

Г. И. ХАЙРЕТДИНОВА, аспирант каф. ТУ, ТУСУР, Томск

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА

Представлен краткий литературный обзор моделей высвобождения лекарственного вещества из лекарственной формы. Также рассмотрены основные проблемы доставки лекарственных средств, вспомогательные вещества и специальные технологии, позволяющие оптимизировать высвобождение средств, приведены типовые модели, описывающие доставку. Рассматривается упрощенная модель диффузионного выхода лекарственного средства из сферической капсулы с толстой стенкой. Предполагается, что капсула находится в объеме биологической жидкости. Процесс растворения в первом приближении лимитируется диффузией. Математическая модель включает уравнения диффузии лекарственного средства в трех областях.

Разработка и внедрение инновационных лекарственных форм является приоритетной задачей фарминдустрии. Традиционные лекарства имеют ряд недостатков. Так, при введении лекарственных средств (ЛС) их использование является неэффективным, это связано с распределением лекарства практически по всему организму и, как следствие, с невозможностью поддержания терапевтической концентрации в требуемом месте в течение определенного времени. Также из-за отсутствия направленности доставки лекарство не достигает всех биологических мишеней или достигает, но в значительно меньшей концентрации по сравнению с терапевтической. В связи с этим приходится вводить заведомо завышенные дозы лекарственного препарата. Ненаправленное действие ЛС, т.е. взаимодействие с нецелевыми объектами, приводит к побочным эффектам, что особо нежелательно при применении токсичных препаратов. Разработка систем доставки ЛС направлена на повышение терапевтической эффективности, переносимости и безопасности лекарственной терапии. Целенаправленная доставка лекарственного вещества (ЛВ) к очагу заболевания обладает очевидными преимуще-

ствами: это снижение числа приемов ЛС, более точный расчет их дозировки и, как следствие, снятие токсикологического эффекта от процесса лечения.

Контролируемый выход ЛС достигается за счет сложного морфологического строения стенки капсулы. Использование современных достижений нанофармакологии позволяет применять в материале стенки капсулы «сигнальные» вещества, обеспечивающие программируемый выход ЛС в непосредственной близости от очага заболевания [1].

Применение математических моделей в данном случае позволяет получить более глубокое физическое понимание процессов распространения ЛС из капсул. Использование результатов моделирования фармакологическими компаниями сокращает затраты на доклинические и клинические испытания новых препаратов [2]. Глобальная цель таких исследований состоит в теоретическом изучении процесса доставки ЛС к очагу заболевания. В настоящее время данная проблема обладает высокой актуальностью, так как целенаправленная доставка имеет множественные фармакологические и токсикологические преимущества в сравнении с традиционными системами транспортировки ЛС [3].

Цель работы – рассмотреть варианты оптимальной консистенции содержимого капсулы (твердое наполнение, жидкое, гранулированное), описать математическую модель выхода ЛС из сферической капсулы с толстой стенкой для каждого из типов содержимого. Остановимся на общем случае высвобождения ЛС.

Для построения математической модели, включающей уравнения диффузии ЛС в трех областях, использованы следующие обозначения: A – область внутри капсулы, S – в стенке капсулы, B – снаружи капсулы (рисунок 1).

Уравнение диффузии в общем виде представляет собой частный случай уравнения в частных производных. При решении уравнения диффузии речь идёт о нахождении зависимости концентрации вещества от пространственных координат и времени, причём задаётся коэффициент, характеризующий проницаемость среды для диффузии. В этом случае диффузия описывается в системе отсчета центра масс. В результате третий закон Фика (уравнение в «подвижной» среде) записывается в виде

$$\rho_A \frac{\partial C_A}{\partial t} + V \frac{\partial C_A}{\partial x} = \frac{\partial}{\partial x} \left(D_p \frac{\partial C_A}{\partial x} \right), \quad (1)$$

где левая часть уравнения – конвекция; правая часть – диффузия.

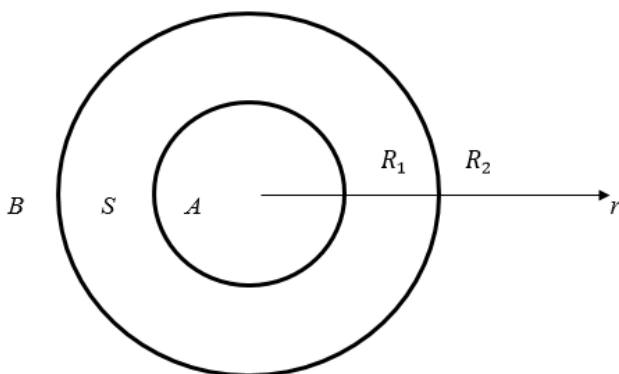


Рисунок 1 – Модель сферической капсулы с оболочкой

Математическая модель, предложенная Higuchi, является первой, описывающей высвобождение ЛВ из матричных систем как процесс диффузии, основанный на законе Фика и зависящий от квадратного корня времени. Растворение из таблеток на основе гомогенных матриц может быть представлено следующим уравнением:

$$Q_t = A\sqrt{D(2C - C_S)C_S t}, \quad (2)$$

где Q_t – количество ЛВ, высвободившегося за время t ; D , A – коэффициенты диффузии в области молекул лекарственного вещества; C_S – растворимость ЛВ в среде матрицы; t – время.

Модель Higuchi может быть использована для описания растворения нескольких типов лекарственных форм с модифицированным высвобождением, например для некоторых трансдермальных систем и матричных таблеток. Мы остановимся на более простом уравнении и опишем модель высвобождения ЛС.

Итоговая математическая модель включает уравнения диффузии для каждой из областей:

$$\rho_A \frac{\partial C_A}{\partial t} = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial t} \left(D_A \rho_A \frac{\partial C_A}{\partial t} \right); \quad (3)$$

$$\rho_S \frac{\partial C_S}{\partial t} = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial t} \left(D_S \rho_S \frac{\partial C_S}{\partial t} \right); \quad (4)$$

$$\rho_B \frac{\partial C_B}{\partial t} = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial t} \left(D_B \rho_B \frac{\partial C_B}{\partial t} \right). \quad (5)$$

Граничные условия имеют вид:

$$r = 0 : \frac{\partial C_A}{\partial r} = 0; \quad (6)$$

$$r = R_1 : D_A \frac{\partial C_A}{\partial r} = D_S \frac{\partial C_S}{\partial r}; \quad (7)$$

$$r = R_2 : D_S \frac{\partial C_S}{\partial r} = D_B \frac{\partial C_B}{\partial r}, \quad (8)$$

где ρ – плотность вещества для соответствующей области; D – коэффициент диффузии в области; C – концентрация вещества в области; R – радиус области.

Для решения уравнения (1) использована неявная разностная схема второго порядка аппроксимации [4]. Все граничные условия также аппроксимированы со вторым порядком с использованием разложения функции концентрации ЛС в ряд Тейлора в окрестности границ [5]. Данный вид разностной схемы является абсолютно устойчивым, так как не зависит от выбора отношения шагов по времени (Δt) и пространству (h) [6].

Так, получим уравнение разностной схемы в общем виде:

$$\frac{C_{A_i}^{j+1} - C_{A_i}^j}{\Delta t} - \frac{C_{A_i}^j - 2C_{A_i}^j + C_{A_{i-1}}^j}{h^2}. \quad (9)$$

В плоскости xOy из рисунка 1 используем равномерную квадратную сетку. Далее необходимо вычислить коэффициенты при значениях концентрации в узлах сетки. Тогда общий вид уравнения можно записать:

$$A_i C_{i+1} - C_i C_i + B_i C_{i-1} = F_i, \quad (10)$$

где коэффициенты A , B и C вычисляются из граничных условий.

Дальнейшее вычисление значений концентрации C_i в узлах сетки выполняется методом обратной прогонки. Сложности

расчета возникают при переходе из одной расчетной области в другую [7]. Для описания процессов на этих границах необходимо использовать условия (6)–(8), строить решения в каждой области отдельно и пересчитывать значения на границе, что связано с наличием разрыва в концентрациях.

Таким образом, в диффузионном приближении сформулирована задача о растворении капсулированного ЛС в биологической жидкости и разработан алгоритм численного решения. Математическая модель позволяет спрогнозировать высвобождение ЛС и определить параметры разрабатываемой лекарственной формы. Однако для составления модели, в наиболее полной мере отражающей высвобождение ЛС, необходимо также учитывать параметры *in vivo* [9].

К настоящему времени разработано большое число моделей, описывающих высвобождение ЛС из различных форм. Известно, что в ходе диффузии происходит перенос вещества из области с высокой в область с низкой концентрацией (по направлению вектора градиента концентрации). Существуют три случая высвобождения ЛС: модель растворения ЛВ из желатиновой капсулы с твердым наполнением (порошок); модель растворения ЛС из желатиновой капсулы с жидким наполнением; модель растворения ЛС из твердой капсулы. Для каждого случая целесообразно использовать свою уникальную модель с целью упрощения расчётов.

Следует подчеркнуть, что вспомогательные вещества и специальные технологии позволяют программировать скорость или место высвобождения действующих веществ из таблеток с модифицированным (таблетки рапид), отсроченным, многофазным высвобождением (таблетки ретард) и поддерживающим действием, с контролируемым высвобождением (плавающие), пролонгированные (ретард, матричные, многослойные). При этом непрерывное высвобождение обеспечивают вспомогательные вещества: начальная доза лекарственного вещества высвобождается после введения в организм, а поддерживающие дозы – постепенно, с одинаковой скоростью, соответствующей скорости выведения. Такие лекарственные формы эффективнее форм с периодическим высвобождением, потому что обеспечивают постоянство терапевтической концентрации веществ без выраженных экстремумов и высокой токсической нагрузки на организм.

ЛИТЕРАТУРА

1. Леонова М. В. Новые лекарственные формы и системы доставки лекарственных средств: особенности пероральных лекарственных форм. Ч. 1 // Лечебное дело. 2009. Вып. 2. С. 21–31.
2. Ивонин А. Г. Направленный транспорт лекарственных препаратов: современное состояние вопроса и перспективы // Известия Коми научного центра УРО РАН. 2012. Вып. 1 (9). С. 36–39.
3. Manga R. D., Jha P. K. Mathematical models for controlled drug release through pH-responsive polymeric hydrogels // Journal of Pharmaceutical Sciences. 2016. Vol. 106, No 2. P. 629–638.
4. Shaikh H. K., Kshirsagar R. V., Patil S. G. Mathematical models for drug release characterisation: A review // World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2015. Vol. 4, No 4. P. 324–338.
5. Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems / S. Dash [et al.] // Acta Pol Pharm. 2010. Vol. 67, No 3. P. 217–223.
6. Хейфец Л. И., Неймарк А. В. Многофазные процессы в пористых средах. М.: Химия, 1982. 320 с.
7. Разработка систем доставки лекарственных средств с применением микро- и наночастиц / А.В. Соснов [и др.] // Качественная клиническая практика. 2008. № 2. С. 4–11.
8. Jain K. K. Drug delivery systems – an overview // Drug delivery systems. 2008. P. 1–50.
9. Филиппова Н. И., Теслев А. А. Применение математического моделирования при оценке высвобождения лекарственных средств *in vivo* // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2017. С. 218–226.

Guzel Khayretdinova

Mathematical model of drug release

A brief literature review of models for the release of a drug substance from a dosage form is presented. The main problems of drug delivery, excipients and special technologies that allow optimizing the release of drugs are also considered, typical models describing the delivery are given. A simplified model of the diffusion release of a drug from a spherical capsule with a thick wall is considered. It is assumed that the capsule is in the volume of biological fluid. The dissolution process in the first approximation is limited by diffusion. The mathematical model includes drug diffusion equations in three domains.

e-mail: raas2011@yandex.ru