп 3, количество элементов в группах: 12

Время, ч	pH	Степень высвобождения, %		Эмпирические значения критериев			Объединенные выборки		
		Среднее	СКО	Шапиро–Уилка (0,859; 12)	Кохрена (0,3482; 3; 11)	Краскела–Уоллеса (6,281)	Среднее	СКО	Шапиро–Уилка (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					
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					

Таблица 2 – Статистические характеристики кинетики высвобождения ИСДН из непокрытых таблеток диаметром 0,5–0,8 мм. В круглых скобках приведены теоретические значения критериев при уровне значимости  $\alpha = 0,05$  и число степеней свободы. Для критерия Краскела–Уоллеса количество групп 3, количество элементов в группах: 12

Время, ч	pH	Степень высвобождения, %		Эмпирические значения критериев			Объединенные выборки		
		Среднее	СКО	Шапиро–Уилка (0,859; 12)	Кохрена (0,3482; 3; 11)	Краскела–Уоллеса (6,281; 12; 3)	Среднее	СКО	Шапиро–Уилка (0,935; 36)
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					

Таблица 3 – Статистические характеристики кинетики высвобождения ИСДН из непокрытых таблеток диаметром 0,8–1,25 мм. В круглых скобках приведены теоретические значения критериев при уровне значимости  $\alpha = 0,05$  и число степеней свободы. Для критерия Краскела–Уоллеса количество групп 3, количество элементов в группах: 12

Время, ч	pH	Степень высвобождения, %		Эмпирические значения критериев			Объединенные выборки		
		Среднее	СКО	Шапиро–Уилка (0,859; 12)	Кохрена (0,3482; 3; 11)	Краскела–Уоллеса (6,281; 12; 3)	Среднее	СКО	Шапиро–Уилка (0,935; 36)
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					
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					

Таблица 4 – Желательный профиль высвобождения ИСДН в препарате пролонгированного действия

Время, ч	0	1	2	4	6	8	10	12
Нижний предел высвобождения, %	0	20	40	55	70	75	80	90
Верхний предел высвобождения, %	0	40	60	75	90	95	100	100
Средний профиль, %	0	30	50	65	80	85	90	95

**Анализ объединенных выборок**

Учитывая слабое влияние рН на кинетику высвобождения, мы объединили выборки при разных рН для каждого значения времени и проанализировали полученные объединенные выборки. Результаты представлены в табл. 1–3. Как следует из этих данных, средние значения и СКО для объединенных выборок оказываются близкими к соответствующим значениям исходных выборок. Проверка гипотезы соответствия распределения объединенных выборок нормальному распределению по критерию Шапиро–Уилка показало, что для 15 выборок из 17 эту гипотезу можно принять для уровня значимости 0,05, а для двух других – на уровне значимости 0,01–0,02. Поэтому далее при моделировании высвобождения из таблеток на основе гранул использовали характеристики нормального распределения для каждого из типов гранул и каждого значения времени.

**Математическое моделирование состава таблеток с заданным профилем высвобождения ИСДН**

При составлении модели исходили из следующих допущений:

- а) гранулы разных типов высвобождают ИСДН независимо друг от друга;
- б) кинетика высвобождения ИСДН из гранул одного типа в составе таблеток такая же, как для свободных гранул.

Модели строили в расчете на высвобождение суммарного количества ИСДН в количестве 100 мг, входящего в состав гранул. Тогда полученные результаты численно равны доле высвободившегося препарата в % в каждый момент времени. Исходя из массовой доли ИСДН в составе каждого типа гранул и дозировки субстанции в мг, можно рассчитать количество каждого типа гранул, входящего в состав ядра таблеток.

Для составления модели необходимо задать желательный профиль высвобождения в виде табличной зависимости степени высвобождения препарата от времени, в пределах от 0 до 12–14 часов (среднее полное время пребывания желудочно-кишечном тракте человека лекарственных средств от момента введения до выведения). По опыту практического применения изосорбида динитрата в медицинской практике, для препарата пролонгированного действия был предложен профиль высвобождения, представленный в табл. 4. Данные представлены в виде желательного нижнего и верхнего предела высвобождения ИСДН, по которым

был рассчитан средний профиль. Расчет состава проводили по среднему профилю.

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

$$M_j = \frac{\sum_{i=1}^r \pi_{ji} m_i}{100} \tag{1}$$

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

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

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

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

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

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

$$\sum_{i=1}^r m_i = 100 \tag{4}$$

и  $r$  неравенств:

$$m_i \geq 0, \quad i=1, 2, \dots, r \tag{5}$$

Рассмотренная задача без дополнительной формализации может быть решена в среде Excel с использованием надстройки «Поиск решения». В результате получается вектор значений масс ИСДН в гранулах каждого типа, описывающего оптимальный профиль, наиболее близкий к желательному профилю (в смысле метода наименьших квадратов).

Используя этот метод для средних значений высвобождения для гранул трех типов (табл. 1–3), методом наименьших квадратов получены следующие значения масс на 100 мг суммарного содержания ИСДН:

- масса ИСДН из покрытых гранул диаметром 0,5–0,8 мм – 50,3 мг;
- масса ИСДН из непокрытых гранул диаметром 0,5–0,8 мм – 49,7 мг;
- масса ИСДН из непокрытых гранул диаметром 0,8–1,25 мм – 0 мг.

Это указывает, что для построения оптимального профиля в данном случае достаточно двух типов данных.

### Экспериментальная проверка модели

Для экспериментальной проверки модели была наработана партия матричных таблеток с использованием покрытых и непокрытых гранул диаметром 0,5–0,8 мм. Масса ИСДН в каждом типе гранул была одинакова и составляла 10 мг. Проведено исследование кинетики высвобождения ИСДН из таблеток по методике, описанной выше, при pH 1,2; 4,5; 6,8. В каждой точке времени проводили 12 параллельных определений степени высвобождения. Далее провели статистический анализ полученных данных и сравнение результатов с расчетами по модели.

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

а) в большинстве выборок, по критерию Шапиро–Уилка, принимается гипотеза о нормальном распределении;

б) несмотря на близость средних, выборки для одного и того же времени и разных pH, неоднородны по Кохрену. Неоднородность обусловлена статистическими различиями для выборок при pH 6,8 по сравнению с выборками при pH 1,2 и 4,5, которые оказались однородными;

в) в объединенных выборках (для разных pH), по критерию Шапиро–Уилка, принимается гипотеза о нормальном распределении.

Для объединенных выборок получены значения средних, которые сравнили с расчетным (по модели (3–5)) и желательным профилем. Как следует из рис. 1, разница между этими данными невелика: расчетный и экспериментальный профили различаются в пределах среднеквадратической погрешности (2,5–5% абс.). При этом все значения степени высвобождения для экспериментального профиля находятся в заданных пределах.

### Обсуждение результатов

Из изложенных результатов следует, что использованный подход, основанный на всесторонних статистических исследованиях свойств выборок,

характеризующих высвобождение ИСДН во времени, с последующей разработкой математической модели вида (3–5), позволяет с приемлемой точностью описать высвобождение ИСДН из таблеток. Критерием точности в нашем случае является попадание экспериментального профиля высвобождения разработанной композиции в границы между максимальным и минимальным желательным профилем. Эффективность и корректность этого подхода связана со следующими условиями:

1) Наличием нормального распределения (или распределения, близкого к нормальному) выборок результатов параллельных определений высвобождения при каждом значении времени и pH.

2) Независимостью или слабой зависимостью степени высвобождения от pH среды.

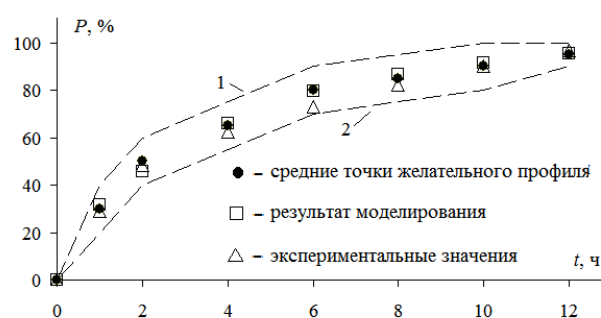


Рис. 1 – Желательный, расчетный и экспериментальный профиль высвобождения ИСДН из таблеток. 1, 2 – верхний и нижний пределы желательного профиля

Первое условие сильно облегчает расчеты по установлению однородности выборок, однако, наличие нормального распределения не является определяющим: в общем случае эту задачу можно решать численным моделированием на компьютере, например, с использованием бутстреп-метода [23–25]. Второе условие является более серьезным. В общем случае разработка модели при pH зависимом высвобождении – это отдельная и более сложная задача. Вместе с тем, при создании препаратов пролонгированного действия, очевидно, важным является равномерное (и замедленное) высвобождение препарата, поэтому в этих случаях следует подбирать композиции полимеров, которые обеспечивают высвобождение, слабо зависящее от pH. Таким образом, разработанный подход может служить методологической основой для создания комбинированных лекарственных препаратов пролонгированного действия.

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

**Выводы**

1. Исследованы профили высвобождения изосорбида динитрата из гранул различных типов в зависимости от pH, размеров и трех типов гранул, наличия покрытия.

2. На основании статистического анализа показано слабое влияние pH на степень высвобождения в каждый момент времени, что позволяет объединить выборки при разных pH. Показано, что объединенные выборки имеют нормальное распределение, рассчитаны характеристики для каждой точки времени.

3. Разработана аддитивная математическая модель высвобождения ИСДН в виде системы линейных уравнений с ограничениями на значения определяемых параметров. Методом наименьших квадратов определены параметры модели – вклад каждого типа гранул в общую массу препарата, обеспечивающие близость к среднему желательному профилю высвобождения, который задается.

4. Экспериментально показано, что предложенный состав таблеток обеспечивает высвобождение препарата с профилем, близким к заданному.

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

**Список литературы**

- Клінічні рекомендації з діагностики та лікування гострої серцевої недостатності: оновлення 2014 року. Спільні рекомендації Асоціації кардіологів, Асоціації з невідкладної кардіології та Асоціації анестезіологів-реаніматологів України. – УКЖ, 2014; додаток 2.
- Жиляев, Е. В.** Нитраты в лечении стабильной стенокардии: новые горизонты / **Е. В. Жиляев.** // *Медицинское маркетинговое агентство «МедиаМедика».* – 2010. – №1. – С. 14-18. – doi: 10.26442/2079-5696\_2010.1.14-18.
- Лупанов, В. П.** Терапия нитратами больных хронической ишемической болезнью сердца (вопросы и ответы) / **В. П. Лупанов.** // *Справочник поликлинического врача.* – 2009. – №9. – С. 13-19.
- Привалов, Д. В.** Применение внутривенного нитроглицерина в неотложной кардиологии / **Д. В. Привалов.** // *Фарматека.* – 2003. – №6. – С. 29-32.
- Лупанов, В. П.** Нитраты в лечении больных ишемической болезнью сердца: фокус на изосорбида динитрат / **В. П. Лупанов.** // *Медицинский совет.* – 2015. – №8. – С. 86-90. - doi:10.21518/2079-701X-2015-8-86-90.
- Перепеч, Н. Б.** Нитраты в лечении больных ишемической болезнью сердца / **Н. Б. Перепеч, А. О. Недошивин** // *Пособие для врачей.* – СПб.: НИИ кардиологии МЗ РФ СПб. – 1998. – 23 с.
- Rathbone, M. J.** Modified-release drug delivery technology / **M. J. Rathbone, J. Hadgraft, M. S. Roberts** et al. // *CRC Press.* – 2008. – P. 962. – doi: 10.1201/9780203910337.
- Чуешов, В. И.** Промышленная технология лекарств / **В. И. Чуешов, М. Ю. Чернов, Л. М. Хохлова.** – Харьков: Изд-во НФАУ, 2002. – Т. 2. – 716 с.
- Bölskei, E.** Optimization of preparation of matrix pellets containing Eudragit® NE 30D / **É. Bölskei, G. Regdon, T. Sovány** et al // *Chem Eng Res Des.* – 2012. – № 90. – P. 651-657. – doi: 10.1016/j.cherd.2011.09.005.
- Bryan, M. P.** Stages in spherulisation: evolution of pellet size and shape during spherulisation of microcrystalline cellulose-based paste extrudates / **M. P. Bryan, L. N. Atherton, S. Duffield** et al. // *Powder Technol.* – 2015. – №270. – P. 163-175. – doi: 10.1016/j.powtec.2014.10.014.
- Бондалетова, Л. И.** Полимерные композиционные материалы (Ч.1): учебное пособие / **Л. И. Бондалетова, В. Г. Бондалетов.** – Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2013. – 118 с.
- 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. – P. 223-233. – doi: 10.1016/j.jconrel.2009.09.011.
- Narasimhan, B.** Mathematical models describing polymer dissolution: consequences for drug delivery / **B. Narasimhan.** // *Advanced drug delivery reviews.* – 2001. – №2. – P.195-210. - doi:10.1016/S0169-409X(01)00117-X.
- Hopfenberg, H. B.** Controlled release from erodible slabs, cylinders, and spheres / **H. B. Hopfenberg** // *Controlled release polymeric formulations.* – 1976. – Vol. 33. – P. 26-32. – doi: 10.1021/bk-1976-0033.ch003.
- Karasulu, H. Y.** Modeling of theophylline release from different geometrical erodible tablets / **H. Y. Karasulu, G. Ertan, T. Köse** // *European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics.* – 2000. – Vol. 49. – №. 2. – P. 177-182. – doi: 10.1016/S0939-6411(99)00082-X.
- 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. – P. 796-803. – doi: 10.1016/j.ejpb.2008.05.024.
- Державна Фармакопея України** [Текст]: 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.
- Кобзарь, А. И.** Прикладная математическая статистика / **А. И. Кобзарь.** – М.: Физматлит, 2006. – 816 с.
- 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.
- Лагутин, М. Б.** Наглядная математическая статистика / **М. Б. Лагутин.** – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015. – 474 с.
- 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** // *Системы обработки информации.* – 2008. – №. 4. – С. 55-58.
- 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(06). – С. 1-22.

23. **Эфрон, Б.** Нетрадиционные методы многомерного статистического анализа: Сборник статей / **Б. Эфрон.** – М.: Финансы и статистика, 1988. – 263 с.
24. **Шитиков, В. К.** Использование рандомизации и бутстрепа при обработке результатов экологических наблюдений / **В. К. Шитиков** // Принципы экологии. – 2012. – Т. 1. – № 1. – С. 4-24.
25. **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.

#### References (transliterated)

1. Klinichni rekomendatsiyi z diahnozyky ta likuvannya hostroyi sertsevoyi nedostatnosti: onovlennya 2014 roku. Spil'ni rekomendatsiyi Asotsiatsiyi kardiologiv, Asotsiatsiyi z nevidkladnoyi kardiologiyi ta Asotsiatsiyi anesteziologiv-reanimatologiv Ukrainy. [Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of acute heart failure: 2014 update. Joint recommendations of the Association of Cardiologists, the Association for Emergency Cardiology and the Association of Ukrainian Anesthetists and Resuscitation Technicians], UKZH, 2014; dodatok 2.
2. **Zhylyayev, Ye. V.** Nitraty v likuvanni stabil'noyi stenokardiyi: novi horizonty [Nitrates in the treatment of stable angina: new horizons]. Medical marketing agency "Media Medica", 2010, 12, 1, 14-18, doi: 10.26442/2079-5696\_2010.1.14-18.
3. **Lupanov, V. P.** Terapiya nitratomy khvorykh na khronichnu ishemichnu khvorobu sertsya (pytannya i vidpovidi) [Therapy with nitrates of patients with chronic coronary heart disease (questions and answers)]. *Dovidnyk poliklinichnoho likarya [Polyclinic doctor's guide]*, 2009, 9, 13-19.
4. **Pryvalov, D. V.** Zastosuvannya vnutrish'ovennoho nitrohlitserynu v nevidkladnoyi kardiologiyi. *Farmateka*, 2003, 6, 29-32.
5. **Lupanov, V. P.** Nitraty v likuvanni khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsya: fokus na yzosorbyda dynytrat. *Medychna rada*, 2015, 8, 86-90, doi: 10.21518/2079-701X-2015-8-86-90.
6. **Perepech, N. B., Nedoshyvin, A. O.** Nitraty v likuvanni khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsya [Nitrates in the treatment of patients with coronary heart disease] *Posibnyk d / likariv.* SPb.: NDI kardiologiyi MOZ RF SPb, 1998, 23.
7. **Rathbone, M. J., Hadgraft, J., Roberts, M. S., Lane, M. E.** (Eds.). Modified-release drug delivery technology. *CRC Press*, 2008, 962, doi: 10.1201/9780203910337.
8. **Chuyeshov, V. I., Chernov, M. U., Khokhlova, L. M.** Promyshlennaya tekhnologiya lekarstv [Industrial Drug Technology]. *Uchebnik dlya vuzov*, 2002, 2, 716.
9. **Bölskei E., Regdon G., Sovány T., et al.** Optimization of preparation of matrix pellets containing Eudragit® NE 30D. *Chem Eng Res Des*, 2012, 90, 651-657, doi: 10.1016/j.cherd.2011.09.005.
10. **Bryan, M. P., Atherton, L. N., Duffield, S., et al.** Stages in spheronisation: evolution of pellet size and shape during spheronisation of microcrystalline cellulose-based paste extrudates. *Powder Technol*, 2015, 270, 163-175, doi: 10.1016/j.powtec.2014.10.014.

11. **Bondaletova, L. I., Bondaletov, V. H.** Polimerni kompozytsiyini materialy (chastyna 1): navchal'nyy posibnyk [Polymer Composite Materials (Part 1): Tutorial]. Toms'k: Yzd-vo Toms'koho politekhnichnoho universytetu, 2013, 32-36.
12. **Ferrero, C., Massuelle, D., Doelker, E.** Towards elucidation of the drug release mechanism from compressed hydrophilic matrices made of cellulose ethers. II. Evaluation of a possible swelling-controlled drug release mechanism using dimensionless analysis. *Journal of Controlled Release*, 2010, 141, 2, 223-233, doi: 10.1016/j.jconrel.2009.09.011.
13. **Narasimhan, B.** Mathematical models describing polymer dissolution: consequences for drug delivery. *Advanced drug delivery reviews*, 2001, 48, 2, 195-210, doi: 10.1016/S0169-409X(01)00117-X.
14. **Hopfenberg, H. B.** Controlled release from erodible slabs, cylinders, and spheres. *Controlled release polymeric formulations*, 1976, 33, 26-32, doi: 10.1021/bk-1976-0033.ch003.
15. **Karasulu, H. Y., Ertan, G., Köse, T.** Modeling of theophylline release from different geometrical erodible tablets. *European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics*, 2000, 49, 2, 177-182, doi: 10.1016/S0939-6411(99)00082-X.
16. **Lao, L. L., Venkatraman, S. S., Peppas, N. A.** Modeling of drug release from biodegradable polymer blends. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2008, 70, 3, 796-803, doi: 10.1016/j.ejpb.2008.05.024.
17. **Derzhavna Farmakopeya Ukrainy:** v 3 t. / Derzhavne pidpryyemstvo «Ukrayins'kyi naukovyy farmakopeyny tsestr yakosti likars'kikh ZASOBIV» [State Enterprise "Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines"]. – 2-e vyd. – Kharkiv: Derzhavne pidpryyemstvo «Ukrayins'kyi naukovyy farmakopeyny tsestr yakosti likars'kikh ZASOBIV», 2015, 1, 1126.
18. **Kobzar, A. I.** Prykladna matematychna statystyka. M: Fyzmatlyt, 2006, 816.
19. **Lapach, S. N., Chubenko, A. V., Babych, P. M.** Statystychni metody v medyko-biologichnykh doslidzhennyakh z vykorystanniam Excel. [Statistical methods in biomedical research using Excel. [Text], Kyiv: Morion, 2001, 408.
20. **Lahutin, M. B.** Naochna matematychna statystyka. M: BYNOM, Laboratoriya znan', 2015, 474.
21. **Volodars'kyi, Ye. T., Kozyr, Ye. V.** Perevirka odnoridnosti za kryteriyem Fishera yak dodatkovyy instrument kontrolyu pry perevirtsi umov povtoryuvanosti v doslidzhuvanykh laboratoriyakh. *Systemy obrobky ynforyatsiyi*, 2008, 4, 55-58.
22. **Orlov, A. I.** Perevirka statystychnoyi hipotezy odnoridnosti matematychnykh ochikuvan' dvokh nezaleznykh vybirok: kryteriy Kramera-Uelcha zamist' kryteriyu St'yudenta [Testing the statistical hypothesis of the homogeneity of the mathematical expectations of two independent samples: the Kramer-Welch criterion instead of the Student's criterion]. *Politematychnoyi merezhevyi elektronnyy naukovyy zhurnal Kubans'koho derzhavnoho ahrarnoho universytetu*, 2015, 110(06), 1-22.
23. **Efron, B.** Нетрадиционные методы багатомірної статистичної аналізу: Збірник статей. [Text] Nontraditional methods of multivariate statistical analysis: Collection of articles. M: Finansy i statystyka, 1988, 263.
24. **Shytkov, V. K.** Vykorystannya randomizatsiyi i but-strepa pry obrobtsi rezul'tativ ekolohichnykh sposterzhen'. [The use of randomization and bootstrap when processing the

results of environmental observations. *Pryntsypy ekolohiyi [Principles of ecology]*, 2012, **1**, 1, 4-24.

25. **Chorny, A., Savyak, R., Kondratov, S.** Development of a bootstrap-model for determining the release of medicinal

preparations in the human organism. *Skhidno-Yevropeys'kyi zhurnal peredovykh tekhnolohiy*, 2017, **3** (6), 43-49, doi: 10.15587/1729-4061.2017.102182.

#### 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 фармацевтической разработки ООО НПФ «Микрохим»; г. Рубежное, Украина; ORCID :0000-0002-6949-9247; e-mail: chorny@microkhim.com.

**Alexandr Chorny** – 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, Pharmaceutical Development Department, Research and Production Company "Microkhim" Ltd; Rubizhne, Ukraine; ORCID: 0000-0002-6949-9247; e-mail: chorny@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.

**Олейников Дмитрий Сергеевич** – начальник отдела фармацевтической разработки ООО НПФ «Микрохим»; г. Рубежное, Украина; ORCID:0000-0002-8777-5815; e-mail: oleynikov@microkhim.com.

**Dmitriy Oleynikov** – Head of Pharmaceutical Development Department, Research and Production Company "Microkhim" Ltd; Rubizhne, Ukraine; ORCID:0000-0002-8777-5815; e-mail: oleynikov@microkhim.com.

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

**Roman Savyak** – PhD, Associate Professor, Research Fellow, Pharmaceutical 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 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.

*Please cite this article as:*

**Chorny, A., Kondratov, S., Oleynikov, D.** Development composite polymer matrix tablets with a preset time of isosorbide dinitrate release by the method of mathematical modeling. *Bulletin of NTU "KhPI". Series: New solutions in modern technologies.* – Kharkiv: NTU "KhPI", 2019, **5** (1330), 187-196, doi:10.20998/2413-4295.2019.05.24.

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

**Черный, О. О.** Розробка композиційних полімерних матричних таблеток із заданим часом вивільнення ізосорбиду динітрату методом математичного моделювання / **О. О. Черный, С. О. Кондратов, Д. С. Олійников** // *Вісник НТУ «ХПІ», Серія: Нові рішення в сучасних технологіях.* – Харків: НТУ «ХПІ». – 2019. – № 5 (1330). – С. 187-196. – doi: 10.20998/2413-4295.2019.05.24.

**АНОТАЦІЯ** Вивчено кінетику вивільнення ізосорбиду динітрату з покритих і непокритих гранул діаметром 0,5–0,8 мм і 0,8–1,25 мм, які використовуються для приготування матричних таблеток. Проведено статистичний аналіз отриманих результатів. Для одного і того ж значення часу і різних значень рН розраховано середні значення вивільнення і емпіричні значення критерію Шанпіро-Уїлкі. Для набору серії при одному і тому ж часу і різних рН розраховані емпіричні значення критерію Кохрена і непараметричного критерію Краскелла-Уолліса з урахуванням повторюваних груп і поправкою Імана-Девенпорта на кількість елементів у вибірці. Встановлено мало впливав рН на кінетику вивільнення. При моделюванні вивільнення з таблеток на основі гранул використані характеристики нормального розподілу для кожного з типів гранул і кожного значення часу. Розраховано кількість кожного типу гранул, що входить до складу ядра таблеток, для досягнення бажаного профілю вивільнення в середовищі Excel з використанням надбудови «Пошук рішення». Для середніх значень вивільнення для гранул трьох типів методом найменших квадратів отримані значення мас сумарного змісту ізосорбиду динітрату. Для експериментальної перевірки моделі напрацьована партія матричних таблеток з використанням покритих і непокритих гранул діаметром 0,5–0,8 мм. Проведено дослідження кінетики вивільнення ізосорбиду динітрату з таблеток при рН 1,2; 4,5; 6,8. Проведено статистичний аналіз отриманих даних і порівняння результатів з розрахунками за моделлю. Встановлено, що використаний підхід дозволяє з прийнятною точністю описати вивільнення ізосорбиду динітрату з таблеток. Встановлено критерій точності – потрапляння експериментального профілю вивільнення розробленої композиції в кордону між максимальним і мінімальним бажаним профілем. В результаті проведених досліджень розроблений композиційний препарат пролонгованої дії «Дикор Лонг» на основі ізосорбиду динітрату. Препарат пройшов державні випробування, в ТОВ НВФ «Мікрохім» налагоджений його промисловий випуск.

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

Поступила (received) 18.02.2019