

**НОВЫЕ ПОДХОДЫ К МОДЕЛИРОВАНИЮ РАСТВОРЕНИЯ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И ИХ ВЫСВОБОЖДЕНИЮ ИЗ  
ТАБЛЕТОК**

**Черный А. А.<sup>1)</sup>, Савяк Р. П.<sup>1)</sup>, Олейников Д. С.<sup>1)</sup>, Кондратов С. А.<sup>2)</sup>**

**НОВІ ПІДХОДИ ДО МОДЕЛЮВАННЯ РОЗЧИНЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ  
ПРЕПАРАТІВ ТА ЇХ ВИВІЛЬНЕННЮ З ТАБЛЕТОК**

**Чорний О. О.<sup>1)</sup>, Савяк Р. П.<sup>1)</sup>, Олійников Д. С.<sup>1)</sup>, Кондратов С. О.<sup>2)</sup>**

**NEW APPROACHES TO THE MODELING OF DISSOLUTION OF MEDICINAL  
DRUGS AND THEIR EXEMPTION FROM TABLETS**

**Chornyi A.<sup>1)</sup>, Savyak R.<sup>1)</sup>, Oleynikov D.<sup>1)</sup>, Kondratov S.<sup>2)</sup>**

<sup>1)</sup> ТОВ «НПФ «Мікрохім»

м. Рубіжне, Україна

[chornyi@microkhim.com](mailto:chornyi@microkhim.com)

<sup>2)</sup> Інститут хімічних технологій

Східноукраїнського національного університету ім. В. Даля,

г. Рубежне, Україна

[kondratovsa@gmail.com](mailto:kondratovsa@gmail.com)

*Разработана модель с использованием бутстреп-метода для оценки функции распределения высвобождения лекарственного препарата в человеческом организме. Рассмотрено применение метода для препарата Тризипин-Лонг. Для описания растворимости силденафила цитрата в системе пропиленгликоль–ПЭГ-400 предложено модифицированное уравнение Жуйбана-Акри. С использованием модели подобраны условия достаточного растворения препарата.*

**Ключевые слова:** бутстреп-моделирования, сплайн-интерполяция, профиль высвобождения, силденафила цитрат, уравнение Жуйбана-Акри

*Rozrobлено модель з використанням бутстреп-методу для оцінки функції розподілу вивільнення лікарського препарату в людському організмі. Розглянуто застосування методу для препарату Тризіпін-Лонг. Для описання розчинності силденафіла цитрату у системі пропиленгліколь–ПЕГ-400 запропоновано модифіковане рівняння Жуйбана-Акрі. З використанням моделі підібрані умови достатнього розчинення препарату.*

**Ключові слова:** бутстреп-модельювання, сплайн-інтерполяція, профіль вивільнення, силденафіла цитрат, рівняння Жуйбана-Акрі

*A model is developed using the bootstrap method to evaluate the distribution function of the drug release into the human body. The application of the method for Trizipine-Long is considered. To describe the solubility of sildenafil citrate in the propylene glycol–PEG-400 system, a modified Jouban-Akree equation is proposed. Using the model, the conditions for sufficient dissolution of the preparation are chosen.*

**Keywords:** bootstrap modeling, spline interpolation, release profile, sildenafil citrate, Jouban-Akree equation

### Введение

В настоящее время математическое моделирование широко используется на всех стадиях создания лекарственных препаратов. За последние 10 лет *Food and Drug Administration* (США) на основании результатов исследований с применением математического моделирования было выдано более 60 % разрешений на использование препаратов.

### Постановка задачи

Базовые задачи фармакологии связаны с моделированием процессов растворения лекарственных препаратов и высвобождения препаратов из таблеток в условиях человеческого организма. Последняя задача связана с разработкой препаратов пролонгированного действия с заданным профилем высвобождения.

Несмотря на наличие большого числа существующих подходов, на сегодняшний день отсутствует модель, не привязанная к конкретному механизму высвобождения, которую можно было бы использовать для оценки функции распределения высвобождения лекарственного препарата *in vivo* по данным *in vitro*.

### Анализ результатов исследований

Разработана компьютерная бутстреп-модель высвобождения, основанная на экспериментальных данных и позволяющая моделировать профили высвобождения лекарственного препарата *in vivo* по данным кинетики растворения *in vitro* при разных рН, имитирующих отдельные участки желудочно-кишечного тракта. Модель основана на интерполяции наборов экспериментальных данных для высвобождения при рН 1,2; 4,5 и 6,8 линейными и кубическими сплайнами и использовании для моделирования растворения в организме путем прохождения зон с указанными значениями рН (соответственно, желудка, 12-перстной кишки, тонкой и толстой кишки). Она позволяет оценить функцию распределения, средний профиль, разброс и доверительный интервал высвобождения *in vivo* в различных зонах желудочно-кишечного тракта. На модели, по данным *in vitro*, исследовано высвобождение *in vivo* препарата Тризипин-лонг, генерического аналога препарата «Мельдоний» (производство ООО НПФ "Микрохим", Украина, таблетки пролонгированного действия массой 1000 мг). По результатам компьютерного моделирования математическое ожидание и доверительный интервал (уровень значимости 0,05) массы высвобожденного лекарства за 14 часов из таблетки, содержащей 1000 мг препарата, составляют, соответственно, 865–872 мг и (784; 946) мг. Модель позволяет оценить функцию распределения, средний профиль, доверительный интервал высвобождения *in vivo* в различных зонах ЖКТ.

Важной проблемой в фармакологии является разработка безинъекционных систем быстрой доставки лекарственных препаратов в кровеносную систему с использованием спрей-форм. Для этого приходится для каждого препарата подбирать систему растворителей для обеспечения требуемой его концентрации. В настоящее время для описания растворимости в смеси растворителей в зависимости от их состава наиболее часто используется модель Жуйбана-Акри:

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

где  $f_{1,i}$ ,  $f_{2,i}$  – массовые, объемные или мольные доли чистых растворителей в бинарной смеси в  $i$ -той точке,

$S_i$  – растворимость препарата в  $i$ -той точке в массовых долях, моль/л или мольных долях,

$S_1$ ,  $S_2$  – растворимость препарата в чистых растворителях – компонентах смеси,

$T$  – температура растворения, К,

$J_k$  – коэффициенты модели, подбираемые методом наименьших квадратов.

Показано, что в случае силденафила цитрата, действующего начала препарата Viagra® для лечения эректильной дисфункции, уравнение (1) плохо описывает растворимость в системе 1,2-пропиленгликоль–ПЭГ-400.

Предложено модифицированное уравнение (2), содержащее нелинейный параметр – показатель степени  $\mu$  и позволяющее улучшить описание:

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

При этом коэффициент детерминации возрастает от 0,73 до 0,93 для модифицированного уравнения.

Полученные результаты обсуждены с позиции синергизма действия систем растворителей. Показано, что с увеличением кислотности растворимость силденафила цитрата возрастает. При этом в уравнении (2) происходит изменение всех коэффициентов, но положение максимума на кривой сохраняется. На основе исследований найден оптимальный состав системы для обеспечения растворимости на уровне 20-24 %, достаточной для применения в спрее. Полученные результаты легли в основу рецептуры производства силденафила цитрата в форме спрея, промышленный выпуск препарата под торговым названием «Строндекс» организован в ООО НПФ «Микрохим».

Обсуждены преимущества препарата в спрее по сравнению с традиционными таблетками «Viagra»®.