

УДК 519.22 : 615.275.4 : 691.175.5/8
**БУТСТРЕП-МОДЕЛЬ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЧЕЛОВЕЧЕСКОМ
ОРГАНИЗМЕ**

С.А. Кондратов¹, А.А. Черный², Р.П. Савяк²

¹*Институт химических технологий Восточнoукраинского национального университета им. В.Даля, Рубежное
e-mail: kondratovsa@gmail.com*

²*ООО «Научно-производственная фирма «Микрохим», Рубежное
e-mail: black.ru.ua@gmail.com*

В настоящее время в фармакологии интенсивно развивается разработка лекарственных препаратов с заданным профилем высвобождения лекарства в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), обеспечивающем его оптимальное воздействие на организм. Современный подход для разработки этих препаратов – широкое использование математических моделей в сочетании с экспериментальными исследованиями по кинетике высвобождения *in vitro* в условиях, имитирующих работу ЖКТ. Большой теоретический и практический интерес представляет оценка функции распределения высвобождения лекарственного препарата *in vivo*. Прямые измерения растворимости в жидкостях ЖКТ невозможны, так как растворенное лекарство быстро всасывается через стенки. Разработка моделей, позволяющих оценить функцию распределения относительной доли лекарства, перешедшего в раствор, является актуальной проблемой.

В настоящее время существует более двух десятков математических моделей, описывающих кинетику высвобождения *in vitro* [1, 2] и основанных на разных механизмах растворения лекарства и выхода его за пределы таблетки. Однако эти модели не в состоянии решить данную проблему. Целью настоящей работы является разработка математической модели высвобождения, основанной на экспериментальных данных и позволяющей моделировать функции распределения высвобождения лекарственного препарата *in vivo* по данным *in vitro*.

Одним из подходов к разработке такой модели может быть использование бутстреп-метода [3], сущность которого заключается в генерации методом Монте-Карло из исходной выборки новой выборки большого размера и исследовании ее статистических характеристик. Бутстреп-метод позволяет просто и быстро оценивать самые разные статистики (доверительные интервалы, дисперсию, корреляцию и так далее) для сложных моделей, не опираясь на априорные предположения о характере распределения [3].

Для математического описания процесса, не зависящего от физической модели, предлагается процедура интерполяции данных с помощью сплайнов: линейных (ломаной линии) или кубических [4]. Значение в промежуточных точках можно приближенно рассчитать по уравнению линейного или кубического сплайна.

Разработан алгоритм получения псевдопрофиля высвобождения в организме по данным *in vitro* при pH 1,2; 4,5; 6,8, моделирующим высвобождение в желудке, 12-перстной кишке и тонком кишечнике, с учетом времени пребывания в этих органах. Далее повторяли компьютерные эксперименты по бутстреп-генерации высвобождения 100-10000 раз, генерировали массивы значений высвободившихся строили по полученным значениям накопленные вероятности и эмпирические функции бутстреп-распределения.

Рассмотренный алгоритм был реализован программно в среде пакета прикладной математики Scilab, содержит встроенные функции для работы с линейными и кубическими сплайнами.

Описанный алгоритм был реализован для моделирования высвобождения препарата Тризипин Лонг из таблеток, содержащих 1000 мг препарата. Показано, что с возрастанием числа испытаний интегральная функция распределения высвобожденного препарата стремится к пределу и перестает существенно изменяться после 1000-10000 испытаний. По этой функции распределения при времени пребывания 14 часов получены статистические оценки: математическое ожидание и дисперсия доли высвободившегося препарата, которые являются важными количественными характеристиками эффективности препарата в доказательной медицине.

Таким образом, рассмотренный подход позволяет решить задачу построения функции распределения профилей высвобождения, что делает его полезным инструментом при разработке выпускных форм лекарственных средств. Его преимуществом является то, что он не привязан к конкретной физической модели высвобождения и поэтому является универсальным.

Литература

1. Siepman, J. Mathematical modeling of drug delivery [Text] / J. Siepman, F. Siepman // *International journal of pharmaceutics*. – 2008. – V. 364, № 2. – P. 328–343.
2. Suvakanta, D. Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems [Text] / D. Suvakanta, N. M. Padala, N. Lilakanta, C. Prasanta // *Acta Poloniae Pharmaceutica and Drug Research*. – 2010. – V. 67, № 3. – P. 217–223.
3. Эфрон, Б. Нетрадиционные методы многомерного статистического анализа / Б. Эфрон // М.: Финансы и статистика, – 1988. – 263 с.
4. De Boor, C. A practical guide to splines / *Applied Mathematical Sciences* / C. De Boor // N. –Y.: Springer-Verlag, 2001. – V. 27. – 366 p.