

УДК 615.014; 615.015.1; 615.453.6

ПРИМЕНЕНИЕ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ПРИ ОЦЕНКЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ *IN VITRO*

Н.И. Филиппова^{1*}, А.А. Теслев¹

Резюме. В статье представлены описания математических моделей, используемых для изучения высвобождения лекарственных веществ из систем с модифицированным высвобождением (модели нулевого и первого порядков, модель Weibull, модель Нихон – Crowell, модель Higuchi, модель Baker – Lonsdale, модель Hopfenberg, модель Gompertz, модель Korsmeyer – Peppas, модель Peppas – Sahlin). Приведены результаты обработки данных экспериментов по изучению высвобождения ибупрофена из матричных таблеток на основе карбомера с применением моделей Higuchi и Korsmeyer – Peppas.

Ключевые слова: тест «Растворение», кинетика высвобождения, математическое моделирование, модифицированное высвобождение, ибупрофен, матричные таблетки, лекарственное вещество, лекарственная форма.

APPLICATION OF MATHEMATICAL MODELING IN THE EVALUATION OF *IN VITRO* DRUG RELEASE

N.I. Filippova^{1*}, A.A. Teslev¹

Abstract. Descriptions of mathematical models using for drug dissolution studying from modified-release systems (zero-order kinetic, first-order kinetic, Weibull model, Hixon – Crowell model, Higuchi model, Baker – Lonsdale model, Hopfenberg model, Gompertz model, Korsmeyer – Peppas model, Peppas – Sahlin model) were presented in the article. Results of ibuprofen release from carbomer matrix tablets were processed using Higuchi and Korsmeyer – Peppas models.

Keywords: dissolution test, release kinetic, mathematical models, modified-release, ibuprofen, matrix tablets, drug, dosage form.

1 – ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Минздрава России, 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, лит. А

1 – St.-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy, 14 A, Prof. Popova str., Saint-Petersburg, 197376, Russia

* адресат для переписки:

E-mail: natalia.philippova@pharminnotech.com

ВВЕДЕНИЕ

Важными этапами процесса разработки лекарственного препарата (ЛП) является выбор, рациональное обоснование лекарственной формы (ЛФ) и оценка высвобождения лекарственного вещества (ЛВ), особенно для ЛФ с модифицированным высвобождением [1].

Высвобождение лекарственного вещества (ЛВ) является процессом, обеспечивающим достижение фармакологического эффекта. В общем случае различают немедленное, пролонгированное, модифицированное [замедленное непрерывное, прерывистое (пульсирующее), отсроченное] высвобождение ЛВ [2, 3].

Прерывистое (пульсирующее) высвобождение – это высвобождение ограниченного количества ЛВ через временные промежутки, запрограммированные в препарате [4, 5].

Отсроченное высвобождение – это процесс высвобождения ЛВ за время, отличное от немедленно следующей локализации ЛФ [4].

Разработка математических моделей, учитывающих состав ЛФ и факторы, влияющие на вы-

свобождение, является актуальной при создании ЛФ и позволяет сократить количество исследований [6]. Применение моделей возможно за счёт введения некоторых упрощений (математических изменений) процесса высвобождения.

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О ПРИМЕНЕНИИ МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ

На профиль высвобождения ЛВ оказывают влияние различные факторы (вид ЛФ, полиморфизм, кристалличность, размер частиц, растворимость ЛВ и его дозировка и др.). Так, растворимые ЛВ высвобождаются из матричных таблеток главным образом за счёт диффузии, тогда как для малорастворимых ЛВ основным механизмом высвобождения является процесс эрозии матрицы [7].

Для интерпретации значений, полученных при анализе растворения ЛФ, могут использоваться уравнения, описывающие кривую растворения как математическую функцию от времени эксперимента $C(t)$.

Математические модели могут применяться в следующих случаях:

- оптимизация кинетики и определение механизмов высвобождения ЛВ;
- определение влияния технологических факторов (давление прессования, геометрические параметры, состав и проч.) на высвобождение ЛВ;
- оптимизация состава ЛП на основе уравнения высвобождения;
- прогнозирование степени высвобождения ЛВ и его диффузии из полимерной матрицы (сокращение числа экспериментов) [4].

МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ПРИ ИЗУЧЕНИИ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Математические модели позволяют спрогнозировать высвобождение ЛВ и определить параметры разрабатываемой ЛФ. Однако для составления модели, в наиболее полной мере отражающей высвобождение ЛВ, необходимо также учитывать параметры *in vivo* [8].

К настоящему времени разработано большое число моделей, описывающих высвобождение ЛВ из различных ЛФ:

- 1) модель нулевого порядка;
- 2) модель первого порядка;
- 3) модель Weibull;
- 4) модель Hixson – Crowell;
- 5) модель Higuchi;
- 6) модель Baker – Lonsdale;
- 7) модель Hopfenberg;
- 8) модель Gompertz;
- 9) модель Korsmeyer – Peppas;
- 10) модель Peppas – Sahlin и др.

Известно, что в ходе диффузии происходит перенос вещества из области с высокой в область с низкой концентрацией (по направлению вектора градиента концентрации).

Первый закон диффузии Фика

Закон позволяет описать диффузионный поток концентраций при допущении устойчивого состояния. Поток вещества движется из области с высокой концентрацией в область с меньшей концентрацией и при этом пропорционален их градиенту [4]:

$$J = -D \frac{dc}{dx},$$

где J – количество вещества, проходящего перпендикулярно через единицу площади поверхности за единицу времени, $\text{см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$; D – коэффициент диффузии, $\text{см}^2 \cdot \text{с}^{-1}$; $\frac{dc}{dx}$ – градиент концентраций.

Знак минус указывает на то, что диффузия происходит в направлении, обратном увеличению концентраций.

Второй закон диффузии Фика

Скорость изменения концентраций изменяется в объёме с диффузионным полем пропорционально скорости изменения пространственного градиента концентраций в точке поля. Здесь константой пропорциональности является коэффициент диффузии (D) [4]:

$$\frac{dc}{dt} = D \frac{d^2c}{dx^2}.$$

Ограничения применимости законов Фика

Первый и второй законы Фика применимы для жидкостного потока и потока концентраций через полупроницаемую мембрану. Однако существуют некоторые ограничения при описании процесса диффузии ЛВ, например изменение граничных условий, диффузия не по Фику и др.

Известно, что полимеры имеют широкий диапазон времени релаксации, связанный с изменениями их структуры. Так, при понижении температуры или увеличении исходной концентрации усиливается движение молекул полимера. Наряду с этим полимеры способны изменять состояние (из стеклованного (аморфного) в эластичное) при переходе температуры стеклования [9, 10].

Alfrey, Gurnee и Lloyd (1966) предложили классификацию, позволяющую сравнить скорости диффузии и релаксации полимера, выделив 3 случая [9, 11]:

1. Case-I-транспорт (диффузия по Фику), при котором скорость диффузии намного меньше, чем скорость релаксации полимера (граничный случай 1).
2. Case-II-транспорт [12], при котором диффузия протекает очень быстро в сравнении с процессом релаксации полимера (граничный случай 2).
3. Диффузия не по Фику (аномальная диффузия), при которой скорости диффузии и релаксации сопоставимы.

Case-I-транспорт и Case-II-транспорт являются достаточно простыми и могут быть описаны с использованием одного параметра [9].

В случае Case-I-транспорта параметры систем высвобождения зависят от величины коэффициента диффузии. В случае Case-II-транспорта – от скорости продвижения фронта диффузии, которая определяет

глубину проникновения диффундирующего вещества и является константой. Оба случая являются граничными в отношении вида кривой «сорбция – время» [9].

Если обозначить количество сорбата за время t как $K \cdot t^n$, где K и n – константы, тогда системы, подчиняющиеся Case-II-транспорту, будут характеризоваться выражением с показателем степени $n=1$, а системы, подчиняющиеся Case-I-транспорту, – с $n=1/2$ [9].

Системы, не подчиняющиеся закону Фика (случай аномальной диффузии), занимают промежуточное положение между Case-I-транспортом и Case-II-транспортом, а n в этом случае принимает значение между $1/2$ и 1 . Такие системы нуждаются в применении двух и более параметров для описания взаимодействия между процессами диффузии и релаксации [9]. Рассмотрим некоторые математические модели, описывающие высвобождение ЛВ.

Модель высвобождения нулевого порядка

Растворение ЛФ, медленно высвобождающей ЛВ, может быть представлено уравнением (1) [4, 13-15]:

$$W_0 - W_t = K \cdot t, \quad (1)$$

где t – время, мин; W_0 – исходное количество ЛВ в ЛФ, %; W_t – количество ЛВ в ЛФ через время t , %; K – константа пропорциональности, мин⁻¹.

Преобразовывая выражение (1), получают уравнение (2):

$$f_t = K_0 \cdot t, \quad (2)$$

где $f_t = 1 - \frac{W_t}{W_0}$, t – время, мин; f_t – часть ЛВ, растворенного за время t ; K_0 – константа нулевого порядка, мин⁻¹.

Для веществ, высвобождение которых соответствует данной модели, характерна линейная зависимость степени растворения ЛВ от времени.

Таким образом, в единицу времени высвобождается одинаковое количество ЛВ. Считается, что такая модель идеализированным образом описывает высвобождение ЛВ из пролонгированных ЛФ. В общем случае модель может быть выражена уравнением (3):

$$Q_t = Q_0 + K_0 \cdot t, \quad (3)$$

где t – время, мин; Q_t – количество ЛВ, растворенного за время t , %; Q_0 – исходное количество ЛВ, %; K_0 – константа высвобождения нулевого порядка, мин⁻¹.

Модель нулевого порядка может использоваться для описания высвобождения ЛВ из ЛФ с модифицированным высвобождением, например для трансдермальных, матричных систем с малорастворимыми ЛВ, ЛФ, покрытых оболочкой, осмотических систем и т.д. [16].

Модель высвобождения первого порядка

Модель была разработана Gibaldi и Feldman (1967), а затем Wagner (1969). В ее основе лежит уравнение Noyes – Whitney (1897) (4), которое отражает поверхностное взаимодействие, характерное для растворения твердых частиц в жидкой среде [13–15]:

$$\frac{dC}{dt} = K \cdot (C_s - C), \quad (4)$$

где t – время, мин; C – концентрация растворенного вещества в момент времени t ; C_s – растворимость при равновесии и температуре эксперимента; K – константа пропорциональности первого порядка, мин⁻¹.

Уравнение (4) было позднее доработано Brunner и соавт. (1900) включением площади твердой поверхности, доступной для растворения (5):

$$\frac{dC}{dt} = K_1 \cdot S \cdot (C_s - C), \quad (5)$$

где K_1 – новая константа пропорциональности.

С использованием первого закона Фика было установлено следующее соотношение для K_1 :

$$K_1 = \frac{D}{V \cdot h}, \quad (6)$$

где D – коэффициент диффузии вещества в среде растворения, см²·с⁻¹; V – объем среды растворения, см³; h – ширина диффузионного слоя, см.

Hixson и Crowell адаптировали уравнение Noyes – Whitney (4) следующим образом (7):

$$\frac{dW}{dt} = K^* \cdot S \cdot (C_s - C), \quad (7)$$

где t – время, мин; W – количество растворенного вещества за время t ; $\frac{dW}{dt}$ – скорость перехода вещества

в раствор за время t ; K^* – константа, введенная в уравнение Hixson – Crowell, мин⁻¹.

После умножения обеих частей выражения (6) на V и замены $K_1 \cdot V$ на K получим (8):

$$K = \frac{D}{h}. \quad (8)$$

Используя те же преобразования, можно записать уравнение Hixson – Crowell следующим образом:

$$\frac{dW}{dt} = \frac{K^* \cdot S}{V} \cdot (V \cdot C_s - W) = K \cdot (V \cdot C_s - W), \quad (9)$$

где $K = K^* \cdot S$.

Принимая в виде допущения, что ЛФ с неизменной поверхностью находится в идеальных условиях (условиях погружения), то после интегрирования уравнения (9) получим (10):

$$W = V \cdot C_s \cdot (1 - e^{-kt}), \quad (10)$$

после логарифмирования выражение (10) примет вид (11):

$$\lg V \cdot C_s - W = \lg V \cdot C_s - \frac{K \cdot t}{2,303}. \quad (11)$$

Для описания этой модели может быть также использовано соотношение (12):

$$Q_t = Q_0 \cdot e^{-K_1 \cdot t}$$

$$\left(\ln \frac{Q_t}{Q_0} = K_1 \cdot t \text{ или } \ln Q_t = \ln Q_0 - K_1 \cdot t \right)$$

$$\text{или } \lg Q_t = \lg Q_0 - \frac{K_1 \cdot t}{2,303}, \quad (12)$$

где t – время, мин; Q_t – количество вещества, высвободившегося за время t ; Q_0 – исходное количество вещества в растворе; K_1 – константа высвобождения первого порядка, мин⁻¹.

Графическая зависимость доли невысвободившегося ЛВ от времени представляет собой прямую с угловым коэффициентом $\left(-\frac{K_1}{2,303} \right)$.

Модель Weibull

Функция распределения Weibull впервые была введена в фармацевтическую практику Langenbacher (1972) [16–18].

$$W = 1 - e^{-\left(\frac{t}{t_D}\right)^\beta}, \quad (13)$$

где W – количество ЛП, растворившегося ко времени t , %; t_D – время, необходимое для растворения 63,2% ЛП, мин; β – параметр формы кривой.

После преобразования (13) получим уравнение (14):

$$t = t_D \left[\ln \left\{ \frac{1}{1-W} \right\} \right]^{1/\beta}. \quad (14)$$

Если обе части уравнения (14) прологарифмировать и умножить на β , приходим к выражению (15):

$$\ln \left(\ln \frac{1}{1-W} \right) = \beta \cdot \ln t - \beta \cdot \ln t_D. \quad (15)$$

Модель Nixson – Crowell (модель кубического корня)

Для ЛВ, имеющих монодисперсный состав, Nixson и Crowell (1931) предложили уравнение (16), основанное на кубическом корне из массы и радиуса частиц [4, 13–15]:

$$Q_0^{\frac{1}{3}} - Q_t^{\frac{1}{3}} = K_{HC} \cdot t, \quad (16)$$

где t – время, мин; K_{HC} – константа Nixson – Crowell, мин⁻¹.

Для определения профиля высвобождения строят зависимость кубического корня доли невысвободившегося ЛВ от времени.

Модель Nixson – Crowell может применяться для различных ЛФ, например таблеток с контролируемым высвобождением, при растворении которых исходная геометрическая форма сохраняется в течение всего времени, а размеры таблетки уменьшаются.

Модель Higuchi

Математическая модель, предложенная Higuchi (1961), является первой, описывающей высвобождение ЛВ из матричных систем как процесс диффузии, основанный на законе Фика и зависящий от квадратного корня времени [12–15, 20, 21].

Модель основана на следующих положениях:

- 1) исходная концентрация ЛВ в матрице значительно превышает его растворимость;
- 2) модель основана на постоянной одномерной диффузии;
- 3) исследуемое ЛВ находится в идеальном состоянии (частицы имеют значительно меньший диаметр по сравнению с размерами системы);
- 4) набухаемость и растворение матрицы ограничены или незначительны;
- 5) в среде всегда достигается условие погружения [22].

Растворение из таблеток на основе гомогенных матриц может быть представлено уравнением (17):

$$f_t = Q_t = A \cdot \sqrt{D \cdot (2C - C_s) \cdot C_s \cdot t}, \quad (17)$$

где t – время, с; Q_t – количество ЛВ, высвободившегося за время t с единицы поверхности A ; D – коэффициент диффузии молекул ЛВ, см²·с⁻¹; C – исходная концентрация ЛВ; C_s – растворимость ЛВ в среде матрицы.

Соотношение (17) верно для всего времени растворения, за исключением момента полного высвобождения. Для гетерогенных матричных систем (таблеток),

в которых концентрация ЛВ меньше его растворимости, а высвобождение происходит через поры матрицы, выражение (17) может быть представлено в виде (18):

$$f_t = Q_t = A \cdot \sqrt{\frac{D \cdot \varepsilon}{\tau} \cdot (2C - \varepsilon \cdot C_s) \cdot C_s \cdot t}, \quad (18)$$

где t – время, с; Q_t – количество высвободившегося ЛВ за время t с единицы поверхности A ; D – коэффициент диффузии молекул ЛВ в среду, $\text{см}^2 \cdot \text{с}^{-1}$; C – исходная концентрация ЛВ; C_s – растворимость ЛВ в матрице; ε – пористость матрицы; t – фактор извилистости капиллярной системы матрицы.

Кривизна (извилистость) матрицы определяется как величина радиуса и разветвленности каналов и пор матрицы. Пористость – свойство матрицы, определяемое числом каналов или пор, через которые жидкость проникает внутрь для высвобождения ЛВ [23].

В общем случае модель Higuchi можно представить в упрощенном виде (19):

$$f_t = Q_t = K_H \cdot \sqrt{t}, \quad (19)$$

где K_H – константа растворения Higuchi, $\text{с}^{-0,5}$.

Модель Higuchi может быть использована для описания растворения нескольких типов ЛФ с модифицированным высвобождением, например для некоторых трансдермальных систем и матричных таблеток (с растворимыми ЛВ) [13, 14].

Точное решение уравнения может быть найдено для тонких пленок толщиной d , ЛП с однородным дозированием в условиях постоянной диффузии и высвобождения $Q_t \sim t^{0,5}$ [21].

Модель Baker – Lonsdale

Модель была разработана Baker и Lonsdale (1974) на основе модели Higuchi для описания высвобождения ЛВ из матриц сферической формы (20) [4, 13–15]:

$$\frac{3}{2} \cdot \left[1 - \left(\frac{Q_t}{Q_\infty} \right)^{\frac{2}{3}} \right] - \frac{Q_t}{Q_\infty} = \frac{3 \cdot D_m \cdot C_{ms}}{r_0^2 \cdot C_0 \cdot \tau} \cdot t, \quad (20)$$

где t – время, с; Q_t – количество ЛВ, высвободившегося за время t ; Q_∞ – общее количество высвободившегося ЛВ; D_m – коэффициент диффузии, $\text{см}^2 \cdot \text{с}^{-1}$; C_{ms} – растворимость ЛВ в матрице; r_0 – радиус сферической матрицы, см; C_0 – исходная концентрация ЛВ в матрице; t – фактор извилистости капиллярной системы матрицы.

Для неомогенных матриц, в структуре которых присутствуют микротрещины и/или капилляры, спо-

собствующие высвобождению ЛВ, используют уравнение (21):

$$\frac{3}{2} \cdot \left[1 - \left(\frac{Q_t}{Q_\infty} \right)^{\frac{2}{3}} \right] - \frac{Q_t}{Q_\infty} = \frac{3 \cdot D_f \cdot C_{fs} \cdot \varepsilon}{r_0^2 \cdot C_0 \cdot \tau} \cdot t, \quad (21)$$

где D_f – коэффициент диффузии, $\text{см}^2 \cdot \text{с}^{-1}$; C_{fs} – растворимость ЛВ в среде, окружающей матрицу; ε – пористость матрицы, которая может быть выражена уравнением (22):

$$\varepsilon = \varepsilon_0 + K \cdot C_0, \quad (22)$$

где ε_0 – исходная пористость матрицы; K – характерный объем ЛФ.

Если ε_0 бесконечно мало, уравнение (22) может быть представлено в виде (23) [13]:

$$\frac{3}{2} \cdot \left[1 - \left(\frac{Q_t}{Q_\infty} \right)^{\frac{2}{3}} \right] - \frac{Q_t}{Q_\infty} = \frac{3 \cdot D_f \cdot K \cdot C_{fs}}{r_0^2 \cdot \tau} \cdot t. \quad (23)$$

В общем виде модель Baker – Lonsdale может быть представлена уравнением (24) [13]:

$$\frac{3}{2} \cdot \left[1 - \left(\frac{Q_t}{Q_\infty} \right)^{\frac{2}{3}} \right] - \frac{Q_t}{Q_\infty} = k \cdot t, \quad (24)$$

где k – константа высвобождения, с^{-1} , являющаяся угловым коэффициентом модельной прямой.

Модель используется для приведения к линейному виду кривых высвобождения ЛВ из микрокапсул и микросфер [13].

Модель Hopfenberg

Модель используется для описания высвобождения ЛВ из ЛФ с плоской, сферической и цилиндрической поверхностью по механизму эрозии через поверхность полимера, сохраняющуюся постоянной на протяжении всего эксперимента (25) [4, 13–15]:

$$\frac{Q_t}{Q_\infty} = 1 - \left[1 - \frac{k_0 \cdot t}{C_0 \cdot a_0} \right]^n, \quad (25)$$

где t – время, мин; Q_t – количество ЛВ, высвободившегося за время t ; Q_∞ – количество высвободившегося ЛВ при полном «истощении» ЛФ; $\frac{Q_t}{Q_\infty}$ – доля растворив-

шегося ЛВ; k_0 – константа скорости эрозии, мм/мин; C_0 – исходная концентрация ЛВ в матрице, г/г; a_0 – начальный радиус для сферы или цилиндра или половина толщины для плоских ЛФ, мм; n – показатель, учиты-

вающий геометрию ЛФ ($n = 1, 2$ или 3 для плоских, цилиндрических или сферических ЛФ соответственно).

El-Arini и Leuenberger модифицировали модель с учетом времени запаздывания высвобождения ЛВ в начальный момент времени следующим образом [14]:

$$\frac{Q_t}{Q_\infty} = 1 - [1 - k_1 \cdot t \cdot (t-1)]^n, \quad (26)$$

где $k_1 = \frac{k_0}{C_0 \cdot a_0}$, мин⁻¹.

Модель Gompertz

Профиль растворения ЛФ может быть также описан моделью Gompertz, представленной уравнением (27) [4, 13, 15]:

$$Q_t = Q_{\max} \cdot e^{-\alpha \cdot e^{-\beta \cdot \log t}}, \quad (27)$$

где t – время, мин⁻¹; Q_t – доля ЛВ, высвободившегося за время t ; Q_{\max} – максимальное количество высвободившегося ЛВ; α – невысвободившееся количество ЛВ за время $t=1$ [4, 13, 15]; β – степень высвобождения в единицу времени.

Модель используется для описания высвобождения хорошо растворимых ЛВ и ЛФ с немедленным высвобождением.

Модель Korsmeyer – Peppas

Korsmeyer с соавт. (1983) предложили соотношение, описывающее высвобождение ЛВ из полимерных систем [4, 13–15]:

$$f_t = K \cdot t^n, \quad (28)$$

где t – время, мин; f_t – часть ЛВ, высвободившегося за время t ; K – константа степени высвобождения, мин⁻¹; n – показатель высвобождения.

Уравнение (18) используется для описания высвобождения ЛВ из ЛФ с модифицированным высвобождением.

Для применения описания растворения ЛВ по модели Korsmeyer – Peppas первые 60% экспериментальных данных о высвобождении должны соответствовать этой модели.

Если высвобождение ЛВ происходит в идеальных условиях (в условиях погружения), то могут быть допущены следующие начальные и граничные условия (29):

$$t=0: -\frac{d}{2} < x < \frac{d}{2}; c=c_0 \quad (29)$$

$$t>0: x = \pm \frac{d}{2}; c=c_1,$$

где t – время мин; c_0 – исходная концентрация ЛВ в системе; c_1 – концентрация ЛВ в системе полимер – вода.

Достаточно точное выражение может быть получено для небольшого значения времени t при втором условии, тогда выражение для второго закона Фика [13] примет вид:

$$\frac{Q_t}{Q_\infty} = 2 \left(\frac{D_t}{\delta^2} \right)^{\frac{1}{2}} = a \cdot t^{\frac{1}{2}}. \quad (30)$$

Если диффузия является основным механизмом высвобождения ЛВ, то график зависимости количества высвободившегося ЛВ от квадратного корня времени представляет прямую линию.

В некоторых экспериментальных случаях, когда механизм высвобождения отличается от закона Фика (так называемая диффузия не по Фику), может быть использовано более общее уравнение (31):

$$\frac{Q_t}{Q_\infty} = a \cdot t^n. \quad (31)$$

Величина n используется для описания различий в высвобождении из матричных таблеток плоскоцилиндрической формы (таблица 1):

Таблица 1.

Интерпретация механизмов диффузионного высвобождения из слоя полимера в модели Korsmeyer – Peppas [13, 24, 25]

Показатель высвобождения (n)	Механизм высвобождения ЛВ	Характер зависимости от времени
$0,45 \leq n$	Диффузия по закону Фика	$t^{-0,5}$
$0,45 < n < 0,89$	Диффузия не по закону Фика	t^{n-1}
$n=0,89$	Case-II-транспорт	Высвобождение нулевого порядка
$n > 0,89$	Аномальная диффузия (Super Case II)	t^{n-1}

Для нахождения показателя n может быть использована только часть кривой высвобождения, где $Q_t/Q_\infty < 0,6$.

Результат изображают в виде графической зависимости величины логарифма суммарного процента высвободившегося ЛВ от величины логарифма времени.

Данная модель одновременно учитывает несколько процессов:

- диффузию воды в таблетку;
- набухание таблетки после проникновения воды;
- формирование гелевого слоя;
- диффузию ЛВ и наполнителей из таблетки;
- растворение полимерной матрицы.

Кроме этого, модель учитывает плоскоцилиндрическую форму таблетки, растворение полимера, изменение объема таблетки [26].

Модель Peppas – Sahlin

Модель, разработанная Peppas и Sahlin, учитывает взаимосвязанные эффекты диффузии по Фику и Case-II-транспорта. Значение K_1 демонстрирует вклад диффузии по Фику, в то время как значение K_2 связано как с растворением, так и с релаксацией полимерных цепей. Константы K_1 и K_2 могут быть вычислены путем подстановки показателя n из модели Korsmeyer – Peppas в модель Peppas – Sahlin.

После нахождения значений K_1 и K_2 может быть рассчитана степень высвобождения ЛВ посредством диффузии по Фику и соотношение вкладов процесса релаксации полимера и диффузии по Фику [26].

$$\frac{Q_t}{Q_\infty} = K_1 \cdot t^m + K_2 \cdot t^{2m}, \quad (32)$$

где t – время, мин; m – показатель высвобождения;

$\frac{Q_t}{Q_\infty}$ – доля высвободившегося ЛВ в момент времени t ;

K_1 и K_2 – кинетические константы, мин^{-m} и мин^{-2m}.

Первый член в правой части уравнения показывает вклад в высвобождение диффузии по Фику (f), а второй член – вклад в высвобождение процесса релаксации полимера (R). Соотношение этих вкладов может быть рассчитано следующим образом:

$$\frac{R}{f} = \frac{K_2 \cdot t^m}{K_1}. \quad (33)$$

Для расчета кинетических констант результаты высвобождения рассматривают как систему нелинейных уравнений. Система линейных или нелинейных уравнений может быть решена различными способами (подстановкой, вычитанием, составлением матрицы, графически).

Для вычисления значений K_1 и K_2 с использованием метода подстановки используют суммарные количества высвободившегося ЛВ (Q_1 и Q_2) в двух следующих друг за другом точках времени (t_1 и t_2).

Количество ЛВ, высвободившегося при t_1 (Q_1), может быть записано следующим образом:

$$Q_1 = K_1 \cdot t_1^m + K_2 \cdot t_1^{2m}, \quad (34)$$

$$K_1 = \frac{Q_1 - K_2 \cdot t_1^{2m}}{t_1^m}. \quad (35)$$

Количество ЛВ, высвободившегося при t_2 (Q_2), может быть записано следующим образом:

$$Q_2 = K_1 \cdot t_2^m + K_2 \cdot t_2^{2m}. \quad (36)$$

После преобразования уравнений (34) и (35) получим:

$$K_2 = \frac{Q_2 \cdot t_1^m - Q_1 \cdot t_2^m}{t_2^{2m} \cdot t_1^m - t_1^{2m} \cdot t_2^m}. \quad (37)$$

Аналогичным образом может быть вычислено значение K_1 .

Методом подстановки могут быть вычислены значения K_1 и K_2 для количества ЛВ, высвободившегося при t_1 . Чтобы вычислить те же значения для t_2 , используют значения суммарного высвобождения ЛВ при t_2 и t_3 и т.д. Преимущество такого метода состоит в том, что он позволяет вычислить значения K_1 и K_2 в каждом временном интервале, а затем рассчитать количество ЛВ, высвобождаемого по каждому из механизмов во всех временных интервалах, что позволяет получить представление о характере растворения ЛП [28].

В таблице 2 представлено краткое обобщение сведений о рассмотренных математических моделях.

Выбор наилучшей модели высвобождения ЛВ может проводиться на основе различных критериев. Наиболее распространенным методом является использование коэффициента корреляции (r^2) для оценки модельного уравнения с наибольшей точностью.

ОЦЕНКА ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ИБУПРОФЕНА ИЗ МАТРИЧНЫХ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВЕ КАРБОМЕРА С ПРИМЕНЕНИЕМ МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ

Ранее исследованы профили высвобождения ибупрофена из матричных таблеток в фосфатном буфере (рН 7,2) и установлено, что на скорость и степень высвобождения ЛВ существенно влияют количество карбомера и скорость его нейтрализации. Скорость набухания карбомера возрастает с увеличением содержания в составе нейтрализующего агента [29].

Для оценки высвобождения ибупрофена из карбомерных матричных систем применяли математические модели, основанные на уравнениях Higuchi и Korsmeyer – Peppas.

Экспериментальные кривые высвобождения ибупрофена (рисунки 1, 3) построены с использованием усредненных значений.

Полученные значения кинетических констант использовали для моделирования линейных зависимостей экспериментальных составов (рисунки 2, 4) [29].

Таблица 2.

Основные математические модели, описывающие высвобождение ЛВ [4]

Модель	Математическое уравнение	Краткая характеристика
Нулевого порядка	$Q_t = Q_0 - K_0 \cdot t$	диффузионный процесс
Первого порядка	$\lg Q_t = \lg Q_0 - \frac{K_1 \cdot t}{2,303}$	диффузионный процесс по первому закону Фика
Weibull	$W = 1 - e^{-\left(\frac{t}{t_0}\right)^\beta}$	эмпирическая модель, функция высвобождения в реальном времени
Hixson – Crowell	$Q_0^{1/3} - Q_t^{1/3} = K_{HC} \cdot t$	высвобождение механизмом эрозии
Higuchi	$Q_t = A \cdot \sqrt{D \cdot (2C - C_s) \cdot C_s \cdot t}$ $Q_t = K_H \cdot \sqrt{t}$	диффузионный процесс по первому закону Фика
Baker – Lonsdale	$\frac{3}{2} \cdot \left[1 - \left(\frac{Q_t}{Q_\infty} \right)^{\frac{2}{3}} \right] - \frac{Q_t}{Q_\infty} = k \cdot t$	высвобождение из матриц сферической формы
Hopfenberg	$\frac{Q_t}{Q_\infty} = 1 - \left[1 - \frac{k_0 \cdot t}{C_0 \cdot a_0} \right]^n$	высвобождение механизмом эрозии
Gompertz	$Q_t = Q_{\max} \cdot e^{-\alpha \cdot e^{-\beta \cdot \log t}}$	для растворимых ЛВ и ЛФ с немедленным высвобождением
Korsmeyer – Peppas	$\frac{Q_t}{Q_\infty} = a \cdot t^n$	полуэмпирическая модель, основанная на механизме диффузии
Peppas – Sahlin	$\frac{Q_t}{Q_\infty} = K_1 \cdot t^m + K_2 \cdot t^{2m}$	учитывает вклад диффузии по Фику и релаксации полимерных цепей

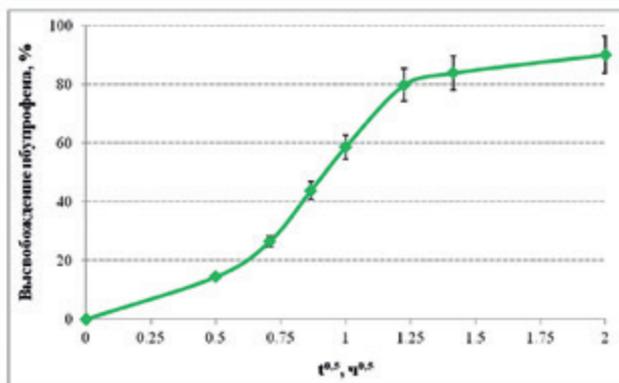


Рисунок 1. Профиль высвобождения таблеток ибупрофена с карбомером (состав MGA-2 [29]). Среда растворения – фосфатный буфер (pH 7,2)

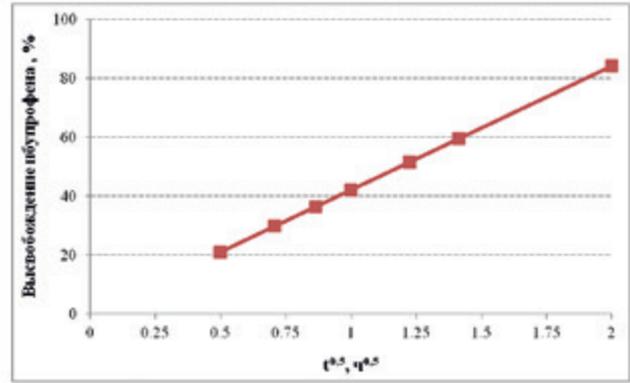


Рисунок 2. Модельная кривая высвобождения по Higuchi таблеток ибупрофена с карбомером (состав MGA-2 [29]). Среда растворения – фосфатный буфер (pH 7,2); $K=0,0706 \text{ мин}^{-0,5}$; $r^2=0,95$

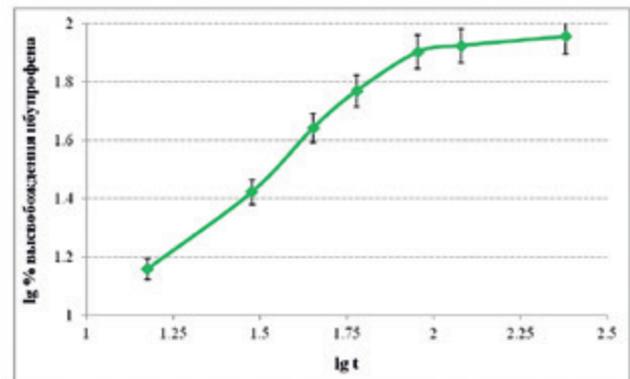


Рисунок 3. Профиль высвобождения таблеток ибупрофена с карбомером (состав MGA-2 [29]). Среда растворения – фосфатный буфер (pH 7,2)

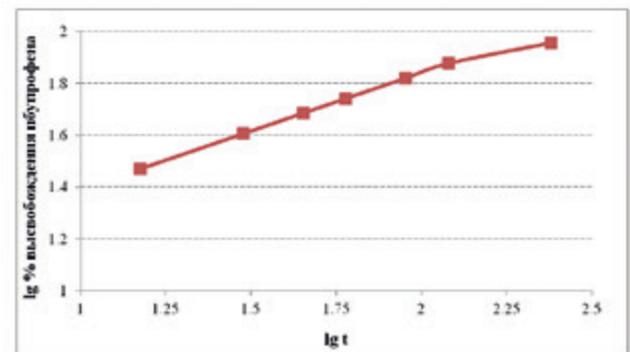


Рисунок 4. Модельная кривая высвобождения по Korsmeyer – Peppas таблеток ибупрофена с карбомером (состав MGA-2 [29]). Среда растворения – фосфатный буфер (pH 7,2); $n=0,45$; $K=0,0873 \text{ мин}^{-0,45}$; $r^2=0,95$

Таким образом, модель Higuchi и модель Korsmeyer – Peppas ($n < 0,5$) позволяют рассматривать высвобождение ибупрофена из матричных таблеток на основе карбомера (состав MGA-2 [29]) как диффузионный процесс, подчиняющийся закону Фика.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все представленные модели позволяют осуществить математическую обработку профилей высвобождения ЛВ из ЛФ с модифицированным высвобождением.

Достаточно высокие значения коэффициентов корреляции экспериментальных и модельных (по Higuchi и Korsmeyer-Peppas) кривых высвобождения показывают, что использование любой из рассматриваемых моделей позволяет оценить высвобождение ибупрофена из матричных таблеток.

Использование данных уравнений позволяет описать высвобождение ибупрофена из матричных таблеток на основе карбомера как диффузионный процесс и привести к линейному виду экспериментальные кривые высвобождения.

Упомянутые модели могут применяться при создании прикладного программного обеспечения, позволяющего моделировать профили высвобождения ЛВ *in silico*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тест «Растворение» в разработке и регистрации лекарственных средств. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли / Под ред. Шохина И.Е. – М.: Перо, 2015. 320 с.
2. ОФС.1.4.2.0014.15. Растворение для твердых дозированных лекарственных форм // Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд., Т. 2. – М. 2015. С. 225–243.
3. Приказ Минздрава России от 27.07.2016 № 538н «Об утверждении Перечня наименований лекарственных форм лекарственных препаратов для медицинского применения» (Зарегистрировано в Минюсте России 17.08.2016 г. № 43291).
4. H.K. Shaikh, R.V. Kshirsagar, S.G. Patil. Mathematical models for drug release characterisation: A review // World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2015. V. 4. № 4. P. 324–338.
5. М.В. Леонова. Новые лекарственные формы и системы доставки лекарственных средств: особенности пероральных лекарственных форм. Ч. 2 // Лечебное дело. 2009. № 3. С. 18–26.
6. R.D. Manga, P.K. Jha. Mathematical models for controlled drug release through pH-responsive polymeric hydrogels // Journal of Pharmaceutical Sciences. 2016. V. 106. № 2. P. 629–638.
7. B. Narasimhan. Mathematical models describing polymer dissolution: consequences for drug delivery // Adv. Drug Deliv. Rev. 2001. № 48. P. 195–210.
8. J. Siepmann, N.A. Peppas. Mathematical modeling of controlled drug delivery // Adv. Drug Deliv. Rev. 2001. № 48. P. 137–138.
9. J. Crank. The mathematics of diffusion. – N.Y.: Oxford University Press, 1975. 414 p.
10. H. Lee et al. Coupled Non-Fickian Diffusion and Large Deformation of Hydrogels // Mechanics of Time-Dependent Materials and Processes in Conventional and Multifunctional Materials. 2011. V. 3. P. 25–28.
11. T.Jr. Alfrey, E.F. Gurnee, W.G. Lloyd. Diffusion in glassy polymers // Journal of Polymer Science: Part C. 1966. V. 12. № 1. P. 249–261.
12. Д.Ю. Гребёнкин и др. Ретроспектива развития науки о растворении твердых дозированных лекарственных форм (обзор) // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016. № 4(17). С. 142–150.
13. K.H. Ramteke et al. Mathematical models of drug dissolution: A review // Scholars Academic Journal of Pharmacy (SAJP). 2014. № 3(5). P. 388–396.
14. К.В. Алексеев и др. Фармацевтическая технология. Твердые лекарственные формы: учебное пособие / Под ред. С.А. Кедика. – М.: Институт фармацевтических технологий, 2011. 661 с.
15. M. Jafari, B. Kaffachi. Mathematical kinetic modeling on isoniazid release from Dex-HEMA-PNIPAAm nanogels // Nanomed Research Journal. 2016. V. 1. № 2. P. 90–96.
16. J. Balcerzak, M. Mucha. Analysis of model drug release kinetics from complex matrices of polylactide-chitosan // Progress on Chemistry and Application of Chitin and Its Derivatives. 2010. V. 15. P. 117–126.
17. F. Langenbucher. Linearization of dissolution rate curves by the Weibull distribution // Journal of Pharmacy and Pharmacology. 1972. V. 24. № 12. P. 979–981.
18. F. Langenbucher. Parametric representation of dissolution-rate curves by the RRSBW distribution // Pharmaceutical Industry. 1976. № 38. P. 472–477.
19. А.И. Тенцова, А.А. Литвин, Г.С. Киселева. Использование математических уравнений для описания процесса растворения лекарственного вещества из таблеток // Фармация. 1986. Т. 35. № 3. С. 26–29.
20. T. Higuchi. Mechanism of sustained action medication: theoretical analysis of rate release of solid drugs dispersed in solid matrices // J Pharm Sci. 1963. № 52. P. 1145–1149.
21. J. Siepmann, N.A. Peppas. Higuchi equation: Derivation, applications, use and misuse // International Journal of Pharmaceutics. 2011. № 418. P. 6–12.
22. Е.Г. Киселев, С.В. Барановский. Кинетика выхода препаратов фунгицидного и гербицидного действия из пролонгированных форм, полученных из разрушаемого поли-3-гидроксипропиридата // Журнал сибирского федерального университета. Серия: Биология. 2016. Т. 9. № 2. С. 233–240.
23. S. Dash et al. Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems // Acta Poloniae Pharmaceutica. Drug Research. 2010. V. 67. № 3. P. 217–223.
24. P.S.Ch. Bose et al. Formulation and evaluation of sustained release floating tablets of diltiazem hcl using xanthan gum // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 2011. V. 2. № 1. P. 319–328.
25. M. Gierszewska-Drużyńska, J. Ostrowska-Czubenko. Mechanism of water diffusion into noncrosslinked and ionically crosslinked chitosan membranes // Progress on Chemistry and Application of Chitin and Its Derivatives. 2012. V. 17. P. 59–66.
26. G. Singhvi, M. Singh. Review: *in vitro* drug release characterization models // International Journal of Pharmaceutical Studies and Research (IJPSR). 2011. V. 2. № 1. P. 77–84.
27. H. Wen, K. Park. Oral controlled release formulation design and drug delivery. Theory to Practice. – Canada: John Wiley & Sons, 2010. 364 p.
28. O. Mady. Mechanisms and percent of drug release of each new mathematic approach // International Research Journal of Pharmaceutical and Applied Sciences (IRJPAS). 2013. № 3(6). P. 56–69.
29. Н.И. Филиппова и др. Регулирование высвобождения ибупрофена из матричных таблеток на основе карбопола // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2017. № 1(18). С. 58–64.