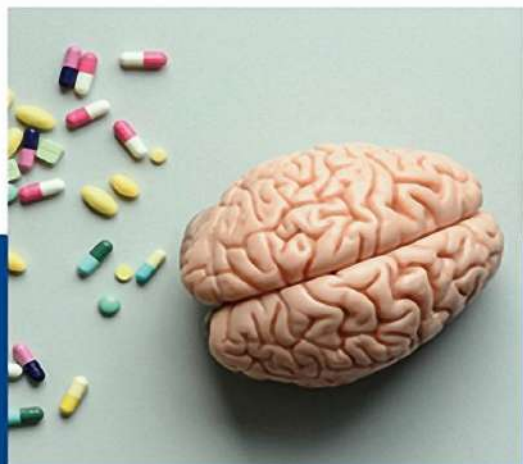


ВЫСШЕЕ ОБРАЗОВАНИЕ

ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НЕЙРОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ



Ю. А. Полковникова



E.LANBOOK.COM

Ю. А. ПОЛКОВНИКОВА

**ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ
ОБОСНОВАНИЕ СОЗДАНИЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ПРЕПАРАТОВ
НЕЙРОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ**

Монография



ЛАНЬ

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
МОСКВА
КРАСНОДАР
2021

УДК 615.32
ББК 52.81я73

П 51 Полковникова Ю. А. Теоретическое обоснование создания лекарственных препаратов нейротропного действия : монография / Ю. А. Полковникова. — Санкт-Петербург : Лань, 2021. — 212 с. : ил. — Текст : непосредственный.

ISBN 978-5-8114-7424-0

В монографии обобщены результаты собственных исследований в сравнении с литературными данными по разработке состава и технологии наночастиц лекарственных веществ нейротропного действия.

Монография предназначена для научных работников в области фармации, биологии и медицины, а также для провизоров, преподавателей, аспирантов, ординаторов и студентов, занимающихся научными исследованиями.

УДК 615.32
ББК 52.81я73

Рецензент

Ё. С. КАРИЕВА — доктор фармакологических наук, профессор, зав. кафедрой технологии лекарственных форм Ташкентского фармацевтического института.

Обложка

Ю. В. ГРИГОРЬЕВА

© Издательство «Лань», 2021
© Ю. А. Полковникова, 2021
© Издательство «Лань»,
художественное оформление, 2021

ВВЕДЕНИЕ

Создание микро- и наночастиц с биологически активными веществами и систем пролонгированного действия на их основе, обеспечивающих равномерное контролируемое высвобождение активного вещества, представляет собой сложную научно-практическую задачу.

Для успешного создания микро- и наночастиц с активными веществами необходимо учитывать большое количество факторов, касающихся выбора основных компонентов (активного вещества и полимера, растворителей и прочих добавок), а также особенностей изготовления и последующей обработки. В настоящее время единой модели, учитывающей все факторы, нет, что осложняет разработку новых микро- и наночастиц и делает ее зависимой от сравнительно незначительных изменений условий.

В монографии представлены результаты компьютерного моделирования по разработке микрокапсулированных, липосомальных форм, а также наночастиц на основе пористого кремния. Отдельное внимание уделено разработке твердых дисперсий лекарственных веществ.

ГЛАВА 1

МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ СОСТАВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМПЬЮТЕРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

Выбор компонентов лекарственной формы требует учета физико-химических факторов, влияющих на высвобождение действующих веществ, таких как температура, химический состав среды, водородный показатель. Правильная интерпретация экспериментальных данных, полученных при изучении высвобождения действующего вещества из таких лекарственных форм, как микрокапсулы, наночастицы и другие системы доставки, не возможна без понимания физико-химических процессов, происходящих на молекулярном уровне. Полезным инструментом для данной цели является вычислительная химия, позволяющая моделировать динамику исследуемых систем на атомарном уровне, теоретически оценивать термодинамические и кинетические характеристики исследуемых процессов. Исходными данными для моделирования процессов высвобождения являются химическая структура действующего вещества и веществ, входящих в состав систем доставки. На основе данных о химической структуре могут быть построены пространственные молекулярные модели компонентов лекарственной формы, с использованием метода молекулярной механики проведено моделирование молекулярной динамики эволюции исследуемых систем во времени. Учитывая, что метод молекулярной механики не позволяет достаточно точно оценить энергии межмолекулярных взаимодействий, на следующем этапе исследования применяется более точный метод молекулярного моделирования *ab initio*. Данная группа методов основана на использовании законов квантовой механики при описании молекулярной структуры и позволяет с большей достоверностью оценить термодинамические и кинетические характеристики высвобождения действующих веществ из лекарственной формы. При этом расчеты методом *ab initio* более требовательны к вычислительным ресурсам (время расчета пропорционально числу электронов в 4-й степени), проведение моделирования достаточно крупных систем (более 100 атомов) методом молекулярной динамики в связи с этим затруднено. Таким образом, моделирование методом молекулярной механики является основой для более точного — квантово-химического — моделирования.

Одним из наиболее точных подходов в компьютерном моделировании является метод молекулярной динамики, позволяющий в большей мере учесть конформационную подвижность, но применение данного метода требует больше вычислительных ресурсов по сравнению с методом молекулярного докинга. Метод молекулярной динамики основан на моделировании движения атомов в исследуемой системе, при этом атомы перемещаются согласно основным законам механики с учетом Ван-дер-Ваальсовых и электростатических взаимодействий. В настоящее время для моделирования методами молекулярной динамики становятся доступны системы размером до миллионов атомов, что делает

данный метод применимым для прогнозирования биологической активности на уровне взаимодействия лиганд-мишень.

В основе метода лежит описание взаимодействия всех атомов в системе с помощью эмпирически заданной энергетической функции, дифференцирование которой позволяет вычислить силы, действующие на все атомы системы. Траектории, содержащие информацию о движении атомов во времени, получаются путем численного интегрирования уравнения Ньютона с временным интервалом порядка 10–15 с. Анализ этих движений позволяет разобраться в механизме работы исследуемых систем.

Недавние достижения внесли большой вклад в резкое увеличение количества опубликованных работ по моделированию методом молекулярной динамики. Программные средства становятся всё более доступны и удобны для пользователей. Полезные вычисления сейчас стало возможно выполнять на дешёвых и легкодоступных машинах. Всё больше структур высокого разрешения, пригодных для моделирования, появляется в последнее время. Методологический прогресс в разработке силовых полей, использовании параллельного программирования для процессов, которые, по идее, слишком долгие, чтобы их смоделировать, а также алгоритмы для эффективного вычисления электростатических сил, сыграли ключевую роль в прогрессе метода.

Моделирование молекулярной динамики растворов при изучении процесса высвобождения лекарственных веществ из микрокапсул позволяет подобрать оптимальный пленкообразователь, водородный показатель, среду для высвобождения и другие факторы, важные для успешного проведения процесса микрокапсулирования. При этом необходимость проведения реального эксперимента сводится к минимуму.

Моделирование биологических мембран методом молекулярной динамики является удобным методом определения как свойств самих мембран, так и аспектов взаимодействия мембран с небольшими молекулами или белками. В отличие от экспериментальных методов исследования, методы компьютерного моделирования позволяют непосредственно определять радиус мицелл, строение, динамические характеристики и многие другие их свойства, некоторые из которых невозможно определить экспериментально. При этом наиболее полезным оказывается метод молекулярной динамики.

В монографии для моделирования процессов (процесса высвобождения лекарственных веществ из оболочек микрокапсул, из образцов твердых дисперсий (ТД), образования липосом из соевого лецитина, адсорбции винпоцетина на поверхности кремния и оксида кремния в различных средах) предварительно были построены модели компонентов исследуемых систем и вычислены заряды их атомов квантово-химическим методом (рис. 1.1).

Для построенных моделей молекул была произведена оптимизация геометрии методом молекулярной механики mm+. После этого оптимизация геометрии производилась с использованием метода *ab initio* (UHF 3–21G*). Далее осуществлялся расчет зарядов атомов методом *ab initio* (DFT UB3LYP 6–31G*).

Сборка и моделирование молекулярной динамики исследуемых систем осуществлялась в программе Биоэврика. Системы помещались в прямоуголь-

ные граничные условия и производилась оптимизация их геометрии методом молекулярной механики (Amber94). После этого устанавливались прямоугольные периодические граничные условия и дополнительно производилась оптимизация геометрии.

Моделирование молекулярной динамики осуществлялось методом молекулярной механики в силовом поле Amber94 с шагом 1 фс. Ван-дер-ваальсово и электростатическое взаимодействия рассчитывались для межатомных расстояний менее 2 нм. В процессе моделирования использовались прямоугольные периодические граничные условия. Для поддержания постоянной температуры применялся термостат Берендсена отдельно для растворителя с ионами и системы «полимер — винпоцетин». Время релаксации термостата составляло 10 фс.

Из полученных при данном моделировании молекулярной динамики траекторий были выделены состояния системы с шагом 6400 фс.

Для данных состояний было проведено квантово-химическое моделирование неограниченным методом Хартри — Фока (базисный набор STO-3G) в программе Orca 4.0. В результате были определены электронные энергии выделенных состояний.

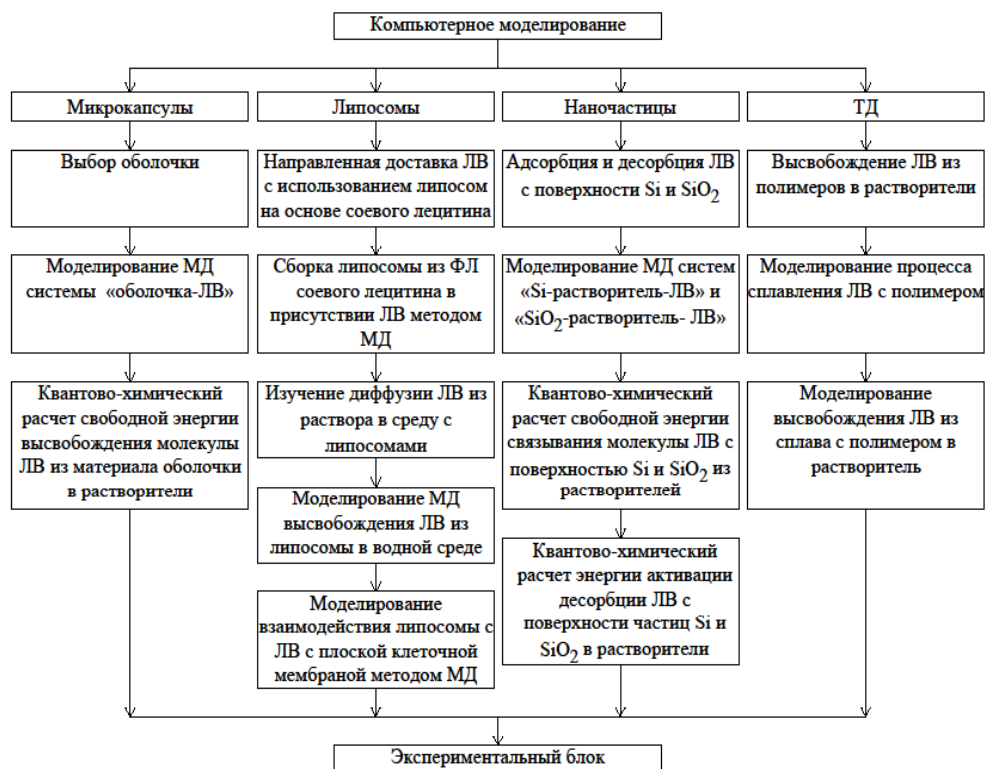


Рис. 1.1

Алгоритм проведения компьютерного моделирования систем доставки

ГЛАВА 2

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МИКРОКАПСУЛИРОВАНИЯ СУБСТАНЦИИ ВИНПОЦЕТИНА ДЛЯ СОЗДАНИЯ КАПСУЛИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

В настоящее время для предсказания физиологической активности, совместимости лекарственных средств и вспомогательных веществ, установления зависимости между структурой и свойствами веществ применяется компьютерное и математическое моделирование.

Зачастую сложность аппаратного оформления процесса и низкая эффективность делают подбор методики микрокапсулирования длительным и дорогостоящим исследованием. Моделирование молекулярной динамики растворов при изучении процесса высвобождения лекарственных веществ из микрокапсул позволяет подобрать оптимальный пленкообразователь, водородный показатель, среду для высвобождения и другие факторы, важные для успешного проведения процесса микрокапсулирования. При этом необходимость проведения реального эксперимента сводится к минимуму.

2.1. Моделирование молекулярной динамики системы «альгинат натрия — винпоцетин»

В настоящее время одним из эффективных ноотропных препаратов является винпоцетин.

Получение систем доставки винпоцетина — перспективное направление исследований.

Одними из наиболее перспективных пленкообразователей для подобного рода лекарственных форм являются природные полисахариды. В частности, соли альгиновой кислоты.

Известно изобретение (РФ 2476235, МПК А61К38/36, А61К31/734, А61К9/14, опубл. 1998.04.14) «Композиции на основе биосовместимых микрочастиц альгиновой кислоты, предназначенные для регулируемого высвобождения активных ингредиентов при внутривенном введении». Изобретение также описывает способ получения микрочастиц альгиновой кислоты или ее солей, предназначенных для регулируемого высвобождения активного ингредиента, согласно которому микрокапсулы получают распылительным высушиванием.

Известно изобретение по патенту РФ 2598736, МПК А61К 9/50, А61К 35/48, А61Р 3/10, опубл. 27.09.2016 «Способ микроинкапсулирования клеток сертоли, получаемые микрокапсулы и их применение для предотвращения и лечения сахарного диабета 1 типа». Изобретение относится к способу получения микрокапсул на основе гидрогеля, содержащих клетки Сертоли, в качест-

ве оболочки которых используется натрия альгинат в концентрации от 1 до 5% масс./об.

Известна международная заявка (WO03018186, МПК A23L 1/00, A23L 1/0532, A23L 1/30, A61K 9/20, A61K 9/50, A61K 47/04, опубл. 2003.03.06) “Stable coated microcapsules”, относящаяся к способу получения микрокапсул с Са-альгинатным покрытием, содержащих липофильные компоненты. Способ является достаточно близким аналогом настоящего изобретения, однако речь не идет о контролируемом высвобождении инкапсулированного липофильного вещества в условиях ЖКТ.

Известно изобретение (US 5738876, МПК C12N 11/04, C12N 11/00, A61K 9/16, A61K 9/50, C12N 5/06, C12N 5/00, A61K 35/12, A61K 009/14, опубл. 1998.04.14) “Method of solution overcoating with gelling polymer”. Данный патент в части способа получения оболочки (последовательное выдерживание ядер капсул в растворе сшивающего агента, растворе гелеобразующего полисахарида), является наиболее близким аналогом. В качестве сшивающего катиона металла авторы используют не только кальций, но и барий, стронций, железо.

Альгинат натрия — линейный гетерополисахарид морских водорослей, образует вязкие растворы в концентрации 0,4–5% в присутствии ионов кальция. Широко используется для иммобилизации пробиотиков поперечносшитый кальция хлоридом альгинат кальция. Альгинатные микрокапсулы имеют ряд преимуществ — легко формируют оболочку вокруг бактериальной клетки, нетоксичны для организма, дешевы, обладают хорошими технологическими характеристиками (температура гелеобразования), легко высвобождают микроорганизмы в кишечнике.

Цель исследования: сравнительный анализ высвобождения винпоцетина из альгината натрия в воду, в раствор HCl 0.01 М и спирт этиловый.

Для моделирования процесса высвобождения винпоцетина из альгината натрия в различных средах предварительно были построены модели компонентов исследуемых систем и вычислены заряды их атомов квантово-химическим методом. В качестве компонентов исследуемых систем были использованы модели молекулы винпоцетина в виде основания и в виде катиона (рис. 2.1), а также модели фрагментов макромолекул альгината натрия (рис. 2.2а) и альгиновой кислоты (рис. 2.2б) по 6 мономеров каждая. Пространственные модели компонентов были построены с использованием программы Nupur Chem 8.01.

Для построенных моделей молекул была произведена оптимизация геометрии методом молекулярной механики mm+. После этого оптимизация геометрии производилась с использованием метода ab initio (UHF 3-21G*). Далее осуществлялся расчет зарядов атомов методом ab initio (DFT UB3LYP 6-31G*).

На рисунках 2.3 и 2.4 показаны пространственные структуры винпоцетина в виде основания и катиона, а так же фрагментов макромолекул альгината натрия и альгиновой кислоты с указанием вычисленных зарядов атомов.

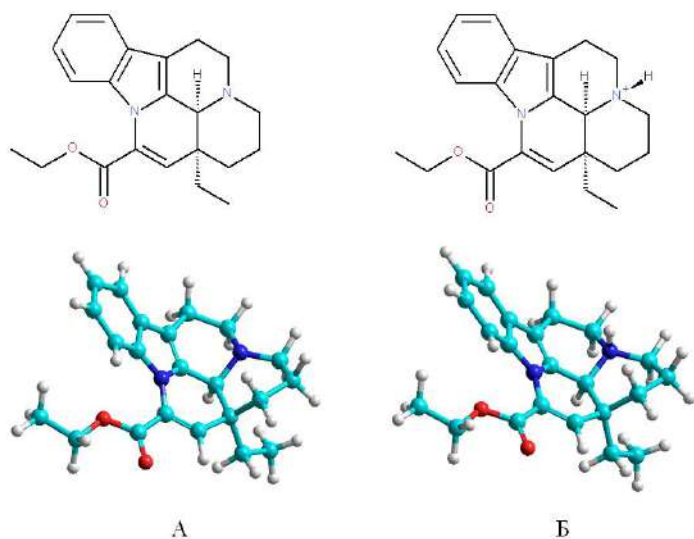


Рис. 2.1

Химическая структура и пространственное строение винпоцетина:

А — основание; Б — катион.

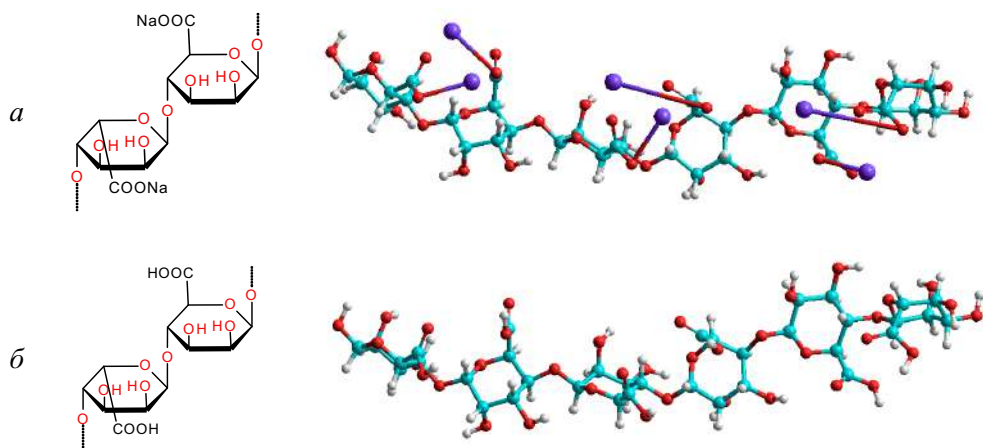


Рис. 2.2

Химические структуры и пространственное строение фрагментов альгината натрия (а) и альгиновой кислоты (б)

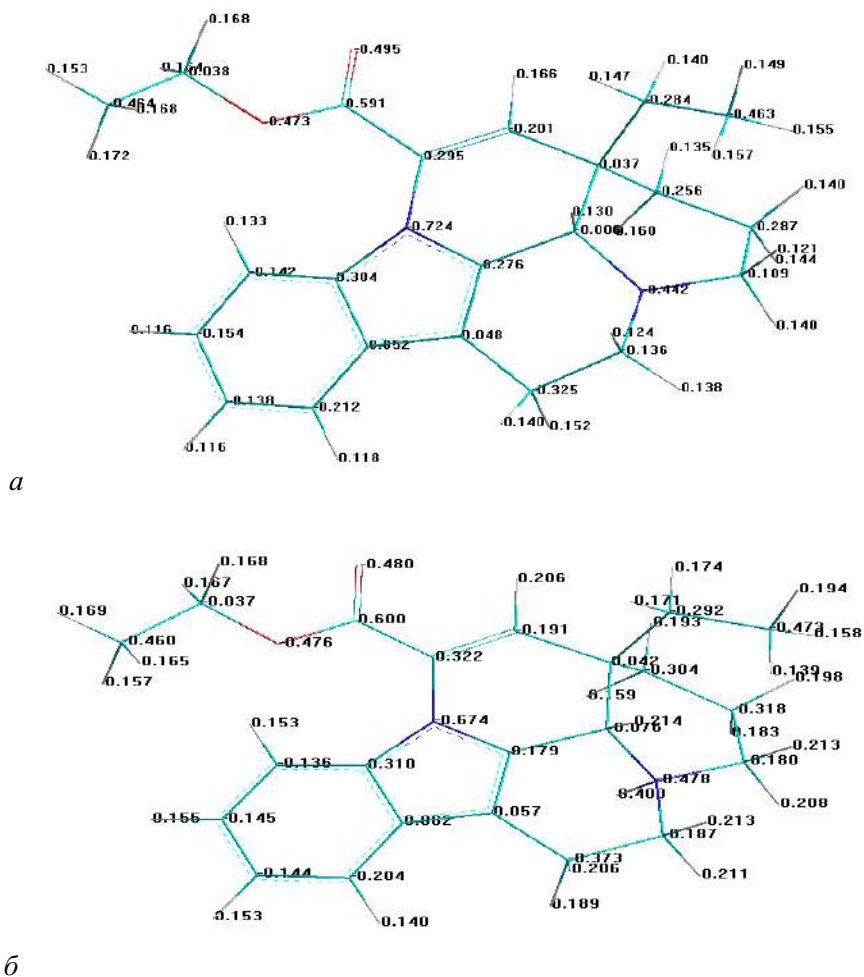


Рис. 2.3

Пространственная структура и заряды атомов молекулы винпоцетина (оптимизация геометрии UHF 3-21G, расчет зарядов атомов UB3LYP 6-31G*):*

a — основание; *b* — катион.

Полученные структурные фрагменты полимеров были использованы для построения более длинных полимерных цепей длиной 64 мономера. После сборки моделей полимеров производилась нормализация заряда молекулы в соответствии с формулой

$$C_i = C'_i - \bar{C}, \quad (1)$$

где C_i — нормализованный заряд атома i ; C'_i — исходный заряд атома i ; \bar{C} — средний исходный заряд.

В результате суммарный заряд молекул был приведен к 0.

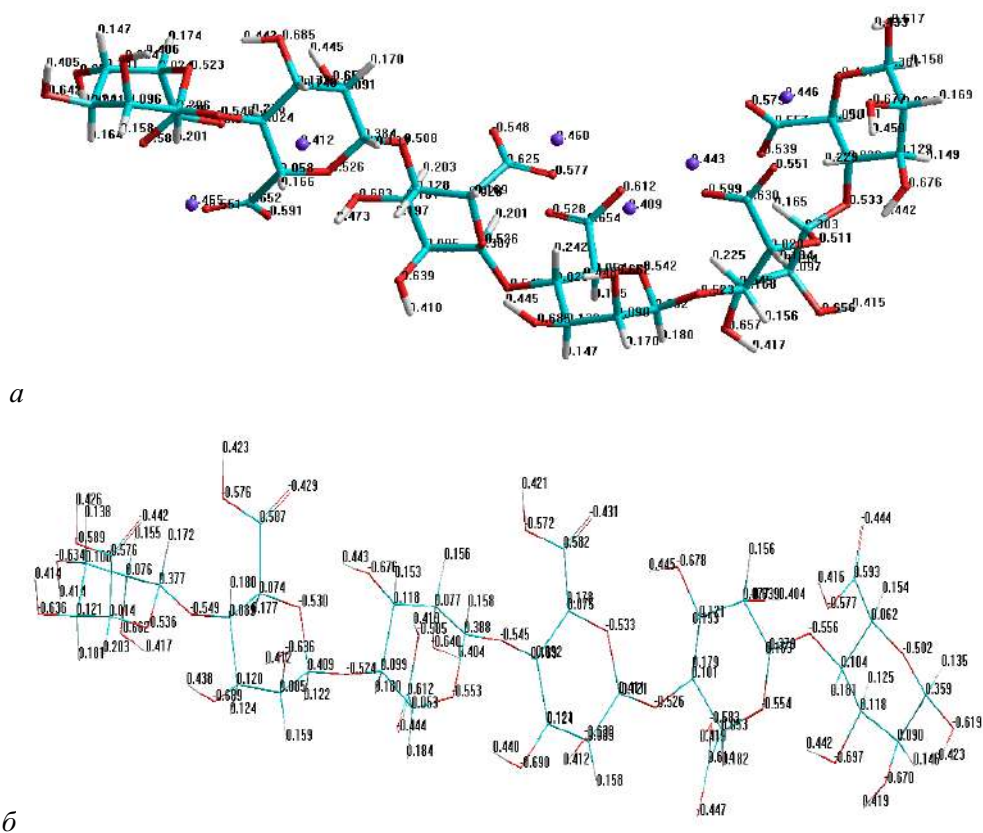


Рис. 2.4

*Пространственная структура и заряды атомов фрагментов
альгината натрия (а) и альгиновой кислоты (б)*

Полученные фрагменты были далее использованы для сборки моделируемых систем в программе Биоэврика. В зависимости от растворителя были использованы различные степени протонирования молекул. Для моделирования высвобождения винпоцетина в воду и в этанол использовалась молекула — основание винпоцетина и фрагмент полимерной цепи альгината натрия (64 мономера). При моделировании высвобождения винпоцетина в кислую водную среду (рН = 2) использовался катион винпоцетина и фрагмент макромолекулы альгиновой кислоты (64 мономера).

Сборка и моделирование молекулярной динамики исследуемых систем осуществлялась в программе Биоэврика. Системы помещались в прямоугольные граничные условия (5,53×5,53×5,53 нм) и производилась оптимизация их геометрии методом молекулярной механики (Amber94). При этом молекула (ион) винпоцетина помещалась между витками спирали полимера. После этого устанавливались прямоугольные периодические граничные условия (5,53×5,53×5,53 нм) и дополнительно производилась оптимизация геометрии. В таблицах 2.1–2.3 приведен состав моделируемых систем.

Моделирование молекулярной динамики осуществлялось методом молекулярной механики в силовом поле Amber94 с шагом 1 фс. Ван-дер-ваальсово и электростатическое взаимодействия рассчитывались для межатомных расстояний менее 2 нм.

В процессе моделирования использовались прямоугольные периодические граничные условия. Для поддержания постоянной температуры применялся термостат Берендсена отдельно для растворителя с ионами и системы «полимер — винпоцетин». Время релаксации термостата составляло 100 фс.

Таблица 2.1

Компоненты системы «альгинат натрия — винпоцетин — вода»

Компонент	Количество
Альгинат ион (64 мономера)	1
Ион Na^+	64
Винпоцетин-основание	1
Вода	5000

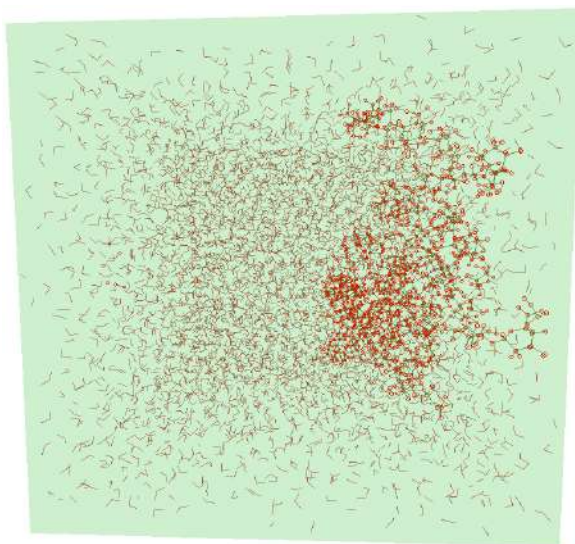


Рис. 2.5

Система «альгинат натрия — винпоцетин — вода»

Таблица 2.2

Компоненты системы «альгиновая кислота — винпоцетин-катион — вода»

Компонент	Количество
Альгиновая кислота (64 мономера)	1
Винпоцетин-катион	1
Вода	5000

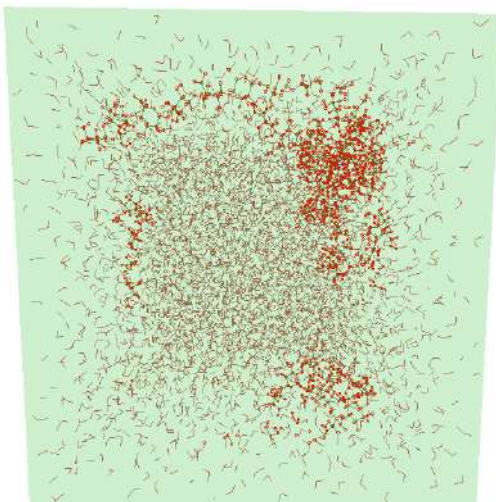


Рис. 2.6

Система «альгиновая кислота — винпоцетин-катион — вода»

Таблица 2.3

Компоненты системы «альгинат натрия — винпоцетин — этанол»

Компонент	Количество
Альгинат ион (64 мономера)	1
Ион Na^+	64
Винпоцетин-основание	1
Этанол	1744

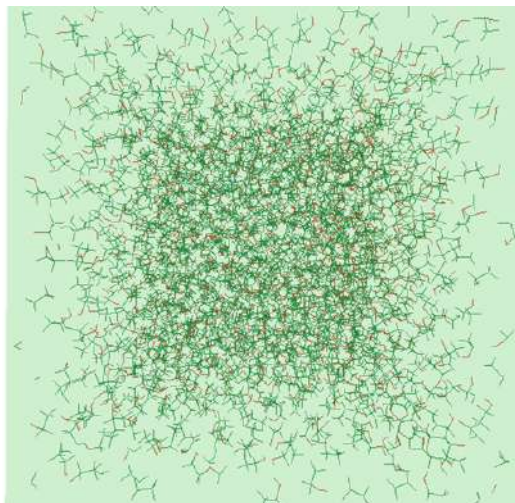


Рис. 2.7

Система «альгинат натрия — винпоцетин — этанол»

Термостатирование осуществлялось в соответствии с графиком, приведенным в таблице 2.4. Температура, задаваемая термостатом, линейно изменялась между моментами времени графика.

Таблица 2.4

График работы термостата в процессе моделирования молекулярной динамики

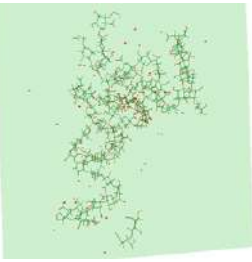
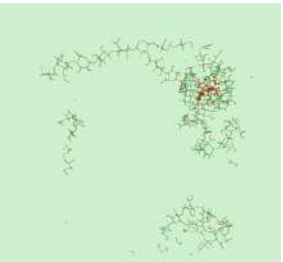
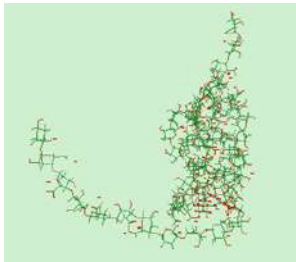
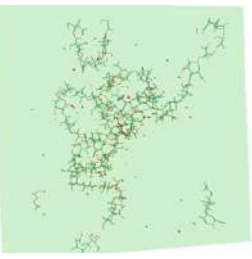
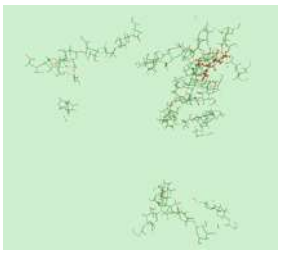
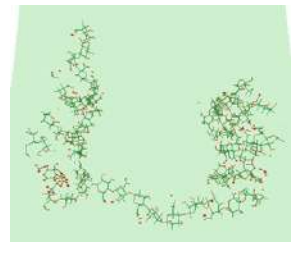
Время, фс	Температура, К
0	0
300000	310



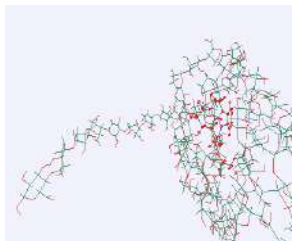

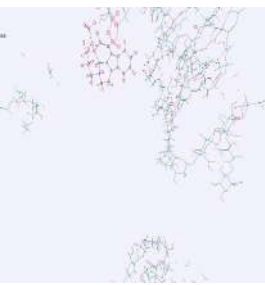
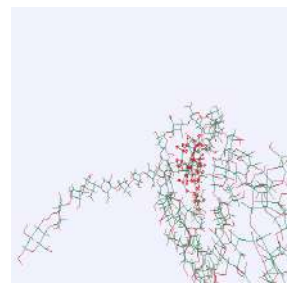
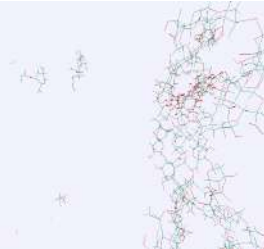
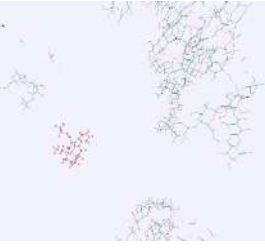
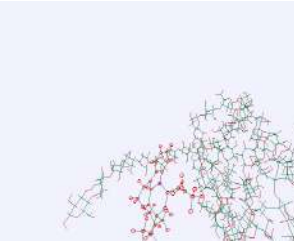
На первом этапе производилось моделирование всей системы в течение 5 нс с целью термодинамического уравнивания. Далее производилось моделирование высвобождения винпоцетина из участка полимерной цепи в растворитель в течение 20 нс. В таблице 2.5 приведены изображения пространственных структур моделируемых систем в различные моменты времени.

В процессе термодинамического уравнивания в воде полимерная цепь альгиновой кислоты остается в компактном состоянии, и некоторые ее фрагменты приобретают спиралевидную конформацию, а цепь альгината натрия принимает развернутую конформацию. Альгинат натрия в этиловом спирте остается в компактном состоянии в спиралевидной конформации и имеет четко выраженную межфазную поверхность.

Таблица 2.5

Состояния моделируемых систем в различные моменты времени

Время, нс	«Альгинат натрия — винпоцетин — вода»	«Альгиновая кислота — винпоцетин-катион — вода»	«Альгинат натрия — винпоцетин — этанол»
Термодинамическое уравнивание			
0			
5			

Вре- мя, нс	«Альгинат натрия — винпоцетин — вода»	«Альгиновая кисло- та — винпоцетин- катион — вода»	«Альгинат натрия — винпоцетин — этанол»
Моделирование высвобождения винпоцетина			
0			
10			
20			

По результатам анализа ван-дер-ваальсова взаимодействия между винпоцетином и альгинатом натрия (альгиновой кислотой) были определены длительности высвобождения молекулы винпоцетина в растворитель (рис. 2.8). Для этого было определено время, в течение которого модуль энергии ван-дер-ваальсова взаимодействия между молекулой (ионом) винпоцетина и полимером становился меньше 0,1 кДж/моль. Временные ряды энергии ван-дер-ваальсова взаимодействия предварительно подвергались сглаживанию методом скользящего среднего (окно усреднения 1.6 нс).

Анализ результатов моделирования показывает, что высвобождение катиона винпоцетина из альгиновой кислоты в воду при pH = 2 и из этанола происходит замедленно, так как молекула винпоцетина в процессе выхода из полимера взаимодействует с углеводными фрагментами, образующими сложную поверхность.

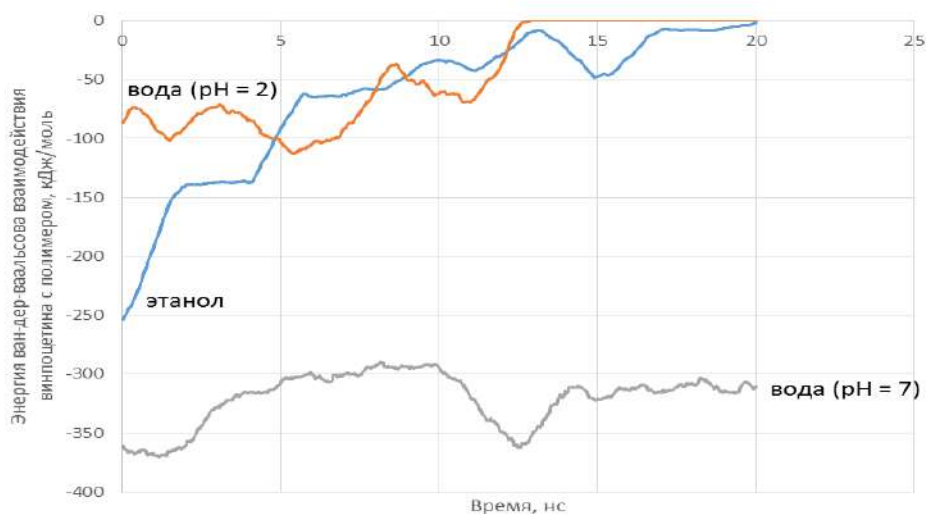


Рис. 2.8

Динамика энергии вандер-ваальсова взаимодействия между молекулой (ионом) винпоцетина и полимером

Высвобождение основания винпоцетина из альгината натрия в воду при $\text{pH} = 7$ не происходит ввиду более высокой гидрофобности основания винпоцетина. При этом наблюдается диссоциация альгината натрия и переход ионов натрия в воду.

Таблица 2.6

Длительность высвобождения винпоцетина в растворитель по результатам моделирования молекулярной динамики

Растворитель	Длительность контакта винпоцетина с полимером, нс
Вода ($\text{pH} = 7$)	—
Вода ($\text{pH} = 2$)	12,5
Этанол	17,1

Таким образом, высвобождение винпоцетина из альгината натрия (альгиновой кислоты) в воду при различных pH и в этанол зависит от его растворимости в этих средах, конформации и протонирования полимера. Альгинат натрия в воде ($\text{pH} = 7$) диссоциирует и переходит к состоянию с развернутой конформацией. Это свидетельствует о переходе полимера к растворенному состоянию. Винпоцетин остается связанным с альгинатом натрия в воде ($\text{pH} = 7$), в то же время альгинат натрия в этих условиях растворяется, что свидетельствует о возможности использования альгината натрия в качестве солюбилизатора для винпоцетина в воде при $\text{pH} = 7$. В кислой среде ($\text{pH} = 2$) альгиновая кислота частично остается в упорядоченной спиралевидной конформации со стабильной межфазной поверхностью. В кислой среде ($\text{pH} = 2$) катион винпоцетина замедленно высвобождается из альгиновой кислоты и переходит в воду.

В этаноле альгинат натрия имеет стабильную спиралевидную конформацию, а его диссоциации не происходит.

Винпоцетин высвобождается из альгината натрия в этанол с задержкой и полностью переходит в растворитель, что объясняется четко выраженной межфазной поверхностью и хорошей растворимостью винпоцетина в этаноле.

2.2. Квантово-химический расчет свободной энергии высвобождения молекулы винпоцетина из альгината натрия

В качестве начального состояния для расчета термодинамических характеристик высвобождения винпоцетина из полимера была использована конформация системы «полимер — винпоцетин» после термодинамического уравнивания методом молекулярной динамики в программе Биоэврика в течение 5 нс. В качестве конечного состояния использовался момент времени моделирования молекулярной динамики, соответствующий полному выходу молекулы винпоцетина из полимера в растворитель. В качестве критерия выхода винпоцетина в растворитель использовался модуль энергии ван-дер-ваальсова взаимодействия между молекулой винпоцетина и полимером ($|E| < 0.1$ кДж/моль). Для обоих состояний проводилась оптимизация геометрии в силовом поле Amber94 в программе Биоэврика.

Для выделенных систем проводился колебательный анализ с использованием неограниченного метода Хартри — Фока в базисе STO-3G в программе Огса 4.0. В результате были получены термодинамические характеристики моделируемых фрагментов систем (энтальпия и энтропия).

Далее производился расчет энтальпии (ΔH) и энтропии (ΔS) высвобождения винпоцетина из полимера по формулам:

$$\Delta H = (H_{\text{полимер}} + H_{\text{винп.-растворитель}}) - (H_{\text{винп.-полимер}} + H_{\text{растворитель}}); \quad (2)$$

$$\Delta S = (S_{\text{полимер}} + S_{\text{винп.-растворитель}}) - (S_{\text{винп.-полимер}} + S_{\text{растворитель}}). \quad (3)$$

С использованием полученных энтальпий и энтропий рассчитывались энергии Гиббса (ΔG) высвобождения винпоцетина в различные среды по формуле для температуры 310 К:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S, \quad (4)$$

где T — температура, К.

Для квантово-химического расчета термодинамических характеристик из систем, использовавшихся при моделировании молекулярной динамики, были выделены фрагменты начального (винпоцетин — полимер, растворитель) и конечного (полимер, винпоцетин-растворитель) состояний. Полученные молекулярные модели были использованы для квантово-химического расчета термодинамических характеристик процесса высвобождения винпоцетина из альгината натрия.

С целью определения сродства винпоцетина к альгинату натрия при различных значениях водородного показателя (2 и 7) в различных средах (этанол и вода) были проведены квантово-химические расчеты энтальпии, энтропии

и энергии Гиббса высвобождения винпоцетина из полимера в растворитель. Энтальпия, энтропия и энергия Гиббса рассчитывались как разница данных термодинамических функций конечного и начального состояний системы.

Результаты расчета термодинамических характеристик высвобождения винпоцетина представлены в таблицах 2.7–2.9.

Таблица 2.7

Результаты квантово-химического расчета энтальпии высвобождения винпоцетина из альгината натрия в растворитель

Система	Энтальпия системы, кДж/моль				Энтальпия высвобождения, кДж/моль
	Винпоцетин в полимере	Растворитель	Полимер без винпоцетина	Винпоцетин в растворителе	
pH = 2	–12916834.42	–7284492.27	–10044950.29	–10156853.84	–477.44
pH = 7	–17333888.15	–7284608.01	–14463147.62	–10155553.84	–205.31
Этанол	–16173836.89	–8000056.02	–13303372.49	–10870588.77	–68.35

Из результатов расчета энтальпии высвобождения винпоцетина можно сделать вывод о том, что данный процесс является экзотермическим как для высвобождения в воду, так и для высвобождения в этанол. При этом высвобождение в воду в кислой среде (pH = 2) является наиболее интенсивным процессом с точки зрения термохимии. Предположительно это связано с тем, что катион винпоцетина, существующий при pH = 2 является более полярным по сравнению с основанием и имеет более высокое сродство к воде.

Из результатов, приведенных в таблице 2.8, можно сделать вывод о том, что термодинамическая вероятность нахождения винпоцетина в воде выше, чем для связанного с полимером состояния, так как энтропия высвобождения в данный растворитель положительная.

Таблица 2.8

Результаты квантово-химического расчета энтропии высвобождения винпоцетина из альгината натрия в растворитель

Система	Энтропия системы, кДж/моль				Энтропия высвобождения, кДж/моль
	Винпоцетин в полимере	Растворитель	Полимер без винпоцетина	Винпоцетин в растворителе	
pH = 2	1.7361	1.4434	1.6231	1.6059	0.0494
pH = 7	2.0070	1.4759	1.9391	1.6409	0.0971
Этанол	1.9313	1.9652	1.5261	1.7424	–0.6281

Для высвобождения из альгината натрия в этанол, наоборот, термодинамическая вероятность выше для связанного с альгинатом натрия винпоцетина, учитывая отрицательную энтропию высвобождения.

Из результатов квантово-химических расчетов энтальпии и энтропии высвобождения винпоцетина в растворитель можно сделать вывод о том, что высвобождение винпоцетина из альгината натрия в воду с pH = 2 является энергетически выгодным процессом, а также сопровождается увеличением энтропии,

что говорит о более высокой термодинамической вероятности конечного состояния (винпоцетин в растворе). Высвобождение винпоцетина из альгината натрия в воду с $\text{pH} = 7$ энергетически менее выгодно по сравнению с высвобождением в воду с $\text{pH} = 2$.

Заключение о термодинамическом родстве к полимеру, а соответственно и эффективности высвобождения винпоцетина можно сделать на основе величин энергии Гиббса, представленных в таблице 2.9.

Таблица 2.9

Результаты квантово-химического расчета энергии Гиббса высвобождения винпоцетина из альгината натрия в растворитель

Система	Энергия Гиббса системы, кДж/моль				Энергия Гиббса высвобождения, кДж/моль
	Винпоцетин в полимере	Растворитель	Полимер без винпоцетина	Винпоцетин в растворителе	
$\text{pH} = 2$	-12917372.63	-7284939.72	-10045453.44	-10157351.66	-492.75
$\text{pH} = 7$	-17334510.31	-7285065.55	-14463748.74	-10156062.51	-235.40
Этанол	-16174435.61	-8000665.24	-13303845.58	-10871128.92	126.35

Высвобождение винпоцетина в этанол из альгината натрия имеет положительную энергию Гиббса, что говорит о более высоком родстве винпоцетина к альгинату натрия в среде этанола по сравнению с водной средой. Предположительно это объясняется более низкой степенью набухания и диссоциации альгината натрия в этаноле по сравнению с водной средой. Вследствие этого полимер менее полярен, что может быть причиной более прочного связывания винпоцетина в виде основания. В воде родство винпоцетина к альгинату натрия более высокое в нейтральной среде ($\text{pH} = 7$) и меньшее для кислой среды ($\text{pH} = 2$).

Полученные данные о термодинамических характеристиках высвобождения винпоцетина позволяют предположить наибольшую степень высвобождения данного вещества из альгината натрия в воду при $\text{pH} = 2$.

2.3. Моделирование высвобождения винпоцетина из альгината натрия с оболочкой из хитозана в растворителе

В последние годы во всём мире всё большее значение придаётся использованию комплексов с хитином и хитозаном. Проводятся исследования их количественного и качественного анализа, а также получения этих полимеров, физико-химических свойств и возможности расширения применения хитина и хитозана в медицине. Одним из наиболее перспективных и активно развивающихся направлений в фармации и фармакологии является разработка систем контролируемой доставки лекарственных средств.

Также проводятся исследования по формированию плёночного покрытия на основе хитозана с включением антибиотиков.

Помимо исследований комплексов лекарственных веществ с хитозаном, научный интерес представляет использование хитозана в качестве лекарственного средства. В ходе изучения действия хитозана на модели контактного аллергического дерматита установлено, что хитозан способен снижать концентрацию металла в коже экспериментальных животных при применении фотофореза. Эти результаты свидетельствуют об эффективности применения хитозана при лечении кожных заболеваний.

Хитозан — естественный поликатионник, линейный полисахарид, производный хитина. Является универсальным биоматериалом из-за отсутствия токсичности и хорошей биоразлагаемости и биосовместимости. Смеси моно-, поли- и олигомеров хитозана высокой чистоты действуют как регенерирующие, ранозаживляющие и противоопухолевые препараты. Хитозан проявляет большой спектр положительных свойств, что даёт возможность использовать его в различных областях биомедицинской науки.

Использование хитозана в качестве наноносителя лекарственных средств является перспективным направлением науки, так как комплексы «хитозан — лекарство» обладают большей устойчивостью к разрушению под действием внутренней среды организма, а также повышают доставку лекарственного средства к мишени в неизменном виде.

В качестве оболочки часто используется водорастворимый и биodeградируемый полимер — альгинат натрия.

Цель исследования: моделирование высвобождения винпоцетина из альгината натрия с оболочкой из хитозана в растворителе.

Для моделирования высвобождения винпоцетина из альгината натрия с оболочкой из хитозана был использован метод молекулярной динамики в силовом поле GROMOS 54a7 с использованием программы Gromacs 2019.

Модели молекул компонентов моделируемых систем были построены с помощью программы HyperChem 8.0.1. Параметризация моделей производилась с помощью интернет-сервиса Automated Topology Builder (ATB) (<http://atb.uq.edu.au/>). Для построения моделей полимеров параметризация производилась для фрагментов полимерной цепи из трех мономеров. Результаты параметризации далее были использованы для построения моделей молекул полимеров с помощью программы Assemble!.

Сборка моделируемых систем производилась с использованием программы Gromacs 2019. В состав моделируемой системы были включены молекулы винпоцетина (рис. 2.1), альгината натрия (рис. 2.2*а*) длиной 240 мономеров с молярной массой 42,0 кДа (без учета массы ионов натрия), молекулы альгиновой кислоты (рис. 2.2*б*) длиной 240 мономеров с молярной массой 42,3 кДа, молекулы хитозана (рис. 2.9*а*) длиной 240 мономеров с молярной массой 38,7 кДа, молекулы хитозана-катиона (рис. 2.9*б*) длиной 240 мономеров с молярной массой 38,9 кДа.

Для изучения высвобождения винпоцетина из микрокапсул были построены модели сплавов данного препарата с альгинатом натрия и с альгиновой кислотой.

Подготовка моделей сплавов производилась путем моделирования молекулярной динамики смесей винпоцетина с полимерами. В процессе моделирования были использованы периодические граничные условия по всем осям координат.

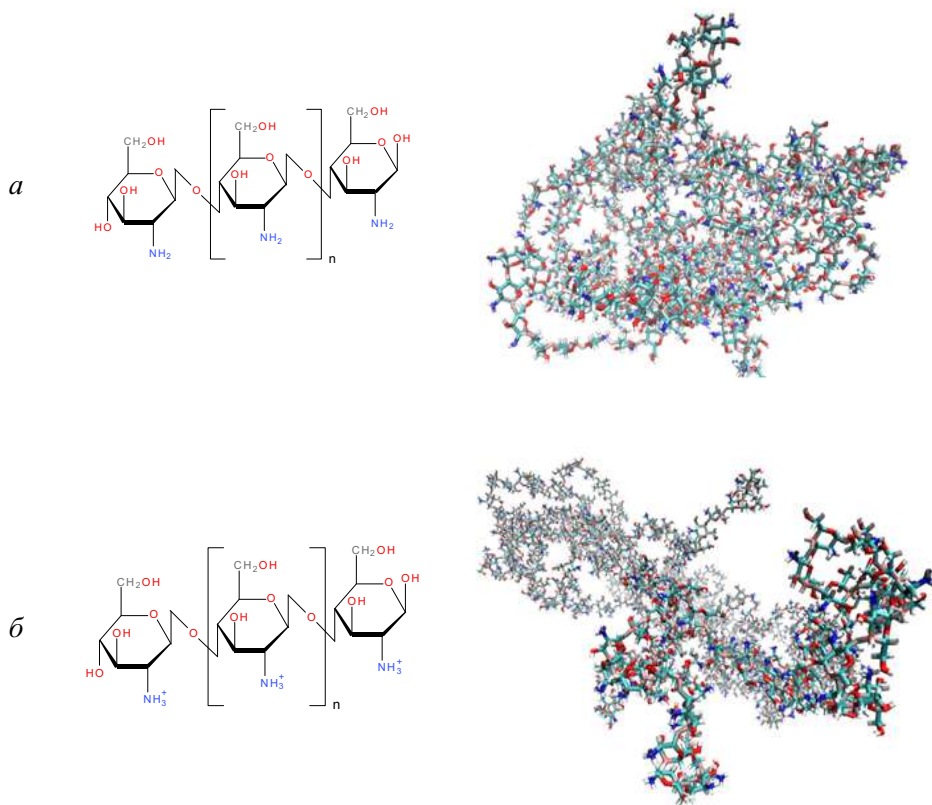


Рис. 2.9
 Химические структуры и пространственное строение
 фрагментов хитозана (а) и хитозана–катиона (б)

Предварительно проводилась оптимизация геометрии систем градиентным методом. Далее для смесей винпоцетина с полимерами производилось моделирование молекулярной динамики с использованием термостатирования (термостат Берендсена, 700 К) и баростатирования (баростат Берендсена, 1 атм) с шагом 1 фс в течение 20 нс.

Далее в модель альгината натрия с винпоцетином встраивалась макромолекула хитозана, а в модель альгиновой кислоты с винпоцетином-катионом встраивалась молекула хитозана-катиона. После этого производилась оптимизация геометрии собранных систем градиентным методом и моделирование молекулярной динамики с целью термодинамического уравнивания (шаг интегрирования 1 фс, температура 310 К, изотропный баростат Берендсена, давление 1 атм, длительность 20 нс).

После термодинамического уравнивания полученных систем к ним добавлялись растворители и ионы Na^+ и Cl^- для уравнивания суммарного электрического заряда.

Геометрии систем с растворителями были оптимизированы градиентным методом, после чего производилось моделирование молекулярной динамики с целью термодинамического уравнивания. После этого производилось основное моделирование молекулярной динамики в течение 100 нс (термостат Нозе — Гувера, 310 К, константа 0,5 фс, изотропный баростат Парринелло — Рамана 1 атм с константой 5 фс и шагом интегрирования 0,5 фс). В процессе моделирования были использованы периодические граничные условия по всем осям координат.

По результатам моделирования молекулярной динамики рассчитывались энергии ван-дер-ваальсова взаимодействия винпоцетина с альгинатом натрия (альгиновой кислотой), с хитозаном (хитозаном-катионом) и с растворителем в пересчете на 1 молекулу препарата. Так же рассчитывались доли молекул винпоцетина, потерявших связь с полимерами. В качестве критерия потери связи с полимером использовалось межатомное расстояние с порогом 0,5 нм для всех атомов винпоцетина и полимера. Далее рассчитывались средние значения полученных параметров и их стандартные отклонения.

Молекулярные составы моделируемых систем приведены в таблице 2.10.

Таблица 2.10

Количества молекул компонентов моделируемых систем при изучении высвобождения винпоцетина в водную и в спиртовую среды из систем «альгинат натрия — хитозан», «альгиновая кислота — хитозан-катион»

Вещество	Альгинат натрия — хитозан — вода	Альгинат натрия — хитозан — этанол	Альгиновая кислота — хитозан-катион — вода
Винпоцетин	30	30	—
Винпоцетин-катион	—	—	30
Ион Cl^-	—	—	510
Ион Na^+	240	240	—
Альгинат	1	1	—
Альгиновая кислота	—	—	1
Хитозан	2	2	—
Хитозан-катион	—	—	2
Вода	9626	—	8110
Этанол	—	2475	—

В процессе моделирования высвобождения винпоцетина из альгината натрия через хитозан в водную среду наблюдалось набухание полимеров. При этом не наблюдалось высвобождения винпоцетина из альгината натрия и происхождения его молекул через слой хитозана.

На графике (рис. 2.10) видно, что энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия винпоцетина с альгинатом натрия остается на уровне 200 кДж/моль в пересчете на одну молекулу препарата в течение 100 нс.

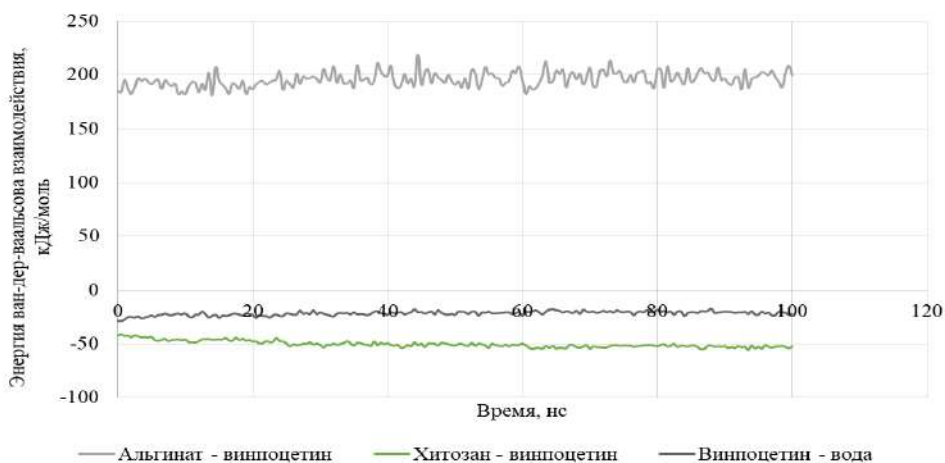


Рис. 2.10

Энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия винпоцетина с альгинатом натрия, с хитозаном и с растворителем (водой) в пересчете на одну молекулу винпоцетина

При моделировании высвобождения винпоцетина из альгината натрия в этанол так же, как и при высвобождении в воду, наблюдается набухание полимеров, однако не происходит высвобождения винпоцетина в спиртовую среду и прохождения его через слой хитозана (рис. 2.11).

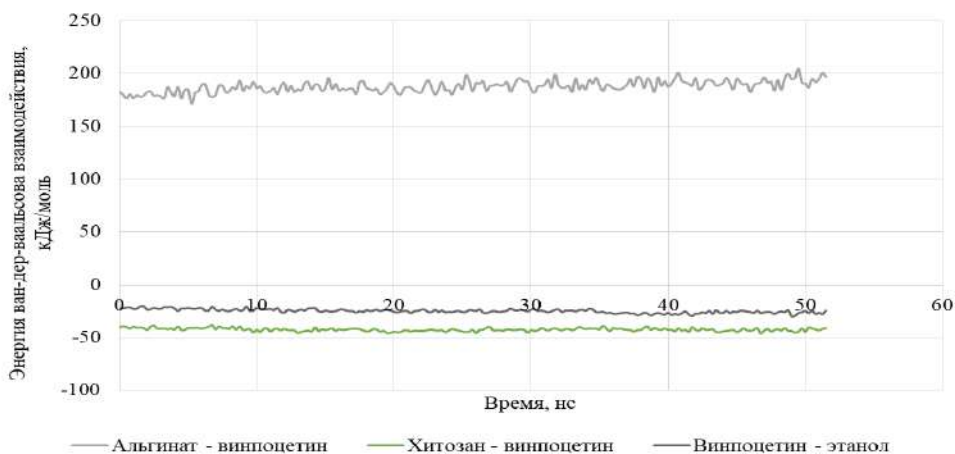


Рис. 2.11

Энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия винпоцетина с альгинатом натрия, с хитозаном и с растворителем (этанолом) в пересчете на одну молекулу винпоцетина

Энергия взаимодействия винпоцетина с альгинатом натрия при высвобождении в этанол так же, как и при высвобождении в воду, остается на уровне около 200 кДж/моль.

При моделировании высвобождения винпоцетина из альгиновой кислоты через хитозан-катион в водную среду (рН 2,0) наблюдается растворение хитозана в воде. При этом наблюдается небольшое высвобождение винпоцетина

в водную среду. Энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия винпоцетина с альгиновой кислотой после 60 нс уменьшается по модулю, что соответствует небольшому высвобождению молекул винпоцетина в воду (рис. 2.12).

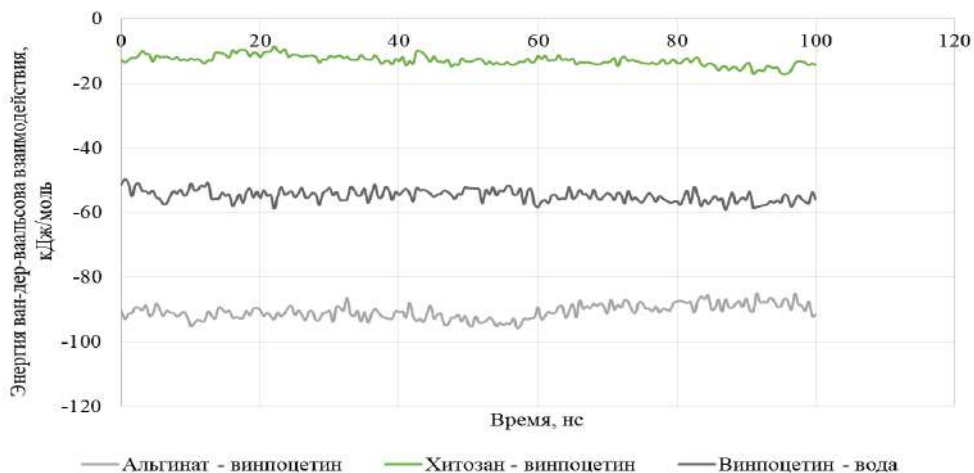


Рис. 2.12

Энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия винпоцетина с альгиновой кислотой, хитозаном и растворителем (водой при pH 2,0) в пересчете на одну молекулу винпоцетина

В кислой среде наблюдается небольшая (до 7%) доля молекул винпоцетина высвободившихся в воду (рис. 2.13).

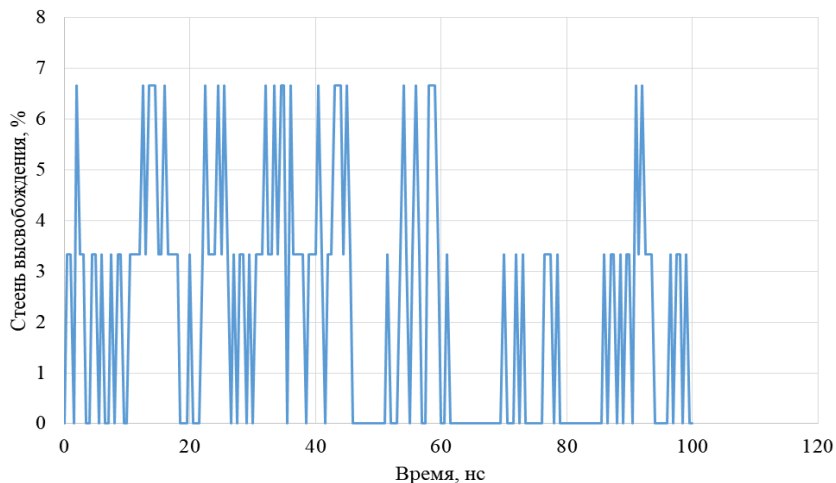


Рис. 2.13

Оценка доли молекул винпоцетина, не связанных с альгиновой кислотой, а также с хитозаном в воде при pH 2,0

По результатам проведенных вычислительных экспериментов были рассчитаны средние значения ван-дер-ваальсовых энергий взаимодействия винпо-

цетина с компонентами микрокапсулы и с растворителем, а так же средняя доля молекул винпоцетина, не связанных с носителем (табл. 2.11).

Таблица 2.11

Средние значения параметров высвобождения винпоцетина из исследуемых комплексов с полимерами

Система	Средняя энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия винпоцетина с альгинатом натрия (альгиновой кислотой), кДж/моль	Средняя энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия винпоцетина с хитозаном, кДж/моль	Средняя энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия винпоцетина с растворителем, кДж/моль	Средняя доля молекул винпоцетина не связанных с альгинатом натрия (альгиновой кислотой) и с хитозаном, %
Альгинат натрия — хитозан — винпоцетин — вода (рН = 6,8)	195,92 ± 6,91	-50,27 ± 2,97	-21,69 ± 1,95	0,00 ± 0,00
Альгинат натрия — хитозан — винпоцетин — этанол	190,20 ± 5,52	-42,57 ± 1,39	-26,17 ± 2,27	0,00 ± 0,00
Альгиновая кислота — хитозан-катион — винпоцетин-катион — вода (рН = 2,0)	-90,62 ± 2,28	-12,75 ± 1,55	-54,63 ± 1,83	2,16 ± 2,33

Полученные в ходе вычислительного эксперимента данные показывают, что средние значения энергий ван-дер-ваальсова взаимодействия между винпоцетином и растворителем в кислой среде меньше, чем в нейтральной среде и в этаноле. Так же в кислой среде в отличие от нейтральной среды и этанола, наблюдается незначительное высвобождение винпоцетина.

2.4. Моделирование молекулярной динамики системы «желатин — винпоцетин»

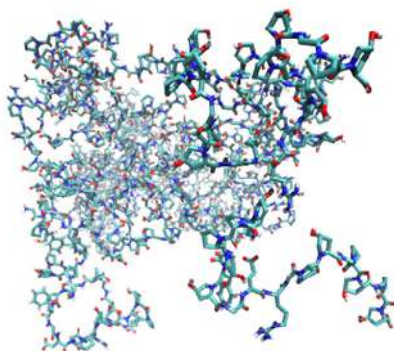
В технологии микрокапсулирования широко используется в качестве пленкообразователя желатин.

Цель исследования: сравнительный анализ высвобождения винпоцетина из желатина в воду, в раствор HCl 0.01 М и спирт этиловый.

Для моделирования процесса высвобождения винпоцетина из желатина в различных средах предварительно были построены модели фрагмента молекулы бычьего коллагена (цепь α-1) из 74 аминокислот. Аминокислотная последовательность данного фрагмента была получена из базы данных Uniprot.org (P02453). Сборка аминокислотной цепи производилась автоматически с использованием программы OpenBabel на основе кода FASTA. Аминокислоты, способные ионизироваться, были протонированы в зависимости от величины рН.

Полученные фрагменты были далее использованы для сборки моделируемых систем в программе Биоэврика. В зависимости от растворителя были использованы различные степени протонирования молекул. Для моделирования высвобождения винпоцетина в воду и в этанол использовалась молекула — основание винпоцетина и фрагмент молекулы коллагена, протонированный в соответствии с $\text{pH} = 7$. При моделировании высвобождения винпоцетина в кислую водную среду ($\text{pH} = 2$) использовался катион винпоцетина и фрагмент макромолекулы коллагена, в аминокислотах которого карбоксильные группы анионных аминокислот и аминогруппы катионных аминокислот были протонированы (рис. 2.14).

a GPPGPPGFPGERGPPGPPGPP



б GPPGPPGFPGERGPPGPPGPP

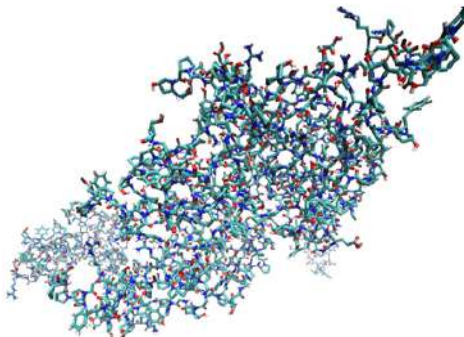


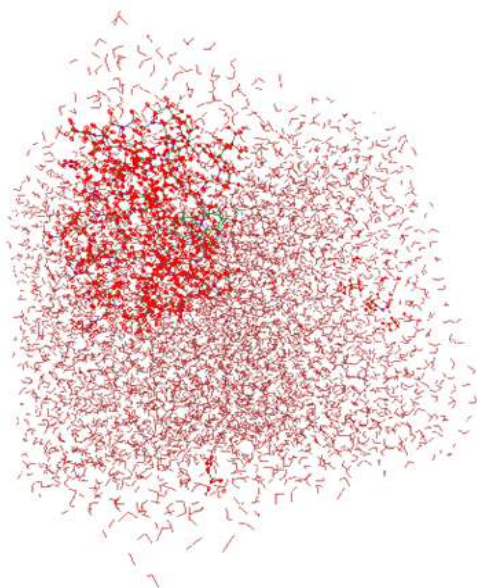
Рис. 2.14

Аминокислотная последовательность и пространственное строение фрагмента молекулы коллагена при $\text{pH} 6,8$ (а) и при $\text{pH} 2,0$ (б)

Сборка и моделирование молекулярной динамики исследуемых систем осуществлялись в программах Gromacs и Биоэврика. С использованием Gromacs фрагмент макромолекулы коллагена был помещен в водное окружение и протонирован в соответствии с величинами pH . Далее в программе Биоэврика системы помещались в прямоугольные периодические граничные условия ($5,53 \times 5,53 \times 5,53$ нм) и производилась оптимизация геометрии (рис. 2.15–2.17). В таблицах 2.12–2.14 приведен состав моделируемых систем.

Компоненты системы «желатин — винпоцетин — вода»

Компонент	Количество
Фрагмент коллагена	1
Винпоцетин основание	1
Вода	5073

**Рис. 2.15**

Система «желатин — винпоцетин — вода»

Компоненты системы «желатин — винпоцетин-катион — вода»

Компонент	Количество
Фрагмент коллагена	1
Винпоцетин-катион	1
Вода	5077

На первом этапе производилось моделирование всей системы в течение 5 нс с целью термодинамического уравнивания. Далее производилось моделирование высвобождения винпоцетина из участка полимерной цепи в растворитель в течение 20 нс. В таблице 2.15 приведены изображения пространственных структур моделируемых систем в различные моменты времени.

В процессе термодинамического уравнивания в воде полимерная цепь фрагмента коллагена остается в компактном состоянии, и некоторые ее фрагменты приобретают спиралевидную структуру. Белок в этиловом спирте остается в компактном состоянии в виде глобулы и имеет четко выраженную межфазную поверхность.

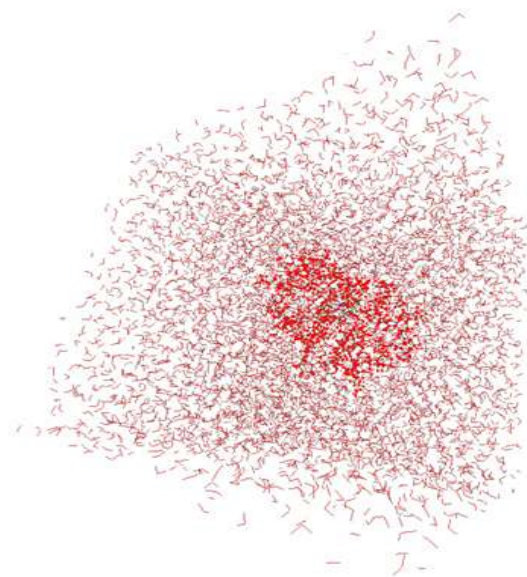


Рис. 2.16

Система «желатин — винпоцетин-катион — вода»

Таблица 2.14

Компоненты системы «желатин — винпоцетин — этанол»

Компонент	Количество
Фрагмент коллагена	1
Винпоцетин-основание	1
Этанол	1744

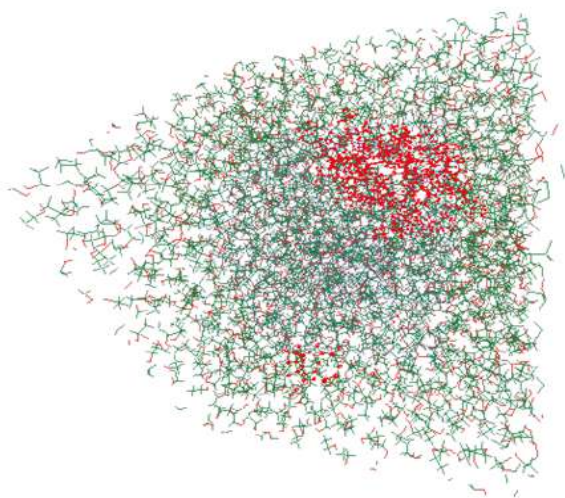

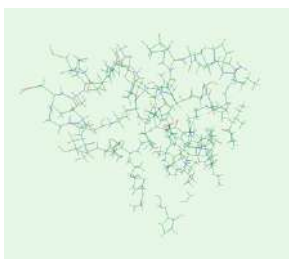
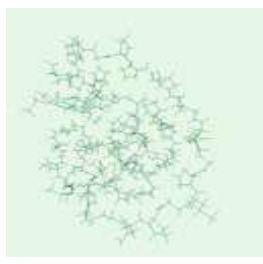
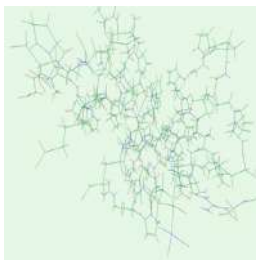
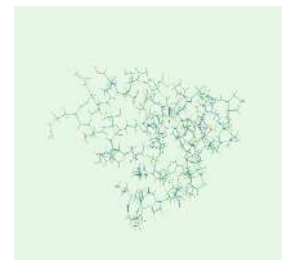
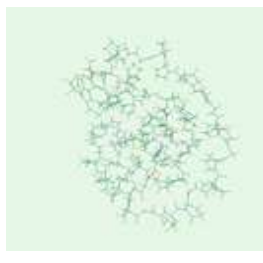
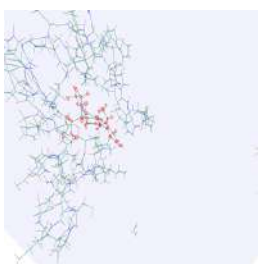
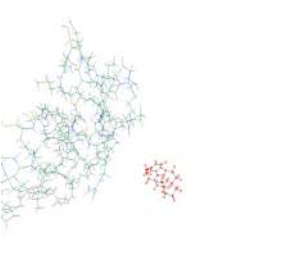

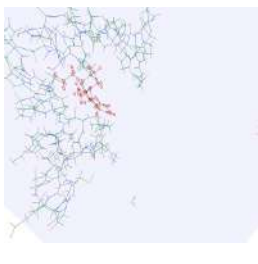
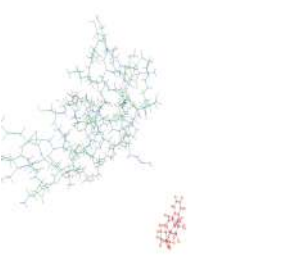
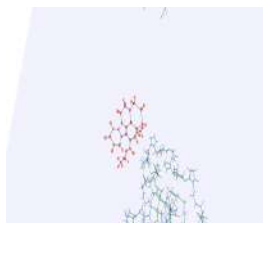


Рис. 2.17

Система «желатин — винпоцетин — этанол»

Таблица 2.15

Состояния моделируемых систем в различные моменты времени

Вре- мя, нс	«Желатин — винпо- цетин — вода pH 7»	«Желатин — винпоце- тин-катион — вода pH 2»	«Желатин — винпо- цетин — этанол»
Термодинамическое уравнивание			
0			
5			
Моделирование высвобождения винпоцетина			
10			
20			

По результатам анализа ван-дер-ваальсова взаимодействия между винпоцетином и фрагментом молекулы коллагена были определены длительности высвобождения молекулы винпоцетина в растворитель (рис. 2.18). Для этого было определено время, в течение которого модуль энергии ван-дер-ваальсова

взаимодействия между молекулой (ионом) винпоцетина и полимером становился меньше 0,1 кДж/моль. Временные ряды энергии ван-дер-ваальсова взаимодействия предварительно подвергались сглаживанию методом скользящего среднего (окно усреднения 1.6 нс).

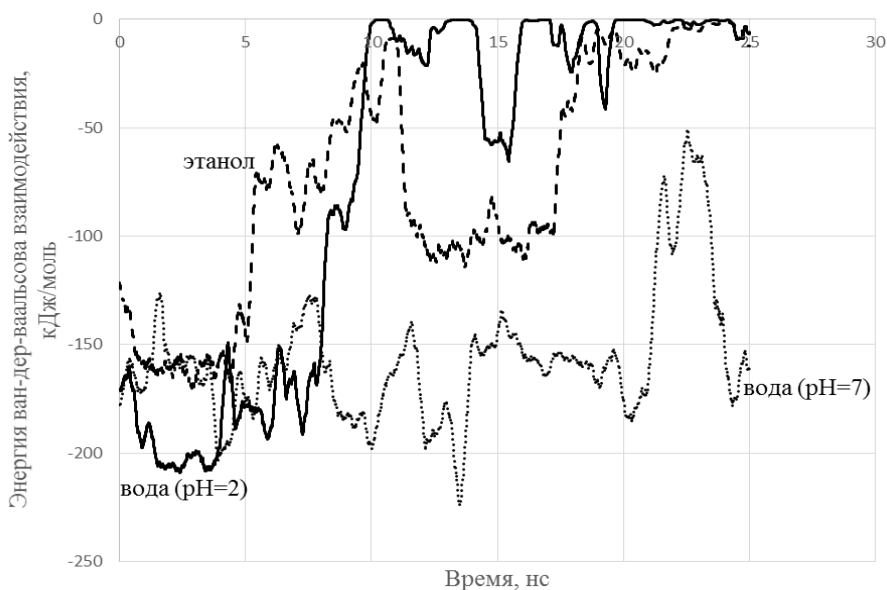


Рис. 2.18

Динамика энергии ван-дер-ваальсова взаимодействия между молекулой (ионом) винпоцетина и полимером

Анализ результатов моделирования показывает, что высвобождение катиона винпоцетина из желатина в воду при pH = 2 и в этанол происходит замедленно, так как молекула винпоцетина в процессе выхода из полимера взаимодействует с боковыми цепями аминокислот, образующими сложную поверхность. Высвобождение основания винпоцетина из желатина в воду при pH = 7 не происходит, ввиду более высокой гидрофобности основания винпоцетина.

Таблица 2.16

Длительность высвобождения винпоцетина в растворитель по результатам моделирования молекулярной динамики

Растворитель	Длительность контакта винпоцетина с полимером, нс
Вода (pH = 7)	–
Вода (pH = 2)	10,4
Этанол	22,5

Таким образом, высвобождение винпоцетина из желатина в воду при различных pH и в этанол зависит от его растворимости в этих средах и протонирования полимера. Винпоцетин остается связанным с желатином в воде (pH = 7).

Учитывая растворимость желатина в воде, представляется возможным использование данного белка в качестве солюбилизатора для винпоцетина в воде при $pH = 7$. В кислой среде ($pH = 2$) катион винпоцетина замедленно высвобождается из желатина и переходит в воду. Винпоцетин высвобождается из желатина в этанол с задержкой и полностью переходит в растворитель, что объясняется хорошей растворимостью винпоцетина в этаноле.

2.5. Квантово-химический расчет свободной энергии высвобождения молекулы винпоцетина из желатина в растворителе

Цель исследования: сравнительный анализ термодинамических характеристик высвобождения винпоцетина из желатина в воду и в этанол.

Для квантово-химического расчета термодинамических характеристик из систем, использовавшихся при моделировании молекулярной динамики, были выделены фрагменты начального и конечного состояний.

Для выделенных систем проводился колебательный анализ с использованием неограниченного метода Хартри — Фока в базисе STO-3G в программе Orca 4.0. В результате были получены термодинамические характеристики моделируемых фрагментов систем (энтальпия и энтропия). Результаты представлены в таблице 2.17.

Таблица 2.17

Результаты квантово-химического расчета энтальпии и энтропии высвобождения винпоцетина из желатина в растворитель

Система	Винпоцетин в полимере	Растворитель	Полимер без винпоцетина	Винпоцетин в растворителе	Энтальпия высвобождения, кДж/моль
Энтальпия системы, кДж/моль					
$pH = 2$	–10604545.97	–9450228.56	–7733273.32	–12322871.38	–1370.17
$pH = 7$	–13321305.03	–4725065.66	–10450648.86	–7595963.74	–241.92
Этанол	–12063161.03	–8000056.02	–9192888.69	–10870588.77	–260.41
Энтропия системы, кДж/моль					
$pH = 2$	1.4633	1.9408	1.4311	2.0721	0.0991
$pH = 7$	1.7888	0.9101	1.6679	1.0108	–0.0201
Этанол	1.3711	1.9652	1.4290	1.7424	–0.1649

С использованием полученных энтальпий и энтропий рассчитывались энергии Гиббса (ΔG) высвобождения винпоцетина в различные среды (табл. 2.18).

Высвобождение винпоцетина из желатина в воду с $pH = 2$ является энергетически выгодным процессом, а также сопровождается увеличением энтропии, что говорит о более высокой термодинамической вероятности конечного состояния (винпоцетин в растворе).

Равновесие при высвобождении в воду с $pH = 2$ из желатина сильнее смещено в сторону воды по сравнению с процессом высвобождения из альгина-

та натрия, так как энергия Гиббса для высвобождения из желатина значительно меньше (–1400.90 кДж/моль для желатина и –492.75 кДж/моль для альгината натрия). Это позволяет предположить более высокую степень высвобождения в воду в кислой среде (рН = 2) винпоцетина из желатина по сравнению с альгинатом натрия.

Таблица 2.18

Результаты квантово-химического расчета энергии Гиббса высвобождения винпоцетина из желатина в растворитель

Система	Энергия Гиббса системы, кДж/моль				Энергия Гиббса высвобождения, кДж/моль
	Винпоцетин в полимере	Растворитель	Полимер без винпоцетина	Винпоцетин в растворе	
рН = 2	–10604999.59	–9450830.21	–7733716.96	–12323513.74	–1400.90
рН = 7	–13321859.54	–4725347.78	–10451165.92	–7596277.076	–235.68
Этанол	–12063586.07	–8000665.24	–9193331.67	–10871128.92	–209.28

Высвобождение винпоцетина из желатина в воду с рН = 7 энергетически менее выгодно по сравнению с высвобождением в воду с рН = 2.

Высвобождение винпоцетина из желатина в этанол энергетически менее выгодно по сравнению с высвобождением в воду. Предположительно это объясняется более низкой степенью набухания желатина в этаноле по сравнению с водной средой, в результате чего сродство винпоцетина к белку возрастает.

Проведенное на предыдущем этапе исследования моделирование молекулярной динамики высвобождения винпоцетина из желатина показывает возможность высвобождения винпоцетина в воду с рН = 2 и в этанол. Полученные результаты позволяют предположить более низкую степень высвобождения винпоцетина из желатина в этанол по сравнению с раствором HCl 0.01M.

Сравнительный анализ результатов квантово-химического вычисления термодинамических характеристик высвобождения винпоцетина из альгината натрия и желатина позволяет сделать вывод о большем сродстве винпоцетина к альгинату натрия в различных средах. Следствием этого может быть более высокая степень высвобождения винпоцетина в раствор HCl 0.01 М и спирт из желатина по сравнению с альгинатом натрия.

2.6. Моделирование молекулярной динамики системы «сплав пчелиного воска и масла какао — винпоцетин»

Цель исследования: сравнительный анализ высвобождения винпоцетина из сплава пчелиного воска и масла какао 3:2 в воду, в раствор HCl 0.01 М и спирт этиловый.

Пространственные модели компонентов были построены с использованием программы Hyper Chem 8.01 (рис. 2.19).

Важным фактором, который необходимо учитывать при моделировании молекулярной динамики гетерогенных систем, является распределение зарядов атомов. Для определения зарядов был использован квантово-химический метод.

Геометрия компонентов сплава была оптимизирована методом молекулярной механики mm+. Далее была проведена оптимизация геометрии молекул методом *ab initio* (неограниченный метод Хартри — Фока, базис 3-21G*). Заряды вычислены методом *ab initio* (метод теории функционала плотности UB3LYP, базис 6-31G*).

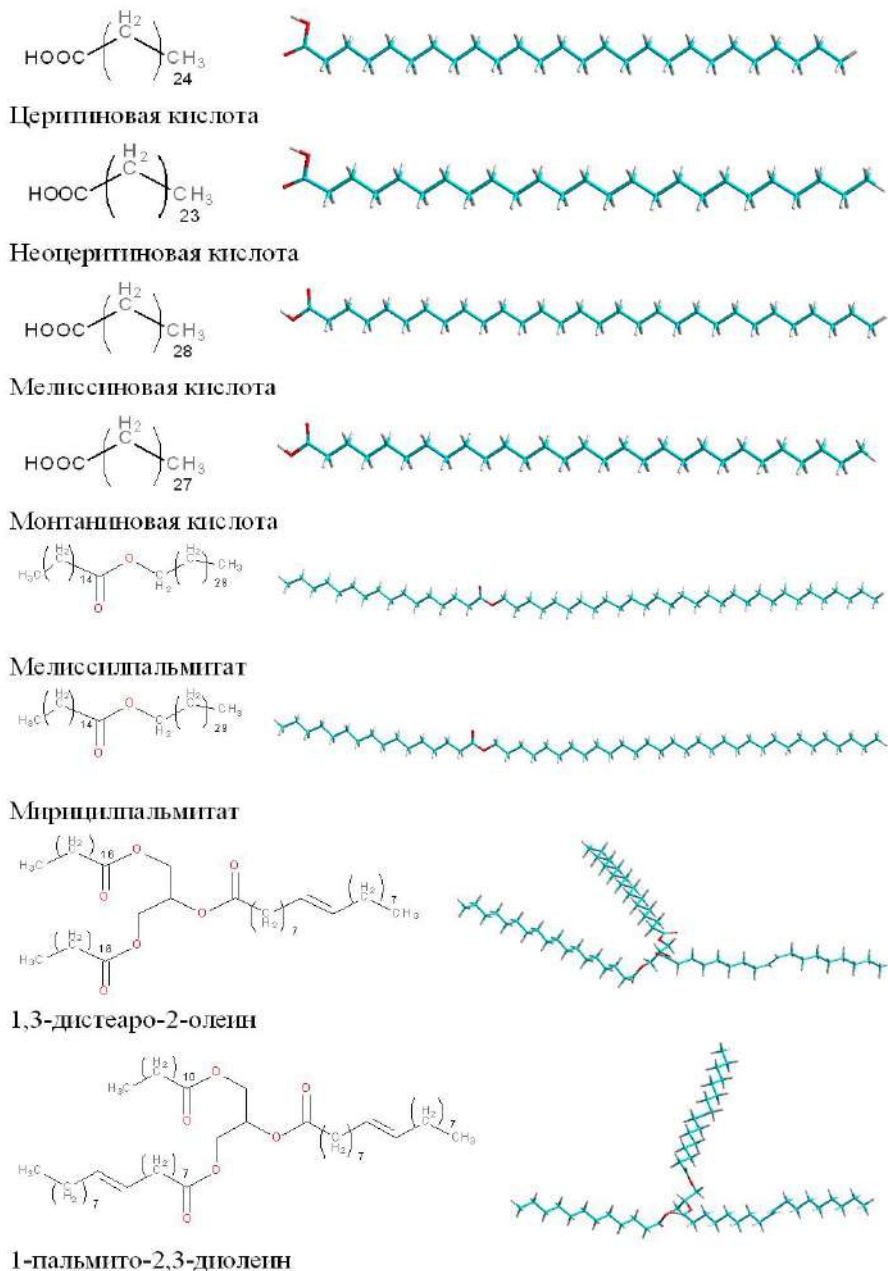


Рис. 2.19

Структурные формулы и пространственное строение основных компонентов сплава пчелиного воска и масла какао

Количественный состав сплава воска и масла какао был рассчитан исходя из литературных данных о химическом составе пчелиного воска и масла какао. Далее исходя из молекулярных масс были рассчитаны количества молекул основных компонентов моделируемой системы (табл. 2.19). На основе структур компонентов была построена модель сплава пчелиного воска и масла какао 3:2.

Далее с использованием программы Биоэврика производилось термодинамическое уравнивание модели сплава методом молекулярной динамики. При этом использовались прямоугольные граничные условия, термостат Берендсена (температура 310 К, шаг моделирования 1 фс, длительность моделирования 5 нс, силовое поле Amber94).

Таблица 2.19

**Количественный состав моделируемого сплава
пчелиного воска и масла какао 3:2**

Вещество	Молярная масса, г/моль	Массовая доля в сплаве, %	Число мо- лекул в модели сплава	Число атомов в модели
Церитиновая кислота	396.7	7.2	8	640
Неоцеритиновая кислота	382.673	3	3	231
Мелиссиновая кислота	452.808	2.4	2	184
Монтаниновая кислота	438.781	2.4	2	178
Мелисил пальмитат	677.24	33	21	2940
Мирицил пальмитат	691.267	12	7	1001
1,3-дистеаро-2-олеин	889.485	7.9	4	684
1-пальмито-2,3-диолеин	803.307	5.3	3	453
Пальмитостеароолеин	805.323	26.8	14	2142
ИТОГО:		100		8453

Полученная система далее встраивалась в растворители — воду и этанол. После этого проводилось термодинамическое уравнивание с использованием программы Биоэврика (прямоугольные периодические граничные условия, термостат Берендсена — 310 К, время релаксации термостата 100 фс, шаг моделирования 1 фс, длительность моделирования 5 фс).

Термостатирование осуществлялось в соответствии с графиком, приведенным в таблице 2.20. Температура, задаваемая термостатом, линейно изменялась между моментами времени графика.

Таблица 2.20

**График работы термостата в процессе
моделирования молекулярной динамики**

Время, фс	Температура, К
0	0
300 000	310

Далее производилось моделирование высвобождения винпоцетина из участка сплава в растворитель в течение 20 нс. В таблице 2.21 приведены изображения пространственных структур моделируемых систем в различные моменты времени.

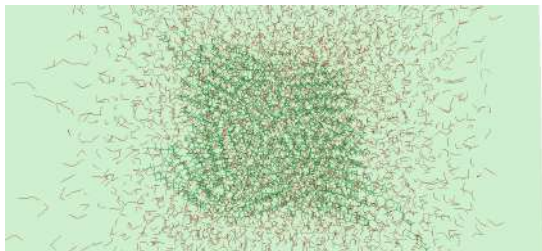
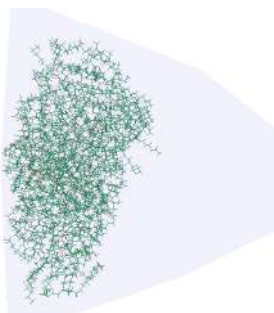
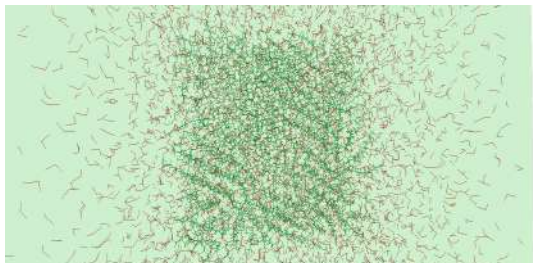
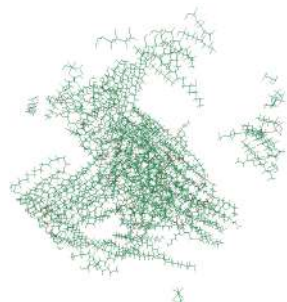
В результате термодинамического уравнивания в водной среде была получена гетерогенная система с четко выраженной межфазной поверхностью и упорядоченными структурами в сплаве. В среде этанола произошло частичное смешивание сплава с растворителем (табл. 2.21).

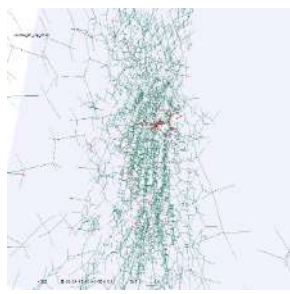
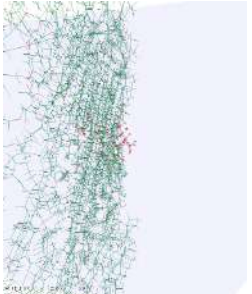
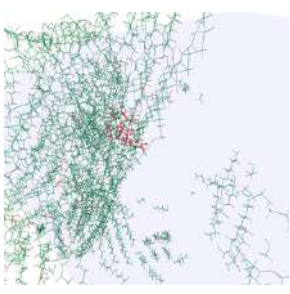
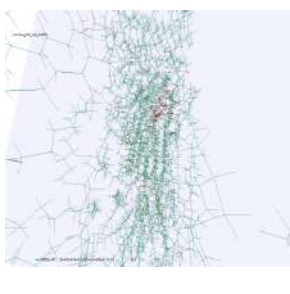
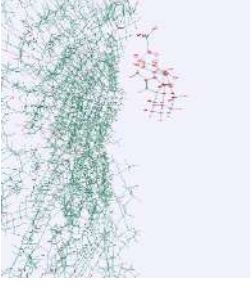
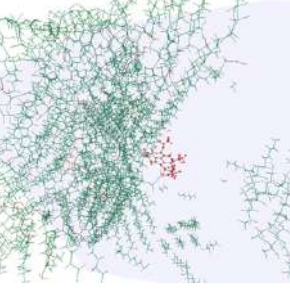
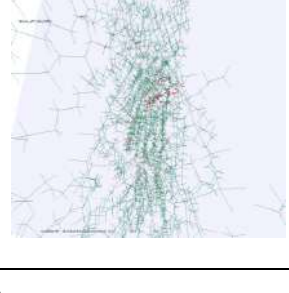
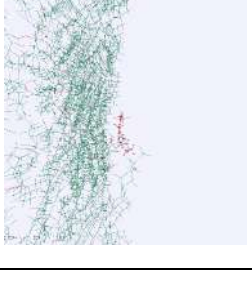
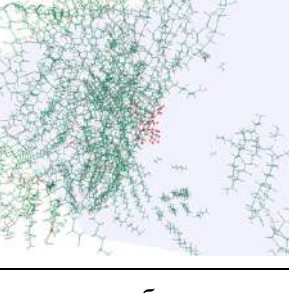
По результатам анализа ван-дер-ваальсова взаимодействия между винпоцетином и сплавом были определены длительности высвобождения молекулы винпоцетина в растворитель (рис. 2.20). Для этого было определено время, в течение которого модуль энергии ван-дер-ваальсова взаимодействия между молекулой (ионом) винпоцетина и сплавом становился меньше 0,1 кДж/моль. Временные ряды энергии ван-дер-ваальсова взаимодействия предварительно подвергались сглаживанию методом скользящего среднего (окно усреднения 1.6 нс).

Динамика энергии ван-дер-ваальсова взаимодействия между молекулой (ионом) винпоцетина и сплавом пчелиного воска и масла какао 3:2.

Таблица 2.21

Состояния моделируемых систем в различные моменты времени

Вре- мя, нс	«Сплав — винпоцетин — вода» (pH = 7)	«Сплав — винпоцетин катион — вода» (pH = 2)	«Сплав — винпоцетин — этанол»
Термодинамическое уравнивание			
0			
5			

Вре- мя, нс	«Сплав — винпоцетин — вода» (pH = 7)	«Сплав — винпоцетин катион — вода» (pH = 2)	«Сплав — винпоцетин — этанол»
Моделирование высвобождения винпоцетина			
0			
10			
20			

Анализ результатов моделирования показывает, что высвобождение катиона винпоцетина из сплава в этанол происходит за 15,5 нс. Высвобождение основания винпоцетина из сплава в воду при pH = 7 не происходит, ввиду более высокой гидрофобности основания винпоцетина. Высвобождение в воду при pH = 2 происходит, однако молекула винпоцетина остается длительное время связанной с межфазной поверхностью (табл. 2.22).

Высвобождение винпоцетина из сплава пчелиного воска и масла какао 3:2 в воду при различных pH и в этанол зависит от его растворимости в этих средах, а также от растворимости сплава.

Сплав пчелиного воска и масла какао 3:2 частично растворяется в этаноле, что является фактором, ускоряющим высвобождение винпоцетина в растворитель.

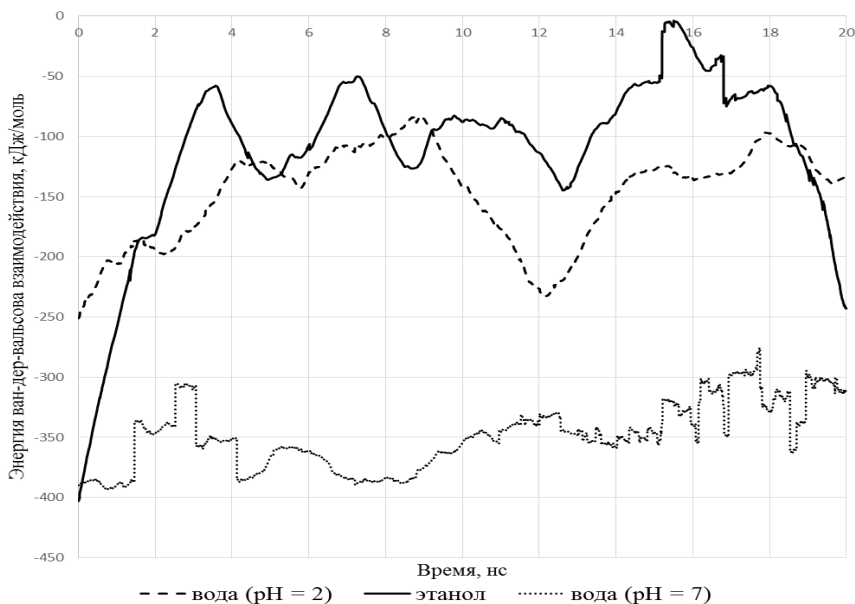


Рис. 2.20

Таблица 2.22

Длительность высвобождения винпоцетина в растворитель по результатам моделирования молекулярной динамики

Растворитель	Длительность контакта винпоцетина с полимером, нс
Вода (pH = 7)	–
Вода (pH = 2)	–
Этанол	15,5

Винпоцетин остается в фазе сплава при моделировании системы с водой (pH = 7), что говорит о том, что высвобождение винпоцетина из сплава пчелиного воска и масла какао 3:2 в воду при pH = 7 затруднено.

В кислой среде (pH = 2) катион винпоцетина высвобождается из сплава пчелиного воска и масла какао 3:2 и переходит в воду. При этом есть тенденция к адсорбции винпоцетина на поверхности сплава.

Винпоцетин высвобождается из сплава пчелиного воска и масла какао 3:2 в этанол и полностью переходит в растворитель. При этом происходит частичное растворение сплава в этаноле.

2.7. Квантово-химический расчет свободной энергии высвобождения молекулы винпоцетина из сплава пчелиного воска и масла какао в растворители

Цель исследования: сравнительный анализ термодинамических характеристик высвобождения винпоцетина из сплава пчелиного воска и масла какао 3:2 в воду и этанол.

В качестве начального состояния для расчета термодинамических характеристик высвобождения винпоцетина из сплава была использована конформация системы «сплав — винпоцетин» после термодинамического уравнивания методом молекулярной динамики в программе Биоэврика в течение 5 нс. Для квантово-химического расчета термодинамических характеристик из систем, использовавшихся при моделировании молекулярной динамики были выделены фрагменты начального и конечного состояний:

- 1) винпоцетин — сплав;
- 2) растворитель;
- 3) сплав;
- 4) винпоцетин — растворитель.

Для выделенных систем проводился колебательный анализ с использованием неограниченного метода Хартри — Фока в базисе STO-3G в программе Orca 4.0.

Результаты термодинамических характеристик моделируемых фрагментов систем представлены в таблицах 2.23, 2.24.

Таблица 2.23

Результаты квантово-химического расчета энтальпии и энтропии высвобождения винпоцетина из сплава в растворитель

Система	Винпоцетин в сплаве	Растворитель	Сплав без винпоцетина	Винпоцетин в растворе	Энтальпия высвобождения, кДж/моль
Энтальпия системы, кДж/моль					
pH = 2	–10658071.42	–9450228.56	–7786164.35	–12322871.38	–735.75
pH = 7	–9847693.09	–7284608.01	–6976933.10	–10155553.84	–185.85
Этанол	–14228766.63	–8000056.02	–11357749.23	–10870588.77	484.64
Энтропия системы, кДж/моль					
pH = 2	2.3391	1.9408	1.9715	2.0721	–0.2363
pH = 7	2.2291	1.4759	1.8550	1.6409	0.0971
Этанол	2.8314	1.9652	1.9945	1.7424	–1.0597

Таблица 2.24

Результаты квантово-химического расчета энергии Гиббса высвобождения винпоцетина из сплава в растворитель

Система	Энергия Гиббса системы, кДж/моль				Энергия Гиббса высвобождения, кДж/моль
	Винпоцетин в сплаве	Растворитель	Сплав без винпоцетина	Винпоцетин в растворе	
pH = 2	–10658796.55	–9450830.21	–7786775.523	–12323513.74	–662.50
pH = 7	–9848384.12	–7285065.55	–6977508.17	–10156062.51	–121.02
Этанол	–14229644.37	–8000665.24	–11358367.54	–10871128.92	813.15

Высвобождение винпоцетина из сплава пчелиного воска и масла какао 3:2 в воду с pH = 2 является энергетически выгодным процессом, а также сопровождается увеличением энтропии, что говорит о более высокой термодинамической вероятности конечного состояния (винпоцетин в растворе).

Высвобождение винпоцетина из сплава в воду с $\text{pH} = 7$ энергетически менее выгодно по сравнению с высвобождением в воду с $\text{pH} = 2$.

Высвобождение винпоцетина в этанол из сплава энергетически менее выгодно по сравнению с высвобождением в воду при условии отсутствия растворения сплава в этаноле. Однако результаты моделирования молекулярной динамики свидетельствуют о возможности растворения компонентов сплава в этаноле. Это является фактором, повышающим эффективность высвобождения винпоцетина.

Выводы по главе 2

Высвобождение винпоцетина из альгината натрия (альгиновой кислоты) в воду при различных pH и в этанол зависит от его растворимости в этих средах, конформации и протонирования полимера. Альгинат натрия в воде ($\text{pH} = 7$) диссоциирует и переходит к состоянию с развернутой конформацией. Это свидетельствует о переходе полимера к растворенному состоянию. Винпоцетин остается связанным с альгинатом натрия в воде ($\text{pH} = 7$), в то же время альгинат натрия в этих условиях растворяется, что свидетельствует о возможности использования альгината натрия в качестве солюбилизатора для винпоцетина в воде при $\text{pH} = 7$. В кислой среде ($\text{pH} = 2$) альгиновая кислота частично остается в упорядоченной спиралевидной конформации со стабильной межфазной поверхностью. В кислой среде ($\text{pH} = 2$) катион винпоцетина замедленно высвобождается из альгиновой кислоты и переходит в воду. В этаноле альгинат натрия имеет стабильную спиралевидную конформацию, а его диссоциации не происходит.

Винпоцетин высвобождается из альгината натрия в этанол с задержкой и полностью переходит в растворитель, что объясняется четко выраженной межфазной поверхностью и хорошей растворимостью винпоцетина в этаноле.

Высвобождение винпоцетина из желатина в воду при различных pH и в этанол зависит от его растворимости в этих средах и протонирования полимера. Винпоцетин остается связанным с желатином в воде ($\text{pH} = 7$). Учитывая растворимость желатина в воде представляется возможным использование данного белка в качестве солюбилизатора для винпоцетина в воде при $\text{pH} = 7$. В кислой среде ($\text{pH} = 2$) катион винпоцетина замедленно высвобождается из желатина и переходит в воду. Винпоцетин высвобождается из желатина в этанол с задержкой и полностью переходит в растворитель, что объясняется хорошей растворимостью винпоцетина в этаноле.

Высвобождение винпоцетина из сплава пчелиного воска и масла какао 3:2 в воду с $\text{pH} = 2$ является энергетически выгодным процессом, а так же сопровождается увеличением энтропии, что говорит о более высокой термодинамической вероятности конечного состояния (винпоцетин в растворе). Высвобождение винпоцетина из сплава в воду с $\text{pH} = 7$ энергетически менее выгодно по сравнению с высвобождением в воду с $\text{pH} = 2$. Высвобождение винпоцетина в этанол из сплава энергетически менее выгодно по сравнению с высвобождением в воду при условии отсутствия растворения сплава в этаноле. Однако результаты моделирования молекулярной динамики свидетельствуют о возможности растворения компонентов сплава в этаноле. Это является фактором, повышающим эффективность высвобождения винпоцетина.

ГЛАВА 3

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МИКРОКАПСУЛИРОВАНИЯ СУБСТАНЦИИ ФЕНИБУТА ДЛЯ СОЗДАНИЯ КАПСУЛИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Цель исследования: моделирование методом молекулярной динамики процесса высвобождения фенибута из альгината натрия, желатина и смеси альгината натрия с хитозаном в растворители.

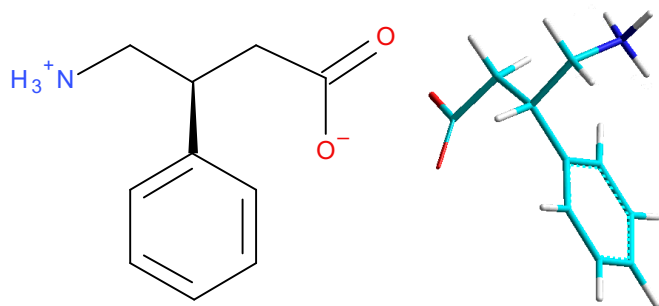
Для моделирования высвобождения фенибута из полимерных носителей был использован метод молекулярной динамики в силовом поле GROMOS 54a7 с использованием программы Gromacs 2019.

Модели молекул компонентов моделируемых систем были построены с помощью программы Hyper Chem 8.0.1, а также получены из базы данных rcsb.org (коллаген). Параметризация моделей производилась с помощью интернет-сервиса Automated Topology Builder (ATB) (<http://atb.uq.edu.au/>). Для построения моделей молекул полимеров использована программа Assemble!.

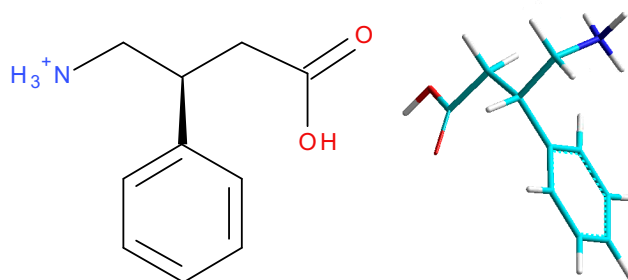
Сборка моделируемых систем производилась с использованием программы Gromacs 2019. В состав моделируемой системы были включены молекулы фенибута в форме цвиттер-иона, либо его катионы (рис. 3.1), молекулы альгината натрия (рис. 2.2а) длиной 240 мономеров с молярной массой 42,0 кДа, молекулы альгиновой кислоты (рис. 2.2б) длиной 240 мономеров с молярной массой 42,3 кДа, молекулы хитозана (рис. 2.9а) длиной 240 мономеров с молярной массой 38,7 кДа, молекулы хитозана-катиона (рис. 2.9б) длиной 240 мономеров с молярной массой 38,9 кДа, фрагменты молекулы коллагена при pH 6,8 (рис. 2.14а) длиной 21 аминокислотный остаток с молекулярной массой 2,0 кДа и при pH 2,0 длиной 21 аминокислотный остаток с молекулярной массой 2,0 кДа (рис. 2.14б), а также ионы Na^+ и Cl^- .

Для изучения высвобождения фенибута из микрокапсул были построены модели сплавов исследуемого вещества с альгинатом натрия, альгиновой кислотой, коллагеном, смесью альгината натрия с хитозаном и альгиновой кислоты с хитозаном-катионом. Подготовка моделей сплавов производилась путем моделирования молекулярной динамики смесей фенибута с полимерами. В процессе моделирования были использованы периодические граничные условия по всем осям координат. Предварительно проводилась оптимизация геометрии систем градиентным методом. Далее для смесей фенибута с полимерами производилось моделирование молекулярной динамики с использованием термостатирования (термостат Берендсена, 700 K) и баростатирования (баростат Берендсена, 1 атм) с шагом 1 фс в течение 20 нс.

После термодинамического уравнивания полученных систем к ним добавлялись растворители, и были получены системы для изучения высвобождения фенибута.



Фенибут в форме цвиттер-иона



Фенибут-катион

Рис. 3.1

Химическая структура и пространственное строение фенибута в форме цвиттер-иона и фенибута-катиона

Геометрии систем с растворителями были оптимизированы градиентным методом, после чего производилось моделирование молекулярной динамики с целью термодинамического уравнивания. После этого производилось основное моделирование молекулярной динамики в течение 100 нс (термостат Нозе — Гувера 310 К, константа 0,5 фс, изотропный баростат Парринелло — Рамана 1 атм, константа 5 фс, шаг интегрирования 0,5 фс). В процессе моделирования были использованы периодические граничные условия по всем осям координат.

По результатам моделирования молекулярной динамики рассчитывались энергии ван-дер-ваальсова взаимодействия фенибута с альгинатом натрия (альгиновой кислотой), с хитозаном (хитозаном-катионом), с коллагеном и с растворителями в пересчете на 1 молекулу препарата. Также рассчитывались доли молекул фенибута, потерявших связь с полимерами. В качестве критерия потери связи с полимером использовалось межатомное расстояние с порогом 0,5 нм для всех атомов фенибута и полимера. Далее рассчитывались средние значения полученных параметров и их стандартные отклонения.

Молекулярные составы моделируемых систем приведены в таблицах 3.1–3.3.

Таблица 3.1

**Количества молекул компонентов моделируемых систем
при изучении высвобождения фенибута в водную и в спиртовую среды
из систем «альгинат натрия — фенибут», «альгиновая кислота — фенибут»**

Вещество	«Альгинат натрия — вода»	«Альгинат натрия — этанол»	«Альгиновая кислота — вода»
Фенибут	30	30	—
Фенибут-катион	—	—	30
Ион Cl ⁻	—	—	30
Ион Na ⁺	240	240	—
Альгинат	1	1	—
Альгиновая кислота	—	—	1
Вода	14 034	—	11 674
Этанол	—	4132	—

Таблица 3.2

**Количества молекул компонентов моделируемых систем
при изучении высвобождения фенибута в водную и в спиртовую среды
из системы «коллаген — фенибут»**

Вещество	«Коллаген pH 6,8 — вода»	«Коллаген pH 6,8 — этанол»	«Коллаген pH 2,0 — вода»
Фенибут	30	30	—
Фенибут-катион	—	—	30
Ион Cl ⁻	—	—	90
Ион Na ⁺	—	—	—
Коллаген pH 6,8	30	30	—
Коллаген pH 2,0	—	—	30
Вода	19 922	—	19 884
Этанол	—	5360	—

Таблица 3.3

**Количества молекул компонентов моделируемых систем
при изучении высвобождения фенибута в водную и в спиртовую среды
из систем «альгинат натрия — хитозан — фенибут»,
«альгиновая кислота — хитозан-катион — фенибут-катион»,
«альгинат натрия — хитозан — фенибут»**

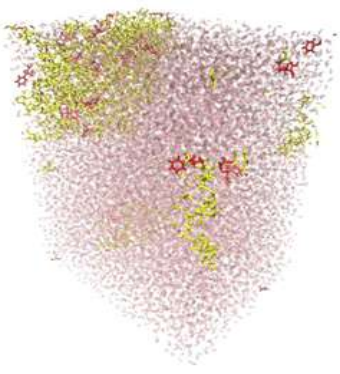
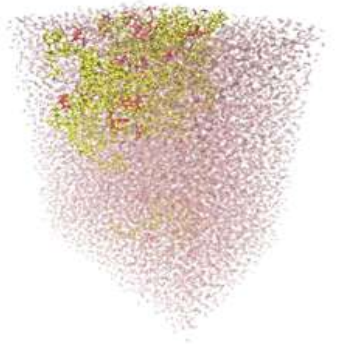
Вещество	«Альгинат натрия — хитозан — вода»	«Альгинат натрия — хитозан — этанол»	«Альгиновая кислота — хитозан-катион — вода»
Фенибут	30	30	—
Фенибут-катион	—	—	30
Ион Cl ⁻	—	—	270
Ион Na ⁺	240	240	—
Альгинат натрия	1	1	—
Альгиновая кислота	—	—	1
Хитозан	1	1	—
Хитозан-катион	—	—	1
Вода	14 289	—	13 986
Этанол	—	5299	—

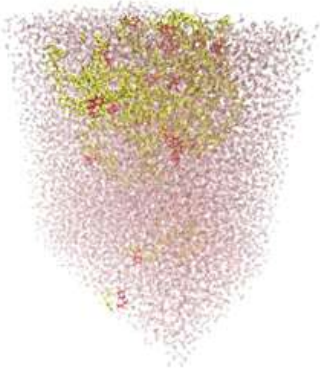
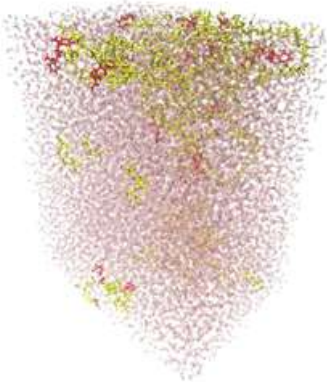
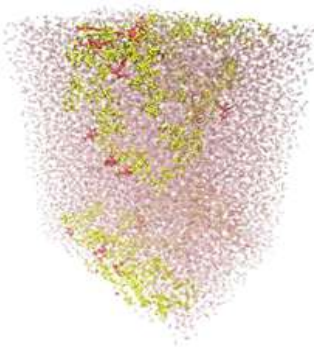
3.1. Моделирование молекулярной динамики процесса высвобождения фенибута из альгината натрия

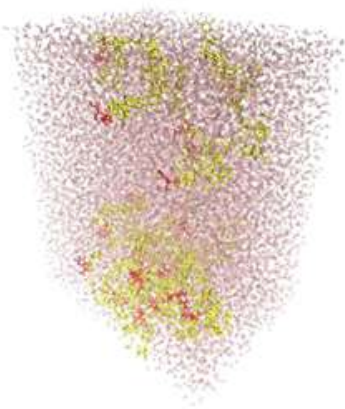
В процессе моделирования высвобождения фенибута в форме цвиттер-иона из альгината натрия наблюдался выход части молекул в водную среду из полимера, также происходила значительная конформационная перестройка макромолекулы альгината (табл. 3.4).

Таблица 3.4

**Моделирование молекулярной динамики высвобождения фенибута
из системы «альгинат натрия — фенибут» в воду**

Время, нс	Изображение системы
0	
20	

Время, нс	Изображение системы
40	
60	
80	

Время, нс	Изображение системы
100	

На графике (рис. 3.2) видно, что энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия фенибута с альгинатом натрия уменьшается по модулю, а затем после 40 нс стабилизируется.

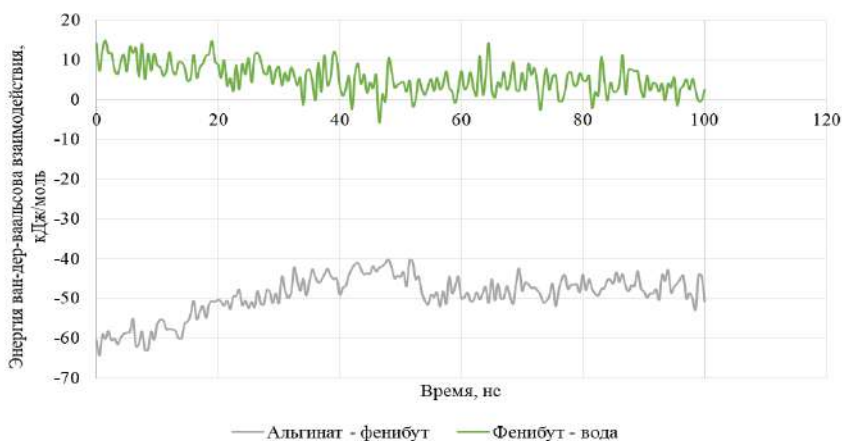


Рис. 3.2

Энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия фенибута с альгинатом натрия и с растворителем (водой) в пересчете на одну молекулу фенибута

На рисунке 3.3 приведен график изменения доли молекул фенибута, не связанных с полимером.

При моделировании высвобождения фенибута из альгината натрия в этанол (табл. 3.5) наблюдается частичное высвобождение молекул препарата в растворитель и образование ассоциатов фенибута в этанольной среде.

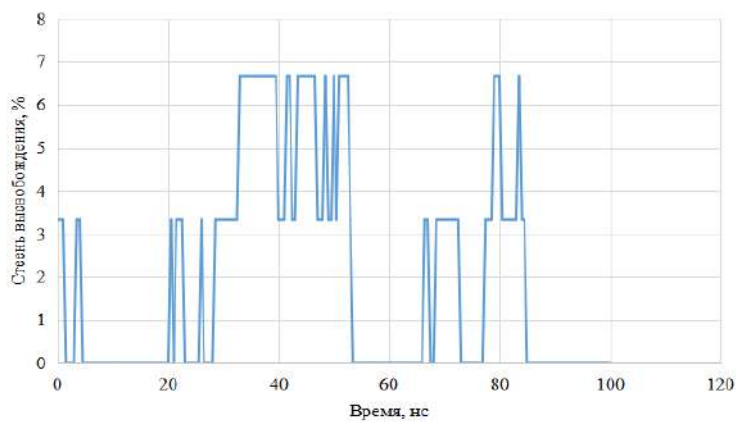


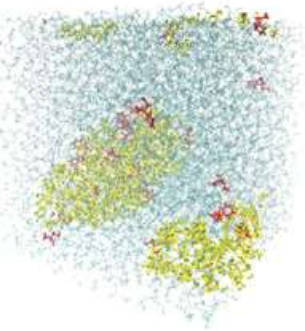
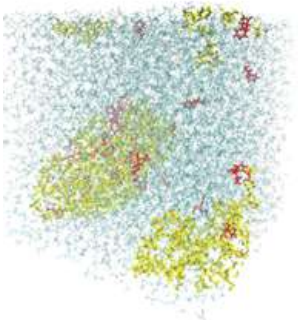
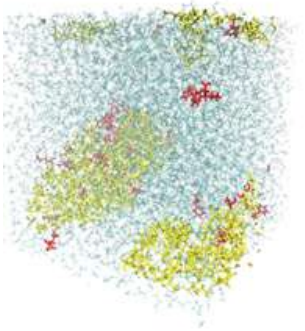
Рис. 3.3

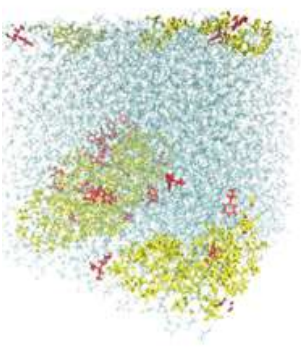
Оценка доли молекул фенибута, не связанных с альгинатом натрия в воде

Таблица 3.5

**Моделирование молекулярной динамики высвобождения фенибута
из системы «альгинат натрия — фенибут» в этанол**

Время, нс	Изображение системы
0	
20	

Время, нс	Изображение системы
40	
60	
80	

Время, нс	Изображение системы
100	

Энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия фенибута в пересчете на одну молекулу препарата с альгинатом натрия выше по модулю по сравнению с энергией взаимодействия с этанолом (рис. 3.4).

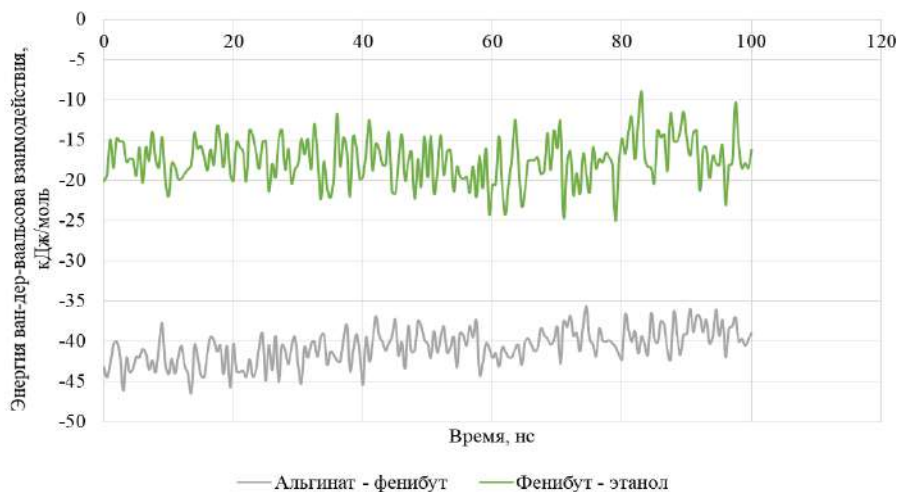


Рис. 3.4

Энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия фенибута с альгинатом натрия и этанолом

На рисунке 3.5 приведен график изменения доли молекул фенибута, потерявших связь с альгинатом натрия и перешедших в этанол.

При моделировании высвобождения фенибута из альгиновой кислоты в воду (табл. 3.6), что соответствует pH 2,0, наблюдается выход части молекул препарата в растворитель. Альгиновая кислота при этом сохраняет стабильную компактную конформацию.

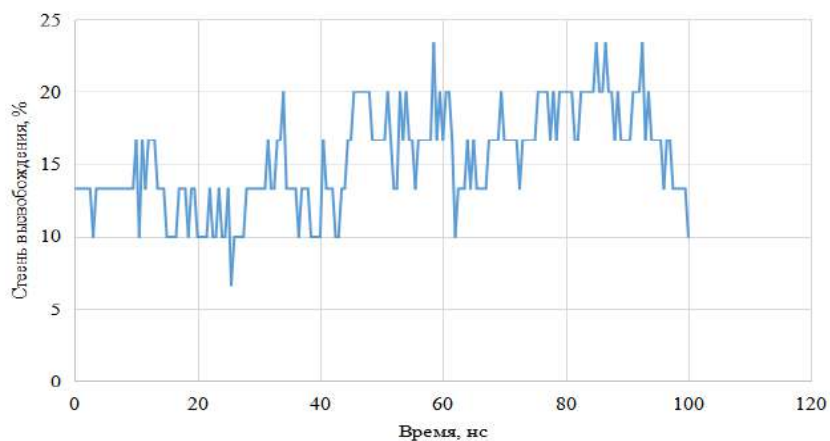


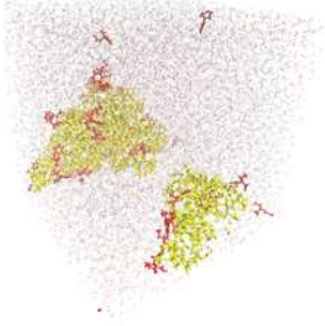
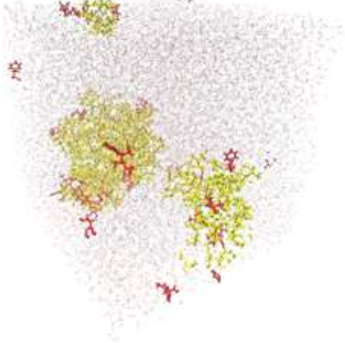
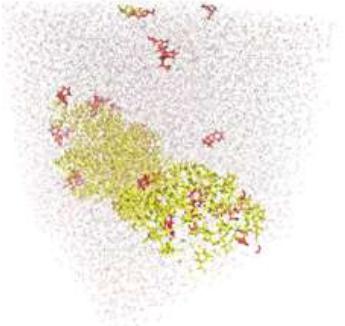
Рис. 3.5

Оценка доли молекул фенибута, не связанных с альгинатом натрия в этаноле

Таблица 3.6

Моделирование молекулярной динамики высвобождения фенибута-катиона из системы «альгиновая кислота — фенибут-катион» в воду

Время, нс	Изображение системы
0	
20	

Время, нс	Изображение системы
40	 <p>A simulation snapshot at 40 ns. It shows a protein-ligand complex (yellow and red sticks) within a grey mesh environment. The complex is located in the lower-left quadrant of the frame.</p>
60	 <p>A simulation snapshot at 60 ns. The protein-ligand complex (yellow and red sticks) is shown within a grey mesh environment. The complex has shifted slightly compared to the 40 ns snapshot.</p>
80	 <p>A simulation snapshot at 80 ns. The protein-ligand complex (yellow and red sticks) is shown within a grey mesh environment. The complex has shifted further compared to the 60 ns snapshot.</p>

Время, нс	Изображение системы
100	

График динамики энергии ван-дер-ваальсова взаимодействия фенибута с альгиновой кислотой и с растворителем (водой) приведен на рисунке 3.6. Энергия взаимодействия вещества с водой по модулю значительно меньше чем с альгиновой кислотой, при этом в течение 100 нс разница между данными энергиями возрастает.

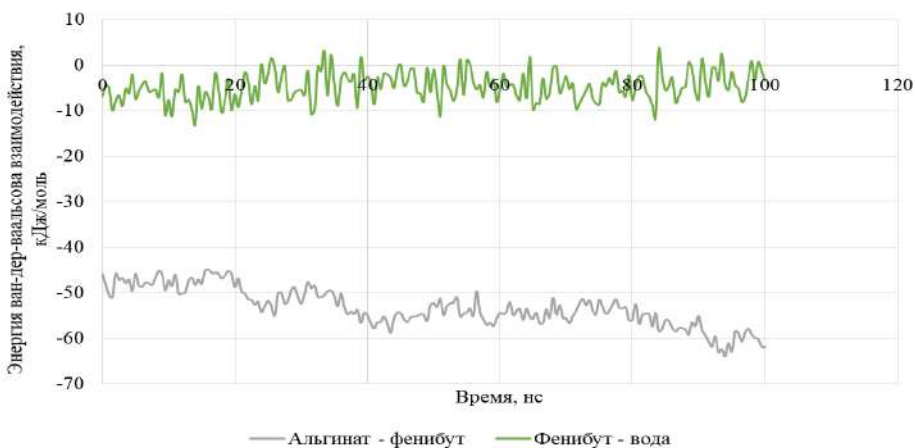


Рис. 3.6

Энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия фенибута с альгиновой кислотой и с растворителем (водой при pH 2,0) в пересчете на одну молекулу фенибута

Оценка доли молекул фенибута высвободившихся в водную среду из альгиновой кислоты, показывает значительную степень высвобождения, достигающую 20% (рис. 3.7).

По результатам проведенных вычислительных экспериментов были рассчитаны средние значения ван-дер-ваальсовых энергий связывания фенибута с альгинатом натрия (альгиновой кислотой) и с растворителем, а также средняя доля молекул фенибута, не связанных с носителем (табл. 3.7).

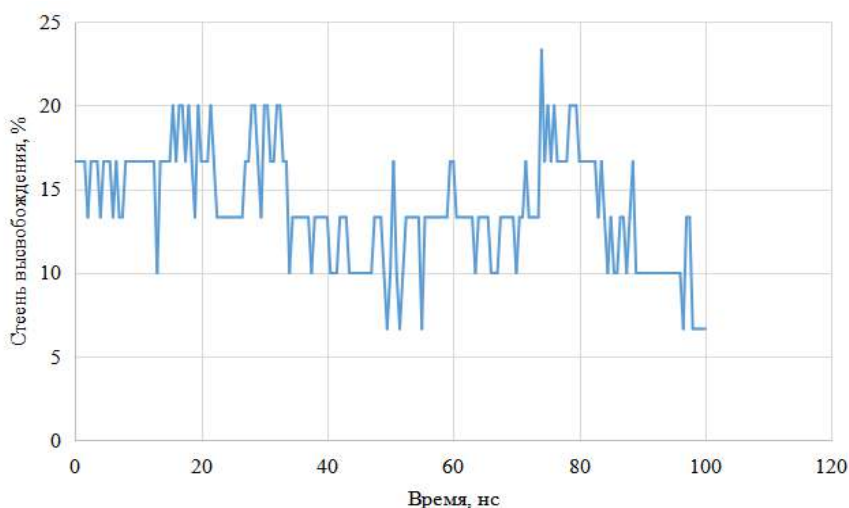


Рис. 3.7

Оценка доли молекул фенибута, не связанных с альгиновой кислотой в воде при рН 2,0

Таблица 3.7

Средние значения параметров высвобождения фенибута из исследуемых комплексов с полимером

Система	Средняя энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия фенибута с альгинатом натрия (альгиновой кислотой), кДж/моль	Средняя энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия фенибута с растворителем, кДж/моль	Средняя доля молекул фенибута, не связанных с альгинатом натрия (альгиновой кислотой), %
Альгинат натрия — фенибут — вода (рН = 6,8)	$-49,12 \pm 5,24$	$5,52 \pm 3,84$	$1,97 \pm 2,52$
Альгинат натрия — фенибут — этанол	$-40,69 \pm 2,18$	$-17,48 \pm 2,83$	$15,29 \pm 3,42$
Альгиновая кислота — фенибут-катион — вода (рН = 2,0)	$-53,22 \pm 4,23$	$-4,70 \pm 3,25$	$13,90 \pm 3,39$

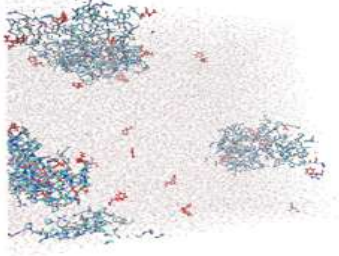
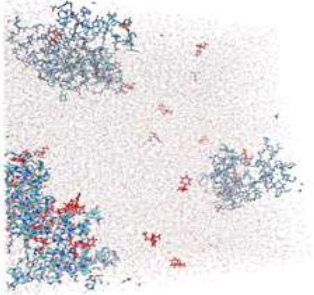
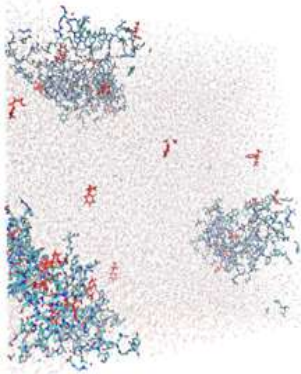
Полученные в ходе вычислительного эксперимента данные показывают, что фенибут наиболее эффективно высвобождается в этанол и в воду при рН 2,0. В водной среде при рН 6,8 значительная часть молекул фенибута остается связанной с альгинатом, при этом молекула альгината натрия приобретает развернутую конформацию, что позволяет предположить возможность образования коллоидной системы содержащей молекулы фенибута, связанные с полимером.

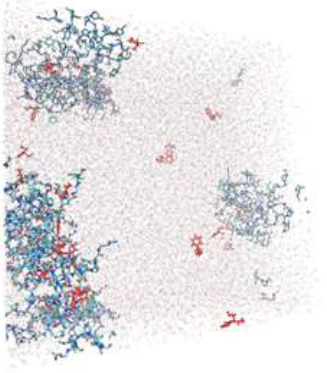
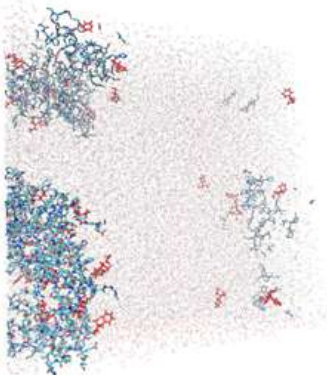
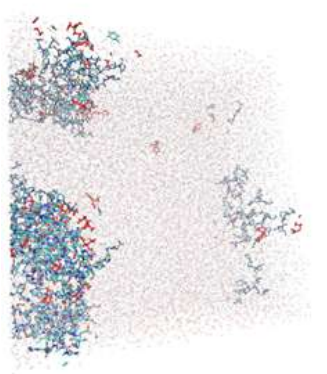
3.2. Моделирование молекулярной динамики процесса высвобождения фенибута из желатина

В процессе моделирования молекулярной динамики процесса высвобождения фенибута из коллагена при pH 6,8 наблюдался частичный переход молекул препарата в водную среду (табл. 3.8).

Таблица 3.8

Моделирование молекулярной динамики высвобождения фенибута из системы «коллаген pH 6,8 — фенибут» в воду

Время, нс	Изображение системы
0	
20	
40	

Время, нс	Изображение системы
60	
80	
100	

На графике (рис. 3.8) видно, что энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия между фенибутом и водой, а также между фенибутом и коллагеном остается стабильной в течение 100 нс, что говорит об установившемся равновесии в процессе высвобождения.

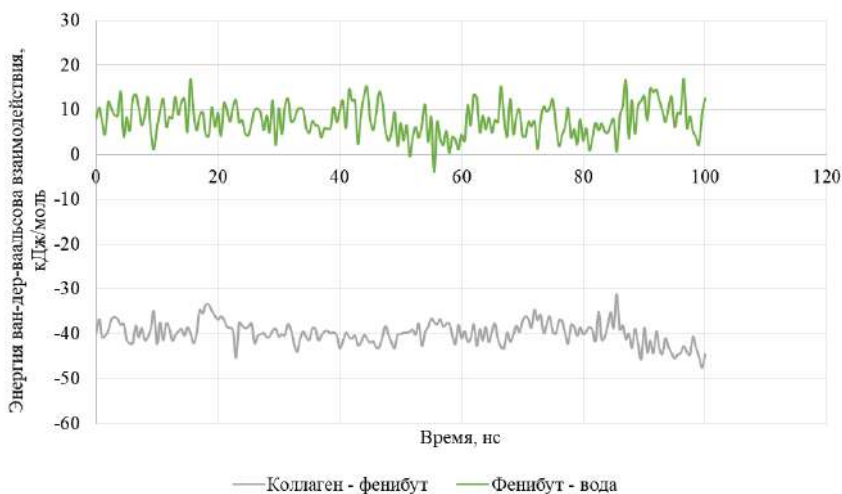


Рис. 3.8

Энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия фенибута с коллагеном pH 6,8 и с растворителем (водой) в пересчете на одну молекулу фенибута

В течение 100 нс наблюдалось значительное высвобождение (до 30%) молекул вещества в водную среду (рис. 3.9).

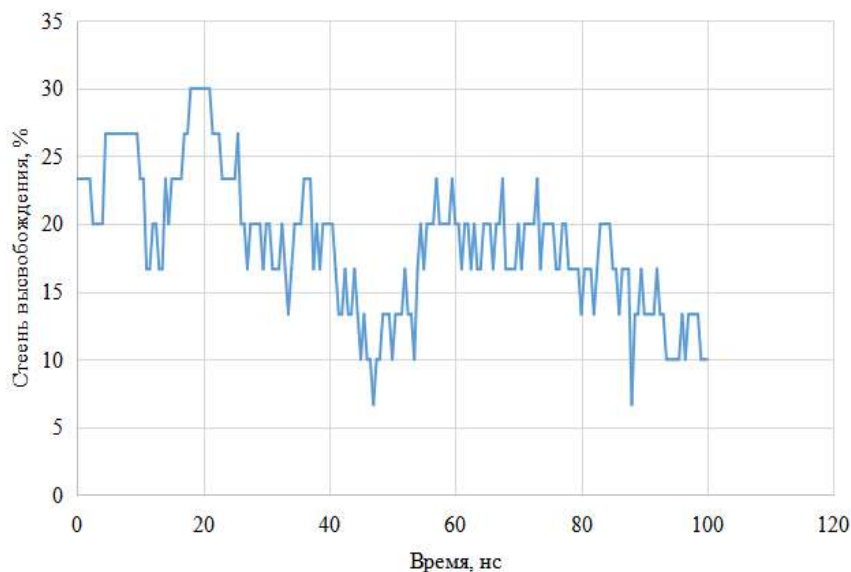


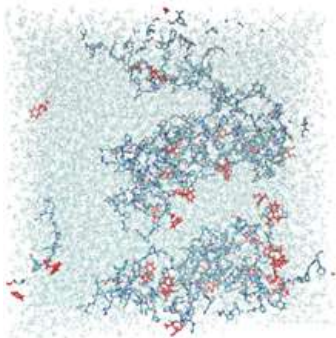
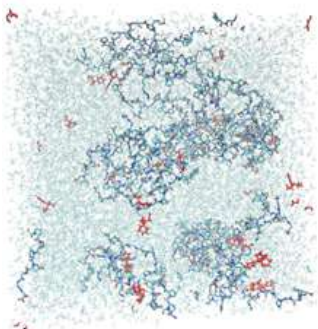
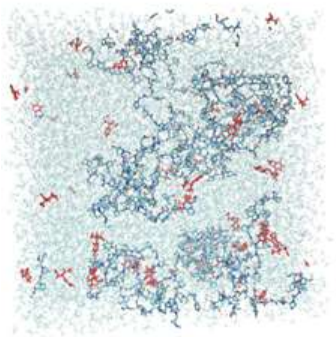
Рис. 3.9

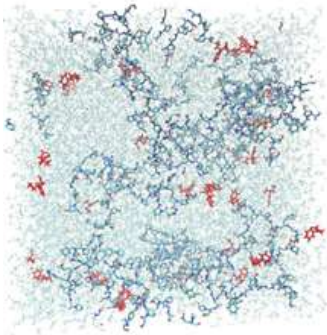
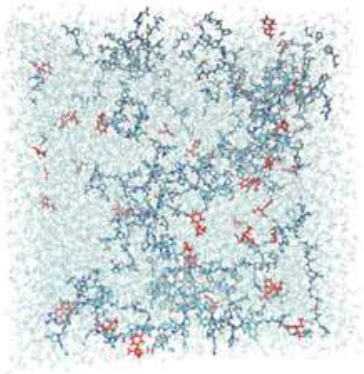
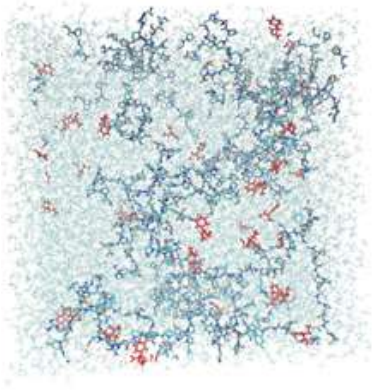
Оценка доли молекул фенибута, не связанных с коллагеном pH 6,8 в воде

При моделировании высвобождения фенибута из коллагена в этанол, так же как и при высвобождении в воду, наблюдается частичный переход вещества в среду растворителя, однако при этом наблюдаются существенные конформационные изменения в структуре коллагена (табл. 3.9).

Таблица 3.9

**Моделирование молекулярной динамики высвобождения фенибута
из системы «коллаген рН 6,8 — фенибут» в этанол**

Время, нс	Изображение системы
0	
20	
40	

Время, нс	Изображение системы
60	
80	
100	

Энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия фенибута с коллагеном и с этанолом изменяется в течение 100 нс, что соответствует процессу конформационной перестройки белка (рис. 3.10).

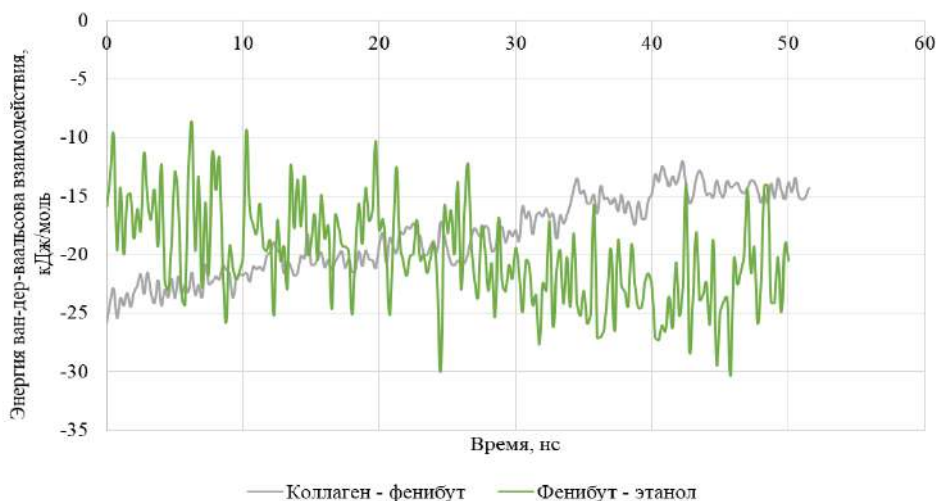


Рис. 3.10

*Энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия фенибута
с коллагеном и этанолом*

Доля молекул фенибута, высвободившихся в этанол, возрастает в течение 100 нс и достигает 40%.

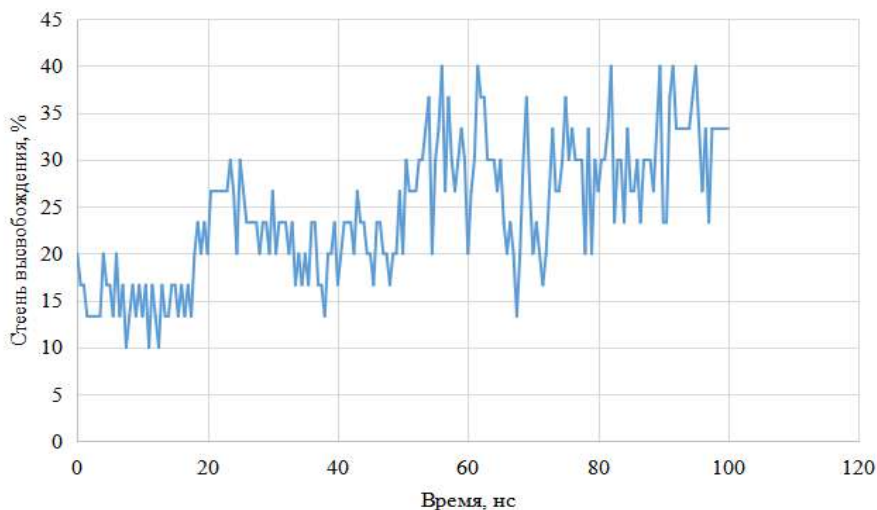


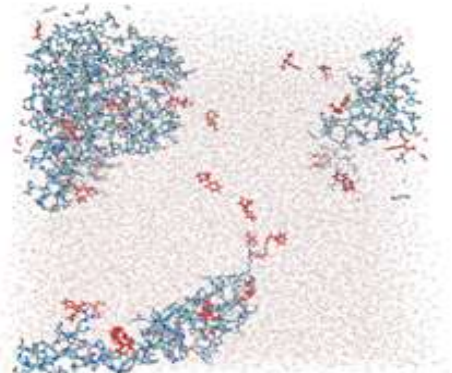
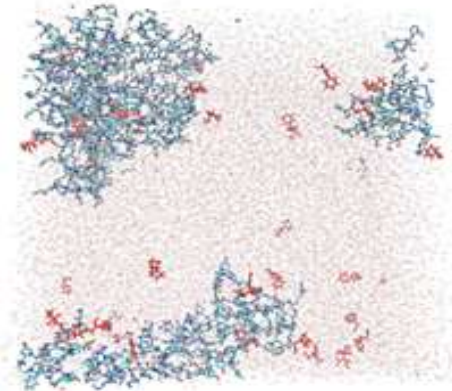
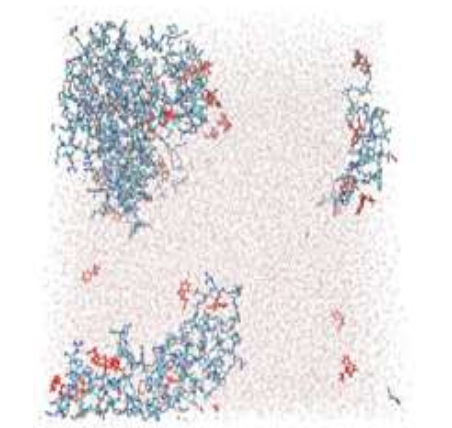
Рис. 3.11

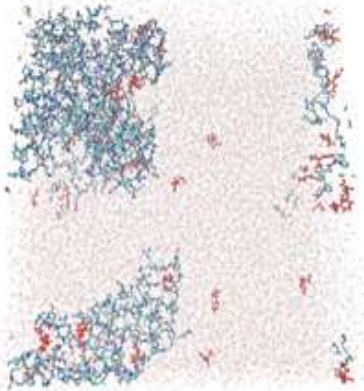
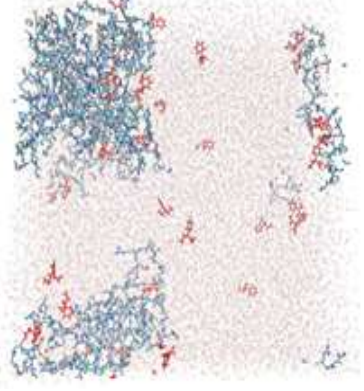
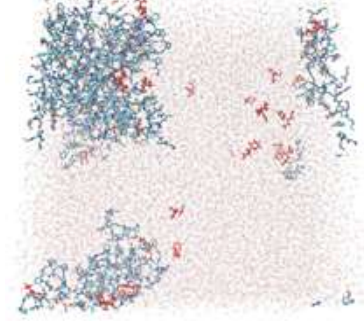
*Оценка доли молекул фенибута,
не связанных с коллагеном, рН 6,8 в этаноле*

При моделировании высвобождения фенибута из коллагена в кислой среде при рН 2,0 (табл. 3.10) наблюдается частичный выход молекул вещества в воду. При этом существенной конформационной перестройки белка не наблюдается.

Таблица 3.10

Моделирование молекулярной динамики высвобождения
фенибута-катиона из системы «коллаген рН 2,0 — фенибут-катион» в воду

Время, нс	Изображение системы
0	
20	
40	

Время, нс	Изображение системы
60	
80	
100	

Энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия фенибута с коллагеном рН 2,0 и с растворителем (водой) незначительно изменяется в процессе моделирования (рис. 3.12).

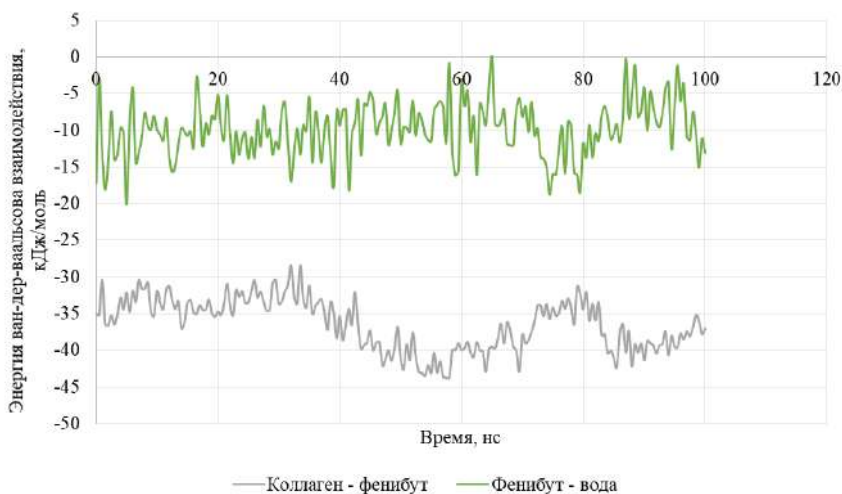


Рис. 3.12

Энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия фенибута с коллагеном при pH 2,0 и с растворителем (водой) в пересчете на одну молекулу фенибута

Доля молекул фенибута, высвободившихся из коллагена в воду, при pH 2,0 достигает 40%.

По результатам проведенных вычислительных экспериментов были рассчитаны средние значения ван-дер-ваальсовых энергий связывания фенибута с коллагеном и с растворителем, а также средняя доля молекул фенибута, не связанных с носителем (табл. 3.11).

Таблица 3.11

Средние значения параметров высвобождения фенибута из исследуемых комплексов с коллагеном

Система	Средняя энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия фенибута с коллагеном, кДж/моль	Средняя энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия фенибута с растворителем, кДж/моль	Средняя доля молекул фенибута, не связанных с коллагеном, %
«Коллаген — фенибут — вода» (pH = 6,8)	$-39,83 \pm 2,55$	$7,77 \pm 3,71$	$18,57 \pm 5,08$
«Коллаген — фенибут — этанол»	$-14,44 \pm 5,16$	$-21,89 \pm 4,37$	$24,44 \pm 7,20$
«Коллаген — фенибут-катион — вода» (pH = 2,0)	$-36,48 \pm 3,52$	$-9,88 \pm 3,74$	$29,85 \pm 6,36$

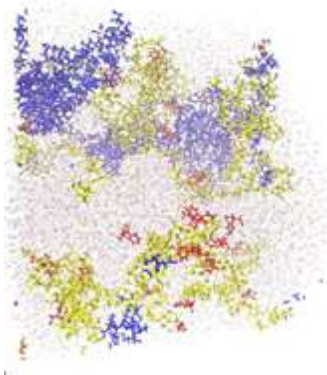
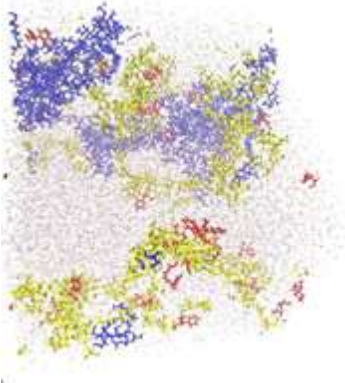
Полученные в ходе вычислительного эксперимента данные показывают, что наиболее эффективное высвобождение фенибута из коллагена происходит в водной среде при pH 2,0 ($29,85 \pm 6,36\%$). При этом фенибут в достаточном количестве высвобождается в воду и при pH 6,8, а также в этанол.

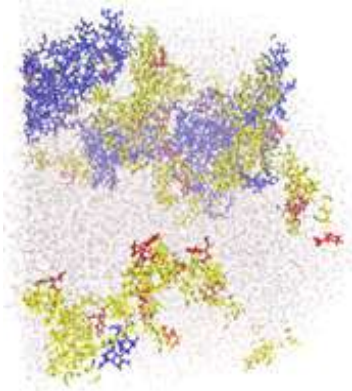
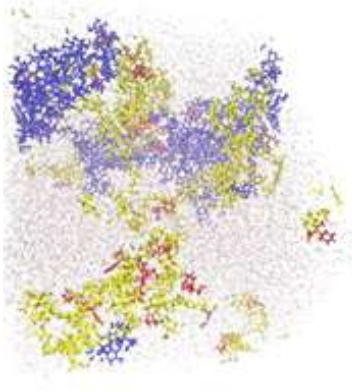
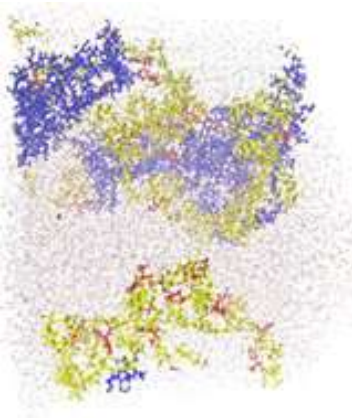
3.3. Моделирование высвобождения фенибута из смеси альгината натрия с хитозаном

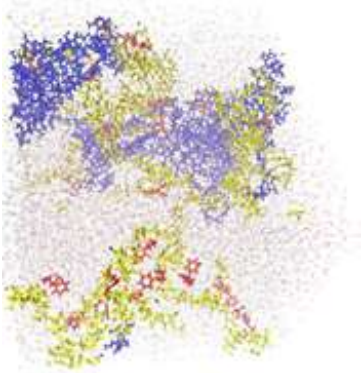
При моделировании высвобождения фенибута из смеси альгината натрия с хитозаном в водную среду при рН 6,8 наблюдается незначительное высвобождение молекул вещества в растворитель. При этом происходит значительное изменение в конформационной структуре молекулы альгината натрия (табл. 3.12).

Таблица 3.12

Моделирование молекулярной динамики высвобождения фенибута из системы «альгинат натрия — хитозан» в воду

Время, нс	Изображение системы
0	
20	

Время, нс	Изображение системы
40	
60	
80	

Время, нс	Изображение системы
100	

На графике динамики ван-дер-ваальсова взаимодействия фенибута с полимерами (рис. 3.13) видно, что энергии взаимодействия незначительно изменяются до 40 нс.

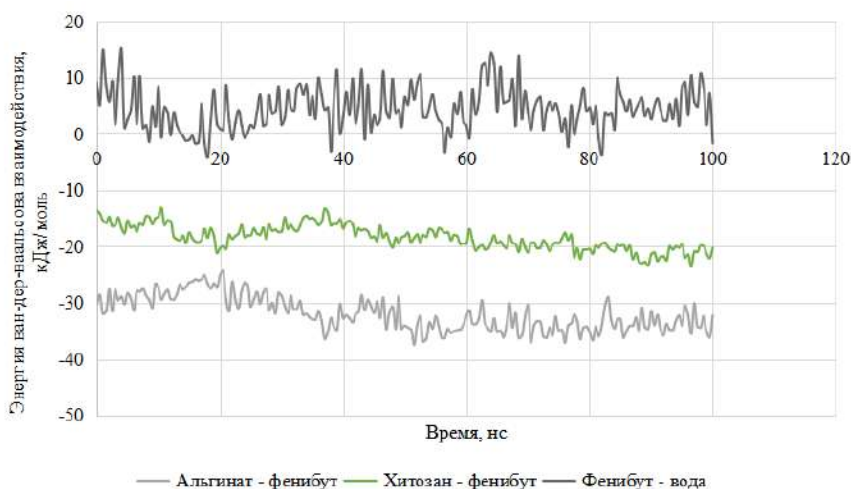


Рис. 3.13

Энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия фенибута с альгинатом натрия, с хитозаном и с растворителем (водой) в пересчете на одну молекулу фенибута

Доля молекул фенибута, высвободившихся из смеси полимеров в воду, незначительная — до 3% (рис. 3.14).

При моделировании высвобождения фенибута из системы «альгинат натрия — хитозан» в этанол (табл. 3.13) наблюдается частичное высвобождение молекул вещества в среду растворителя.

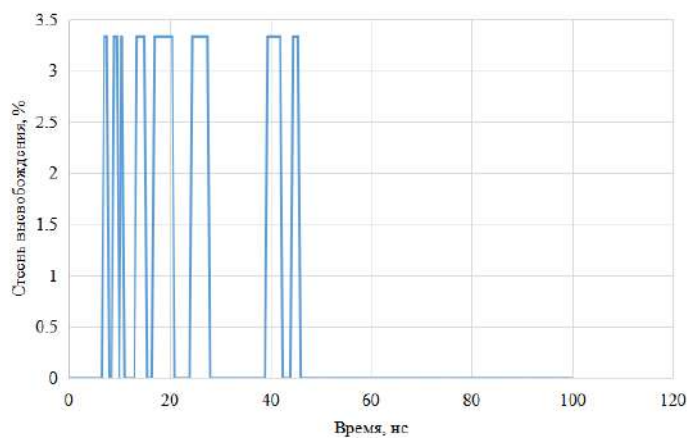


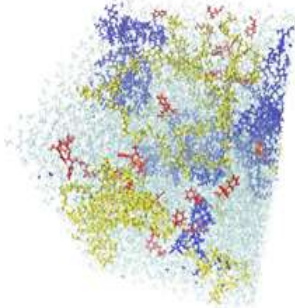
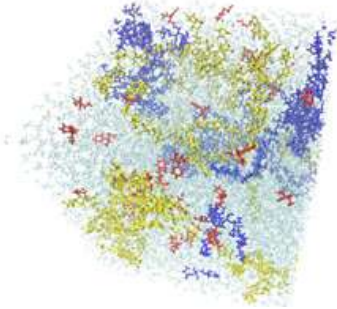
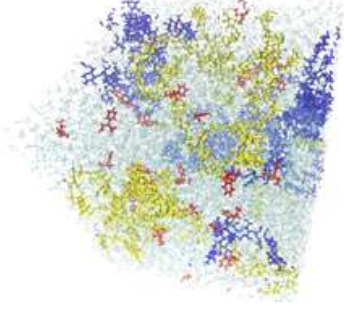
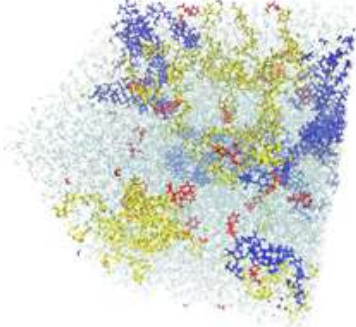
Рис. 3.14

Оценка доли молекул фенибута, не связанных с альгинатом натрия и хитозаном в воде

Таблица 3.13

Моделирование молекулярной динамики высвобождения фенибута из системы «альгинат натрия — хитозан» в этанол

Время, нс	Изображение системы
0	
20	

Время, нс	Изображение системы
40	
60	
80	
100	

Энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия фенибута с полимерами и растворителем меняется в течение 100 нс (рис. 3.15).

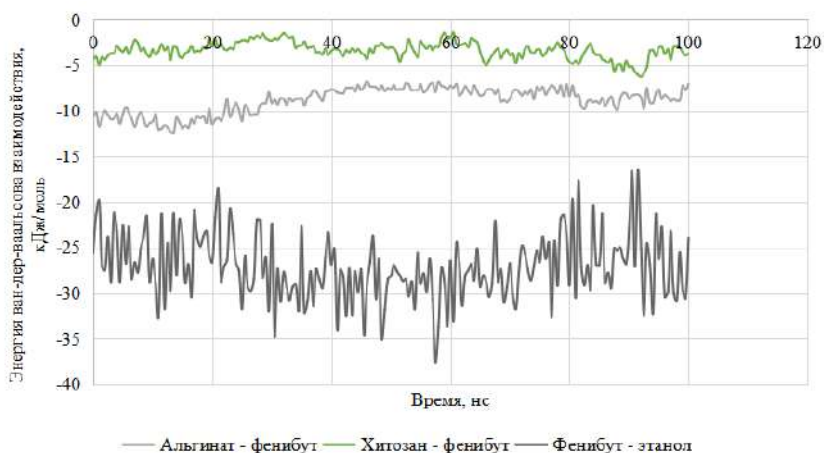


Рис. 3.15

Энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия фенибута с альгинатом натрия, хитозаном и этанолом

При высвобождении фенибута в этанол наблюдается значительная доля молекул вещества, потерявших связь с полимерами, — до 40% (рис. 3.16).

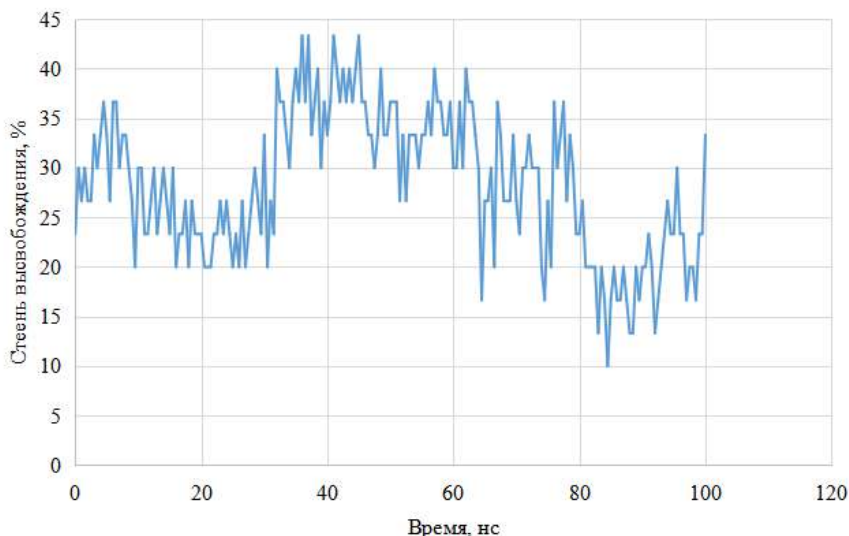


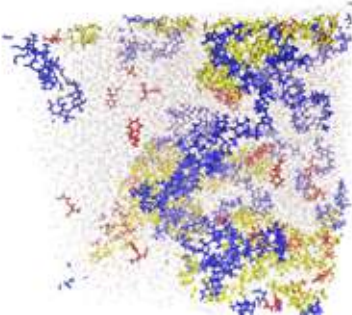
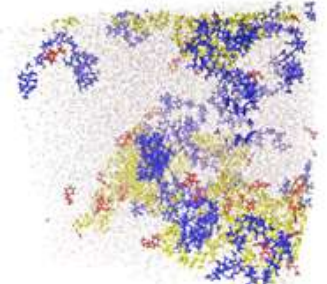
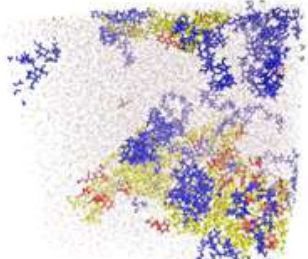
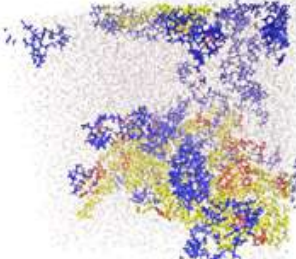
Рис. 3.16

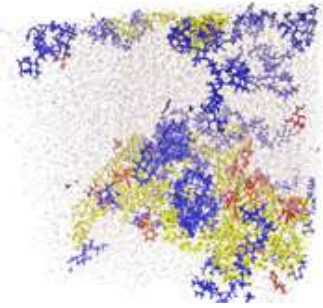
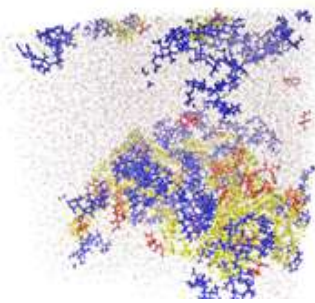
Оценка доли молекул фенибута, не связанных с альгинатом натрия и с хитозаном в этаноле

При моделировании высвобождения фенибута из смеси альгиновой кислоты с хитозаном-катионом в водной среде (pH 2,0) наблюдается частичный переход молекул вещества в растворитель (табл. 3.14).

Таблица 3.14

Моделирование молекулярной динамики высвобождения фенибута-катиона из системы «альгиновая кислота — хитозан-катион» в воду

Время, нс	Изображение системы
0	
20	
40	
60	

Время, нс	Изображение системы
80	
100	

Энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия фенибута с альгиновой кислотой, хитозаном-катионом и растворителем (водой) претерпевает небольшие колебания в течение 100 нс (рис. 3.17).

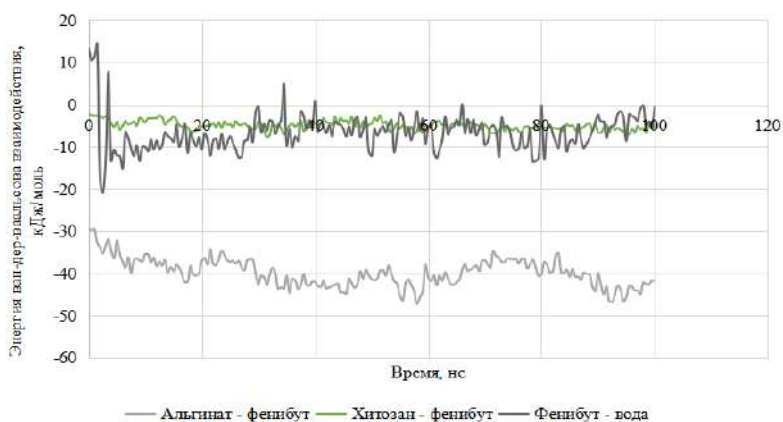


Рис. 3.17

Энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия фенибута с альгиновой кислотой, хитозаном и растворителем (водой при pH 2,0) в пересчете на одну молекулу фенибута

Доля молекул фенибута, не связанных с альгиновой кислотой и с хитозаном, в течение 100 нс снижалась, что связано с конформационной перестройкой полимеров (рис. 3.18).

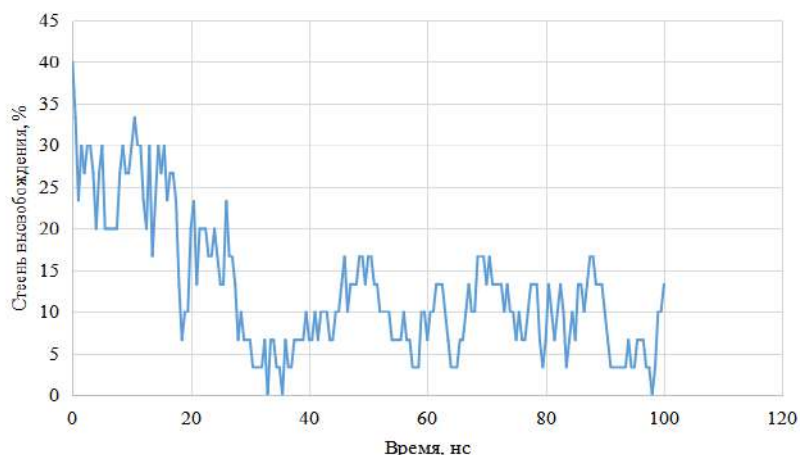


Рис. 3.18

Оценка доли молекул фенибута, не связанных с альгиновой кислотой, а также с хитозаном в воде при pH 2,0

По результатам проведенных вычислительных экспериментов были рассчитаны средние значения ван-дер-ваальсовых энергий связывания фенибута с компонентами микрокапсулы и с растворителем, а также средняя доля молекул фенибута, не связанных с носителем (табл. 3.15).

Таблица 3.15

Средние значения параметров высвобождения фенибута из исследуемых комплексов с полимерами

Система	Средняя энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия фенибута с альгинатом натрия (альгиновой кислотой), кДж/моль	Средняя энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия фенибута с хитозаном, кДж/моль	Средняя энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия фенибута с растворителем, кДж/моль	Средняя доля молекул фенибута, не связанных с альгинатом натрия (альгиновой кислотой) и с хитозаном, %
«Альгинат натрия — хитозан — фенибут — вода» (pH = 6,8)	$-31,90 \pm 3,04$	$-18,40 \pm 2,19$	$4,45 \pm 3,81$	$0,55 \pm 1,24$
«Альгинат натрия — хитозан — фенибут — этанол»	$-8,85 \pm 1,43$	$-3,36 \pm 0,91$	$-27,09 \pm 3,64$	$28,29 \pm 7,25$
«Альгиновая кислота — хитозан-катион — фенибут-катион — вода» (pH = 2,0)	$-39,80 \pm 3,34$	$-4,96 \pm 1,10$	$-6,53 \pm 4,57$	$12,67 \pm 8,05$

Полученные в ходе вычислительного эксперимента данные показывают, что наибольшая доля молекул фенибута высвобождается из смеси альгината натрия и хитозана в этанол. Эффективность высвобождения препарата в воду при pH 6,8 низкая.

Выводы по главе 3

Высвобождение фенибута из альгината натрия наиболее эффективно происходит в этанол ($15,29 \pm 3,42\%$) и в воду при pH 2,0 ($13,90 \pm 3,39\%$). В водной среде при pH 6,8 значительная часть молекул фенибута остается связанной с альгинатом, при этом молекула альгината натрия приобретает развернутую конформацию, что позволяет предположить возможность образования коллоидной системы, содержащей молекулы фенибута, связанные с полимером.

Наиболее эффективное высвобождение фенибута из коллагена происходит в водной среде при pH 2,0 ($29,85 \pm 6,36\%$). При этом фенибут в достаточно большом количестве высвобождается в воду и при pH 6,8 ($18,57 \pm 5,08\%$), а также в этанол ($24,44 \pm 7,20\%$).

При высвобождении фенибута из смеси альгината натрия с хитозаном наибольшая доля молекул вещества высвобождается из смеси альгината натрия и хитозана в этанол ($28,29 \pm 7,25\%$), и в меньшей степени в воду при pH 2,0 ($12,67 \pm 8,05\%$). Высвобождение вещества в воду из смеси альгината натрия с хитозаном при pH 6,8 происходит в незначительной степени.

ГЛАВА 4

ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ НАПРАВЛЕННОЙ ДОСТАВКИ ВИНПОЦЕТИНА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЛИПОСОМ НА ОСНОВЕ СОЕВОВОГО ЛЕЦИТИНА

Наноносители, используемые для доставки лекарств к органам и тканям, отличаются по размерам, форме и составным материалам. Свойства каждой наночастицы определяются степенью загрузки препаратом, стабильностью, скоростью высвобождения препарата и наличием лиганда для направленного транспорта.

Для достижения необходимого терапевтического эффекта инкапсулированное в везикулы лекарственное вещество должно быть доступным для клеток-мишеней. В этом отношении липосомы отличаются от других контролируемых систем доставки, высвобождающих биологически активные соединения либо в плазме, либо непосредственно в месте введения. Захваченный препарат способен избирательно накапливаться в пораженном участке за счет пассивного или активного нацеливания.

В настоящее время липосомы привлекают исследователей как модельные системы для изучения механизмов функционирования биомембран, а также в качестве перспективных средств доставки биоактивных молекул и лекарственных средств.

Разработка нового поколения лекарственных препаратов на основе липосом является стратегически важной, поскольку позволит решить многие задачи, связанные с направленной доставкой лекарственных веществ.

Липосомальные препараты обладают рядом несомненных преимуществ:

- защищают клетки организма от токсического действия лекарственных средств;
- пролонгируют действие введенного в организм лекарственного средства;
- защищают лекарственные вещества от деградации;
- способствуют проявлению нацеленной специфичности за счет селективного проникновения из крови в ткани;
- изменяют фармакокинетику лекарственных препаратов, повышая их фармакологическую эффективность;
- позволяют создать водорастворимую форму ряда лекарственных субстанций, увеличивая тем самым их биодоступность.

Уникальность устройства липосом позволяет инкапсулировать в них гидрофобные и гидрофильные соединения, встраивая первые в гидрофобную часть липосомальной мембраны и растворяя вторые во внутренней водной полости липосом. Несмотря на значительный прогресс в области создания липосомальных контейнеров, лишь немногие лекарственные препараты были реализованы на практике. Основные причины неудач — ограниченная емкость липосомального контейнера, низкая эффективность захвата липосом целевыми клетками и медленное высвобождение лекарства в зоне терапевтического действия.

В связи с этим особое значение в разработке состава липосомальных форм приобретает применение методов молекулярного моделирования.

Моделирование биологических мембран методом молекулярной динамики является удобным методом определения как свойств самих мембран, так и аспектов взаимодействия мембран с небольшими молекулами или белками.

Так, получены методом ультразвуковой обработки липосомальные формы таких нейротропных лекарственных веществ как аминазин, галоперидол, дроперидол.

При использовании липосом как самостоятельных препаратов или в качестве переносчика лекарственных средств, необходимо учитывать влияние липосом на клетки человеческого организма. Определяющим в этом случае может являться как химический состав липосом, так и их размер.

4.1. Моделирование процесса сборки липосомы из фосфолипидов соевого лецитина в присутствии винпоцетина методом молекулярной динамики

Цель исследования: моделирование процесса сборки липосомы из фосфолипидов соевого лецитина в присутствии винпоцетина методом молекулярной динамики; анализ размера и формы липосом; анализ распределения винпоцетина между внутренней полостью липосомы, фосфолипидной мембраной и дисперсионной средой.

Учитывая большой размер исследуемой системы, необходимый для моделирования процесса образования липосом для моделирования был использован метод крупнозернистой молекулярной динамики в силовом поле Martini 2.2 с использованием программы Gromacs 2016.4. Метод крупнозернистой молекулярной динамики заключается в том, что группы атомов (2–6 атомов) в молекуле представлены частицами различных типов. Также одной частицей может быть представлена группа молекул. Например, частица P4 используется для представления четырех молекул воды.

4.1.1. Моделирование процесса сборки липосомы из соевого лецитина в водной среде

Сборка моделируемой системы — раствора фосфолипидов соевого лецитина в воде — производилась с помощью интернет-сервиса Charmm-GUI → Inputgenerator → Martinimaker → Randombuilder (<http://charmm-gui.org/?doc=input/mrandom>). В состав моделируемой системы были включены фосфолипиды соевого лецитина (5% по массе) и вода. В состав соевого лецитина были включены фосфолипиды пальмитоил-олеил-фосфатидилхолин (30% от общего содержания фосфолипидов) и дилинолеил-фосфатидилхолин (70% от общего содержания фосфолипидов) (табл. 4.1). Для моделирования была собрана система кубической формы с длиной ребра куба 38 нм.

В процессе моделирования были использованы периодические граничные условия по всем осям координат. Предварительно проводилась оптимизация

геометрии системы градиентным методом. Далее производилось термодинамическое уравнивание с использованием термостатирования (298 К) и баростатирования (баростат Берендсена, 1 атм). Шаг моделирования в процессе термодинамического уравнивания менялся от меньшего (2 фс) к большему (5 фс). Далее проводилось моделирование молекулярной динамики в течение 3000 нс с шагом 5 фс (табл. 4.2).

Таблица 4.1

Состав моделируемой системы «соевый лецитин — вода»

Вещество	Число молекул
Пальмитоил-олеил-фосфатидилхолин	652
Дилинолеил-фосфатидилхолин	1478
Вода	1602592

Таблица 4.2

Этапы моделирования системы «соевый лецитин — вода»

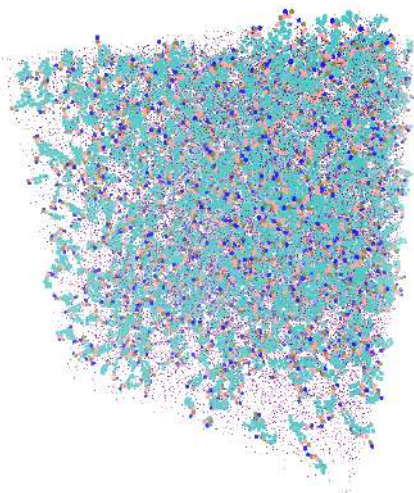
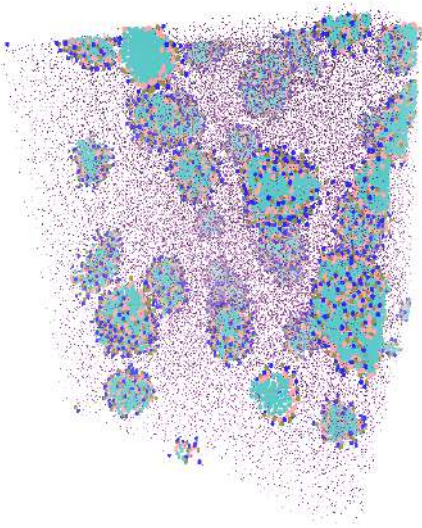
Этап	Тип запуска	Количество шагов	Шаг, фс	Длительность, нс	Баростат	Термостат
1	Оптимизация геометрии	10 000				
2	Молекулярная динамика	500 000	2	1	Берендсена, 1 атм., константа времени 5 пс	Масштабирование скоростей, константа времени 1 пс
3	Молекулярная динамика	5 650 000	5	28,25	Берендсена, 1 атм., константа времени 5 пс	Масштабирование скоростей, константа времени 1 пс
4	Молекулярная динамика	600 000 000	5	3000	Берендсена, 1 атм., константа времени 12 пс	Масштабирование скоростей, константа времени 1 пс

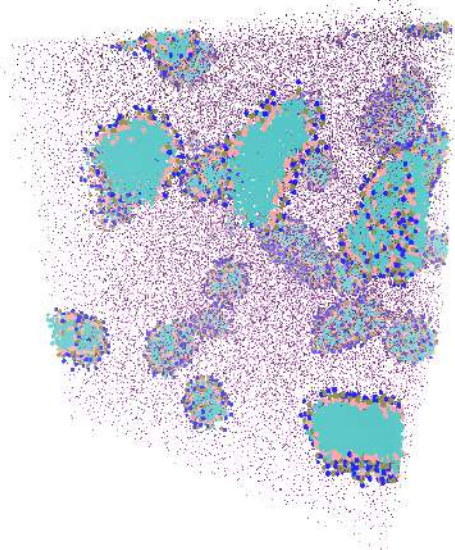
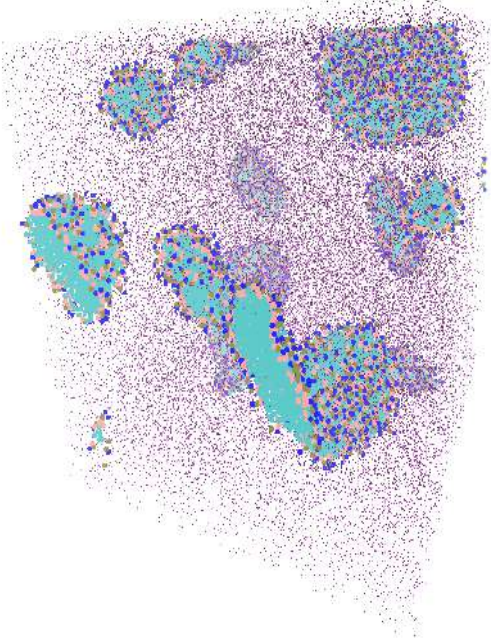
В процессе моделирования молекулярной динамики раствора соевого лецитина наблюдалось образование различных надмолекулярных структур (табл. 4.3).

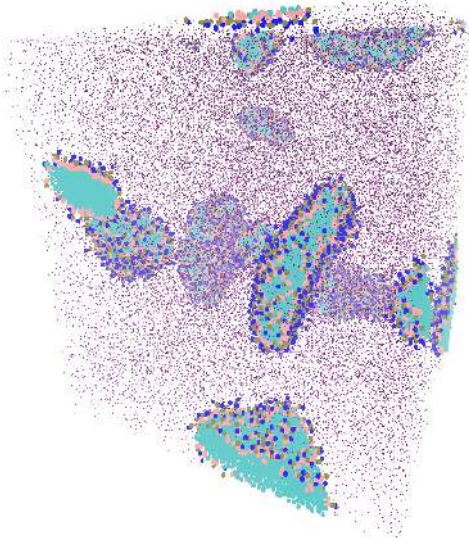
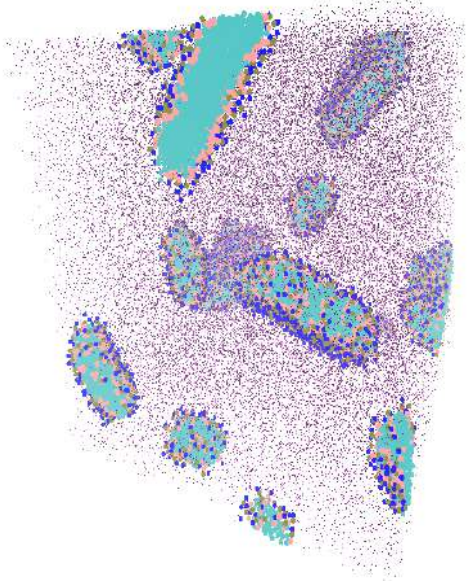
Исходное состояние моделируемой системы представлено хаотичным расположением молекул фосфолипидов в растворе. После 400 нс различаются сферические мицеллы Гартли, образованные фосфолипидами. После 800 нс наблюдается формирование несферических мицелл Мак-Бена и их объединение с образованием дискообразных мицелл (1000–2000 нс). После 2000 нс дискообразные мицеллы начинают принимать изогнутую форму. После 2800 нс образуется первая липосома сферической формы диаметром 15,273 нм. Полученные результаты позволяют сделать вывод о минимальном возможном диаметре липосом, получаемых из соевого лецитина в водном растворе.

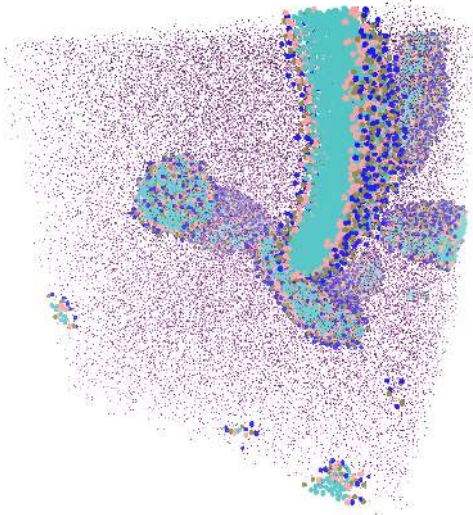
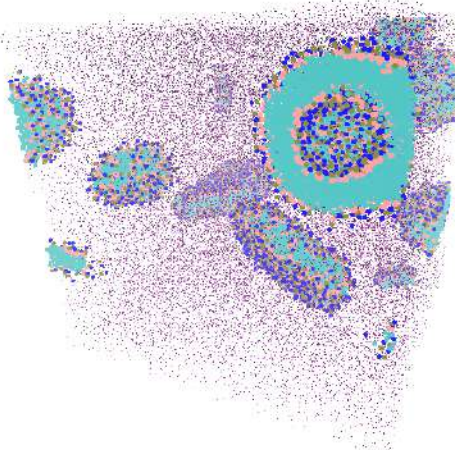
Таблица 4.3

**Моделирование молекулярной динамики образования липосом
из соевого лецитина в водной среде**

Время, нс	Состояние системы
0	
440	

Время, нс	Состояние системы
882	
1323	

Время, нс	Состояние системы
1765	
2205	

Время, нс	Состояние системы
2647	
2823	

4.1.2. Моделирование диффузии винпоцетина из спиртового раствора в водную среду с липосомой

Для моделирования диффузии винпоцетина методом крупнозернистой молекулярной динамики была построена модель молекулы винпоцетина в программе HyperChem и произведена оптимизация геометрии молекулы методом mm+. Далее молекула винпоцетина была условно разделена на фрагменты, соответствующие циклам и функциональным группам. Для каждого фрагмента был использован соответствующий тип атома силового поля Martini 2.2.

Далее в соответствии с планируемой методикой получения липосом с винпоцетином была собрана модель системы, состоящая из двух фаз. Первая фаза состояла из 5% винпоцетина и 95% спиртоводной смеси по массе. Спиртоводная смесь содержала 95% этанола и 5% воды по массе. Вторая фаза представлена водной средой с одной липосомой, образованной в предыдущем вычислительном эксперименте. Массовая доля первой фазы (спирто-водная смесь с винпоцетином) составляла 33,33%. Массовая доля воды с липосомой соответственно 66,67% (табл. 4.4).

Таблица 4.4

Состав моделируемой системы «липосома — спирт — вода — винпоцетин»

Вещество	Число молекул
Пальмитоил-олеил-фосфатидилхолин	231
Дилинолеоил-фосфатидилхолин	514
Винпоцетин	355
Этанол	48805
Вода	251308

Система собрана в виде параллелепипеда со сторонами 18 нм, 19 нм, 45.38 нм с плоской межфазной поверхностью (рис. 4.1).

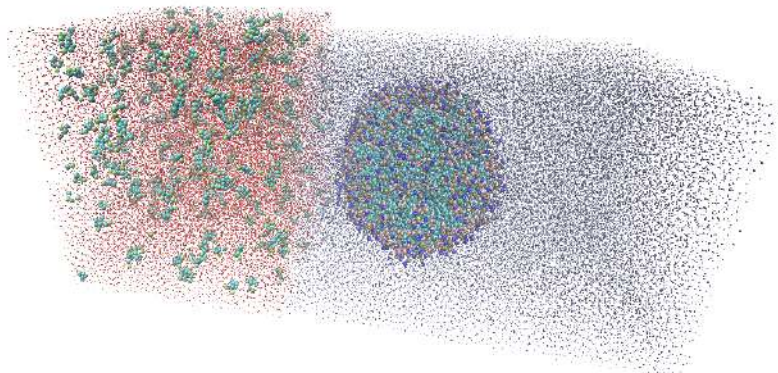


Рис. 4.1

Начальное состояние моделируемой системы
«липосома — спирт — вода — винпоцетин»

В процессе моделирования были использованы периодические граничные условия по всем осям координат. Предварительно проводилась оптимизация геометрии системы градиентным методом. Далее производилось термодинамическое уравнивание с использованием термостатирования (298 К) и баростатирования (баростат Берендсена, 1 атм). Шаг моделирования в процессе термодинамического уравнивания менялся от меньшего (2 фс) к большему (5 фс). Далее проводилось моделирование молекулярной динамики в течение 122 нс с шагом 5 фс (табл. 4.5).

Таблица 4.5

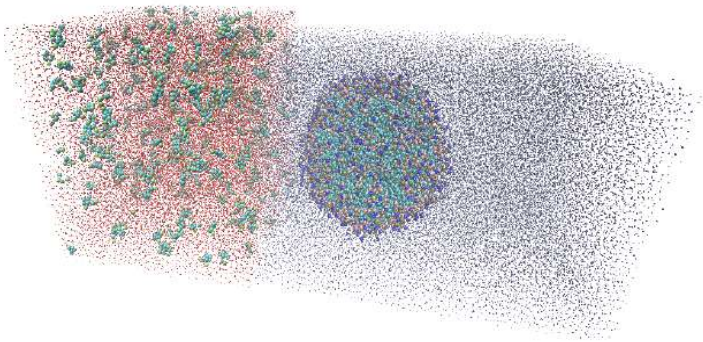
Этапы моделирования системы «липосома — спирт — вода — винпоцетин»

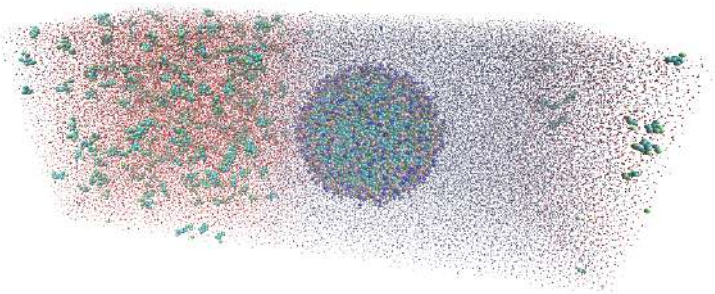
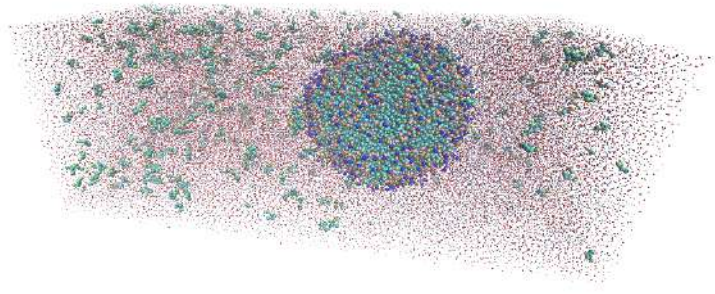
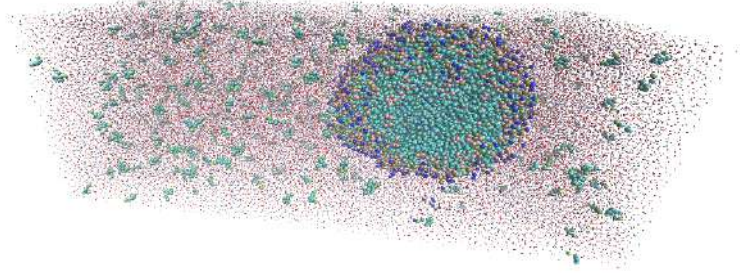
Этап	Тип запуска	Количество шагов	Шаг, фс	Длительность, нс	Баростат	Термостат
1	Оптимизация геометрии	10 000				
2	Молекулярная динамика	500 000	2	1	Берендсена, 1 атм, константа времени 5 пс	Масштабирование скоростей, константа времени 1 пс
3	Молекулярная динамика	5 650 000	5	28,25	Берендсена, 1 атм, константа времени 5 пс	Масштабирование скоростей, константа времени 1 пс
4	Молекулярная динамика	24 400 000	5	122	Берендсена, 1 атм, константа времени 12 пс	Масштабирование скоростей, константа времени 1 пс

В процессе моделирования наблюдался ряд ключевых этапов в изменении состояния исследуемой системы (табл. 4.6).

Таблица 4.6

**Моделирование молекулярной динамики системы
«липосома — спирт — вода — винпоцетин»**

Время, нс	Состояние системы
0	

Время, нс	Состояние системы
50	
100	
122	

В течение первых 50 нс моделирования межфазная поверхность перестала быть различимой, а молекулы спирта частично диффундировали в воду. В течение последующих 50 нс в окрестности липосомы создавалась концентрация этанола достаточная для растворения винпоцетина, и началась диффузия винпоцетина к липосоме. После 100 нс моделирования этанол, винпоцетин и вода распределились по всему объему исследуемой системы, за исключением объема, занимаемого липосомой.

Молекулы винпоцетина не проникли внутрь липосомы, а адсорбировались на ее поверхности (рис. 4.2).

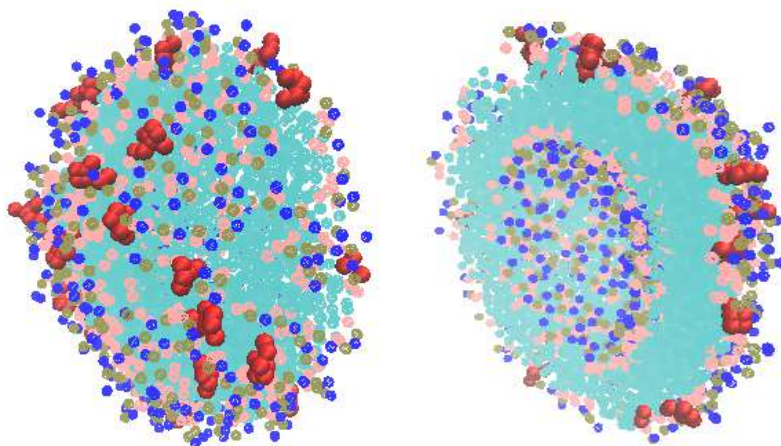


Рис. 4.2

Адсорбция молекул винпоцетина на внешней поверхности липосомы

По результатам проведенного моделирования был рассчитан поверхностный избыток винпоцетина на поверхности липосомы (табл. 4.7).

Таблица 4.7

Результаты расчета физико-химических параметров адсорбции винпоцетина на поверхности липосомы

Параметр	Диаметр липосомы, нм	Площадь внешней поверхности липосомы, м ²	Число молекул винпоцетина на поверхности липосомы	Количество винпоцетина на поверхности липосомы, моль	Поверхностный избыток винпоцетина, моль/м ²
Значение	15,273	$7,3282 \cdot 10^{-16}$	52	$8,6348 \cdot 10^{-23}$	$1,178 \cdot 10^{-7}$

4.2. Моделирование молекулярной динамики высвобождения винпоцетина из липосомы в водной среде

Цель исследования: моделирование молекулярной динамики высвобождения винпоцетина из липосомы в водной среде.

В качестве исходной структуры для моделирования был использован сферический фрагмент системы из результатов моделирования молекулярной динамики взаимодействия винпоцетина с липосомой в спирто-водной среде. Данный фрагмент содержал липосому диаметром 15,3 нм с адсорбированными на ней 52 молекулами винпоцетина, а так же молекулы воды (рис. 4.2).

Данный фрагмент был помещен в водное окружение с использованием программы Gromacs 2016.4. В итоге было получено начальное состояние исследуемой системы «липосома — винпоцетин — вода» (рис. 4.3, табл. 4.8).

Состав моделируемой системы «липосома — винпоцетин — вода»

Вещество	Число молекул
Пальмитоил-олеил-фосфатидилхолин	225
Дилинолеоил-фосфатидилхолин	501
Винпоцетин	52
Вода	1044340

Система была собрана в форме куба с длиной ребра 33 нм (рис. 4.3).

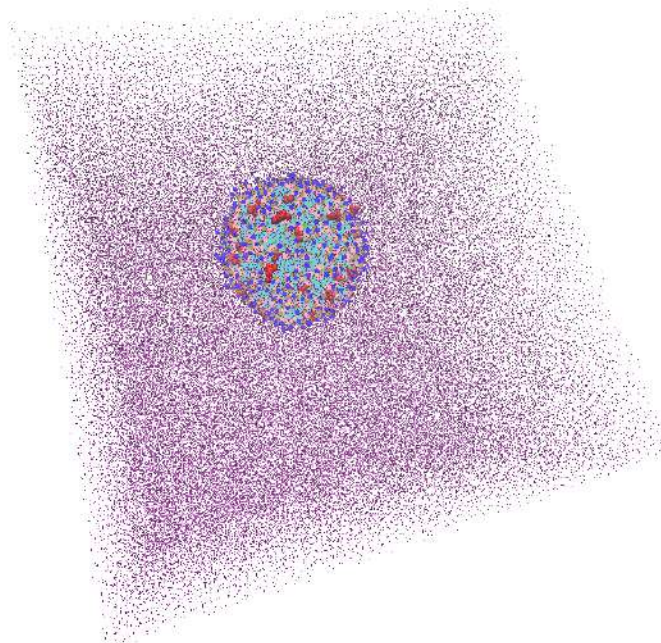


Рис. 4.3

Начальное состояние исследуемой системы «липосома — винпоцетин — вода»

В процессе моделирования были использованы периодические граничные условия по всем осям координат. Предварительно проводилась оптимизация геометрии системы градиентным методом. Далее производилось термодинамическое уравнивание с использованием термостатирования (298 К) и баростатирования (баростат Берендсена, 1 атм). Шаг моделирования в процессе термодинамического уравнивания менялся от меньшего (2 фс) к большему (5 фс). Далее проводилось моделирование молекулярной динамики в течение 25 нс с шагом 5 фс (табл. 4.9).

В таблице 4.10 приведены пространственные структуры состояний исследуемой системы в течение 25 нс моделирования молекулярной динамики после термодинамического уравнивания.

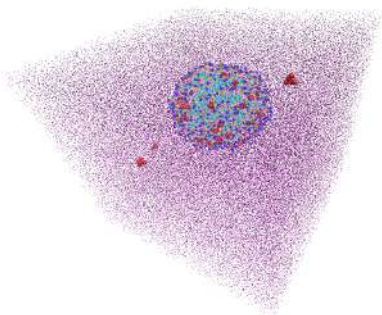
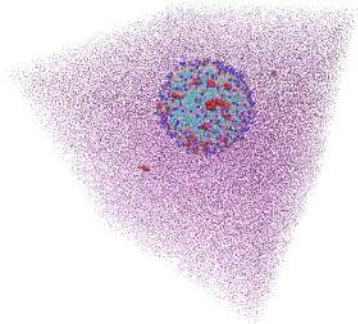
Таблица 4.9

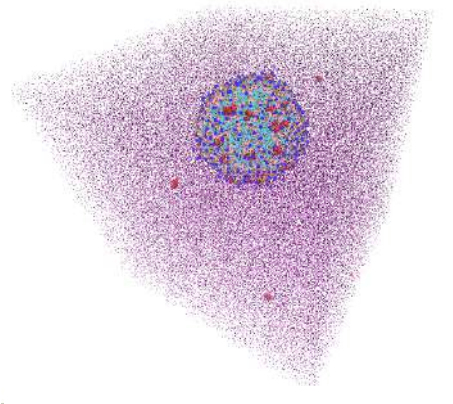
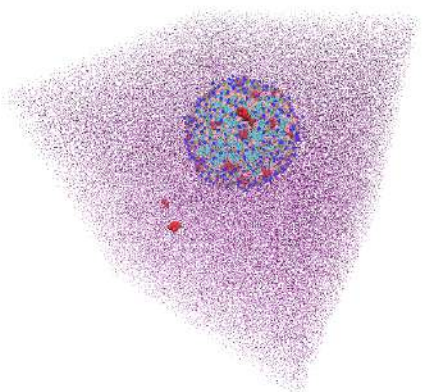
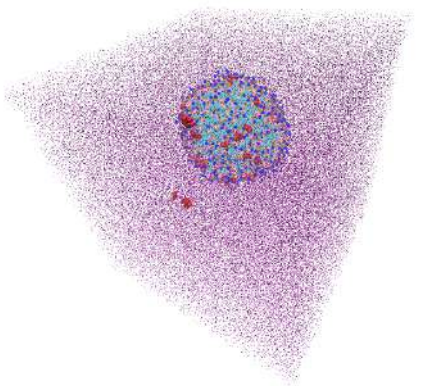
Этапы моделирования системы «липосома — винпоцетин — вода»

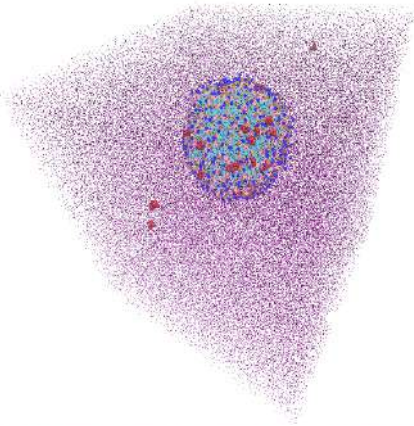
Этап	Тип запуска	Количество шагов	Шаг, фс	Длительность, нс	Баростат	Термостат
1	Оптимизация геометрии	10 000				
2	Молекулярная динамика	500 000	2	1	Берендсена, 1 атм, константа времени 5 пс	Масштабирование скоростей, константа времени 1 пс
3	Молекулярная динамика	5 650 000	5	28,25	Берендсена, 1 атм, константа времени 5 пс	Масштабирование скоростей, константа времени 1 пс
4	Молекулярная динамика	25 000 000	5	25	Берендсена, 1 атм, константа времени 12 пс	Масштабирование скоростей, константа времени 1 пс

Таблица 4.10

Моделирование молекулярной динамики системы
«липосома — винпоцетин — вода»

Время, нс	Состояние системы
0	
5	

Время, нс	Состояние системы
10	
15	
20	

Время, нс	Состояние системы
25	

По результатам моделирования молекулярной динамики часть молекул винпоцетина десорбируется в течение 25 нс. Доля десорбировавшихся молекул и поверхностный избыток винпоцетина в зависимости от времени были рассчитаны в соответствии с геометрическими параметрами липосомы (табл. 4.11) и приведены в таблице 4.12.

Таблица 4.11

Геометрические параметры липосомы

Параметр	Диаметр липосомы, нм	Площадь внешней поверхности липосомы, м ²
Значение	15,273	$7,3282 \cdot 10^{-16}$

Таблица 4.12

Динамика высвобождения винпоцетина из комплекса с липосомой в водную среду

Время, нс	Количество высвободившихся молекул винпоцетина	Доля высвободившихся молекул	Количество молекул винпоцетина на поверхности липосомы	Количество винпоцетина на поверхности липосомы, моль	Поверхностный избыток винпоцетина, моль/м ²
0	3	5.77	49	$8.13664 \cdot 10^{-23}$	$1.11032 \cdot 10^{-7}$
5	3	5.77	49	$8.13664 \cdot 10^{-23}$	$1.11032 \cdot 10^{-7}$
10	4	7.69	48	$7.97059 \cdot 10^{-23}$	$1.08766 \cdot 10^{-7}$
15	4	7.69	48	$7.97059 \cdot 10^{-23}$	$1.08766 \cdot 10^{-7}$
20	4	7.69	48	$7.97059 \cdot 10^{-23}$	$1.08766 \cdot 10^{-7}$
25	3	5.77	49	$8.13664 \cdot 10^{-23}$	$1.11032 \cdot 10^{-7}$
Среднее значение					$1.09899 \cdot 10^{-7} \pm 1.13 \cdot 10^{-9}$

В соответствии с результатами моделирования значительная часть молекул винпоцетина остается на поверхности липосомы.

4.3. Моделирование взаимодействия липосомы с винпоцетином с плоской клеточной мембраной методом молекулярной динамики

Цель исследования: анализ распределения винпоцетина между полостью липосомы, плоской клеточной мембраной эндотелиоцита и внутриклеточной средой на основе результатов моделирования молекулярной динамики.

Исходя из предполагаемого парентерального способа введения разрабатываемой липосомальной лекарственной формы винпоцетина, было проведено моделирование взаимодействия липосомы с адсорбированным на ней винпоцетином с клеточной мембраной эндотелиоцита.

В качестве исходной структуры для моделирования был использован сферический фрагмент системы из результатов моделирования молекулярной динамики взаимодействия винпоцетина с липосомой в спирто-водной среде. Данный фрагмент содержал липосому диаметром 15,3 нм с адсорбированными на ней 52 молекулами винпоцетина, а также молекулы воды (рис. 4.2).

Далее с использованием интернет-сервиса Charmm-GUI → Input Generator → Martini Maker → Bilayer Builder (<http://www.charmm-gui.org/?doc=input/mbilayer>) был собран квадратный плоский фрагмент двухслойной фосфолипидной мембраны. Состав данного фрагмента был задан исходя из литературных данных о составе цитоплазматической мембраны эндотелиоцита. Также с обеих сторон мембраны были помещены слои молекул воды с необходимым для нейтрализации отрицательного заряда анионных фосфолипидов количеством ионов Na^+ (табл. 4.13).

Таблица 4.13

Состав модели клеточной мембраны эндотелиоцита

Компонент	Сокращенное название	Количество молекул
Диолеил-фосфатидилхолин	DOPC	39
Дипальмитоил-фосфатидилхолин	DPPC	184
Пальмитоил-олеил-фосфатидилхолин	POPC	113
Диолеил-фосфатидилэтаноламин	DOPE	21
Дипальмитоил-фосфатидилэтаноламин	DPPE	36
Пальмитоил-олеил-фосфатидилэтаноламин	POPE	28
Диолеил-фосфатидилсерин	DOPS	7
Дипальмитоил-фосфатидилсерин	DPPS	6
Пальмитоил-олеил-фосфатидилсерин	POPS	7
Дипальмитоил-фосфоинозитол	DPPI	17
Пальмитоил-олеил-фосфоинозитол	POPI	26
Дипальмитоил-сфингомиелин	DPSM	92
Пальмитоил-олеил-сфингомиелин	POSM	49
Холестерин	CHOL	267
Вода	—	49 972
Ион Na^+	—	126

Пространственное строение полученного фрагмента квадратной формы со стороной квадрата 22,6 нм и толщиной слоя (включая мембрану и воду) 7,9 нм представлено на рисунке 4.4.

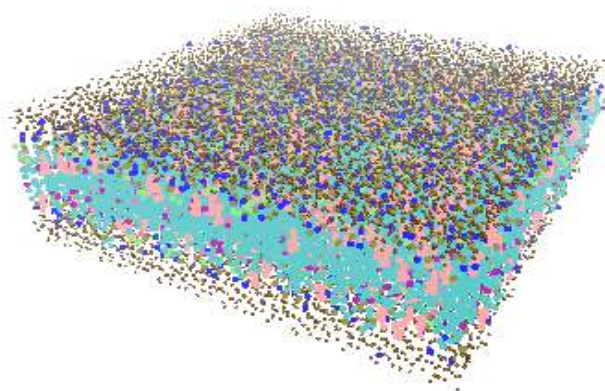


Рис. 4.4

Модель клеточной мембраны эндотелиоцита в водном окружении

Далее липосома с 52 адсорбированными на ее внешней поверхности молекулами винпоцетина была помещена в водное окружение и совмещена с моделью клеточной мембраны эндотелиоцита (рис. 4.5).

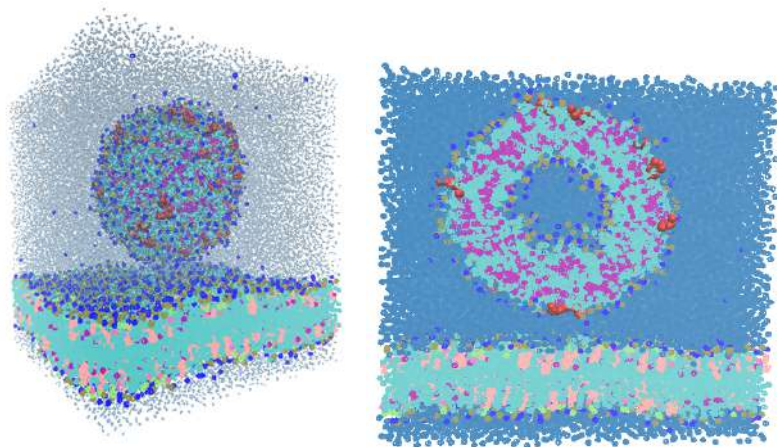


Рис. 4.5

*Начальное состояние моделируемой системы
«липосома — винпоцетин — клеточная мембрана»*

Далее проводились оптимизация геометрии и моделирование молекулярной динамики в программе Gromacs 2016.4 с использованием силового поля Martini 2.2. В процессе моделирования были использованы периодические граничные условия по всем осям координат. Предварительно проводилась оптимизация геометрии системы градиентным методом. Далее производилось термоди-

намическое уравнивание с использованием термостатирования (310 К) и баростатирования (баростат Берендсена, 1 атм). Шаг моделирования в процессе термодинамического уравнивания менялся от меньшего (2 фс) к большему (5 фс). Далее проводилось моделирование молекулярной динамики в течение 230 нс с шагом 5 фс (табл. 4.15). При этом в процессе моделирования использовалась комбинированная схема баростатирования и тензиостатирования. По оси z применялся баростат Берендсена с давлением 0 атм, а в плоскости x/y (плоскость клеточной мембраны) использовался тензиостат с поверхностным натяжением 0,0375 Н/м для поддержания постоянного поверхностного натяжения клеточной мембраны.

Таблица 4.14

Состав моделируемой системы
«липосома — винпоцетин — клеточная мембрана»

Компонент	Сокращенное название	Количество молекул
Дилинолеил-фосфатидилхолин	DIPC	498
Диолеил-фосфатидилхолин	DOPC	39
Дипальмитоил-фосфатидилхолин	DPPC	184
Пальмитоил-олеил-фосфатидилхолин	POPC	338
Диолеил-фосфатидилэтаноламин	DOPE	21
Дипальмитоил-фосфатидилэтаноламин	DPPE	36
Пальмитоил-олеил-фосфатидилэтанолами	POPE	28
Диолеил-фосфатидилсерин	DOPS	7
Дипальмитоил-фосфатидилсерин	DPPS	6
Пальмитоил-олеил-фосфатидилсерин	POPS	7
Дипальмитоил-фосфоинозитол	DPPI	17
Пальмитоил-олеил-фосфоинозитол	POPI	26
Дипальмитоил-сфингомиелин	DPSM	92
Пальмитоил-олеил-сфингомиелин	POSM	49
Холестерин	CHOL	267
Вода	—	208892
Ион Na^+	—	126
Винпоцетин	—	52

Таблица 4.15

Этапы моделирования системы
«липосома — винпоцетин — клеточная мембрана»

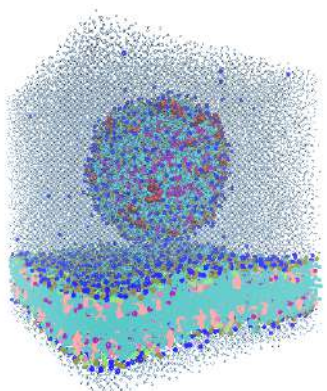
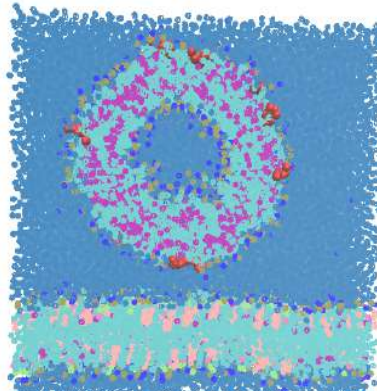
Этап	Тип запуска	Количество шагов	Шаг, фс	Длительность, нс	Баростат/тензиостат	Термостат
1	2	3	4	5	6	7
1	Оптимизация геометрии	10 000				

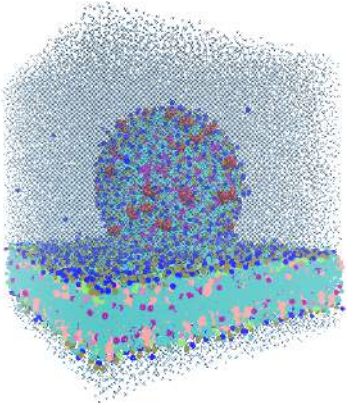
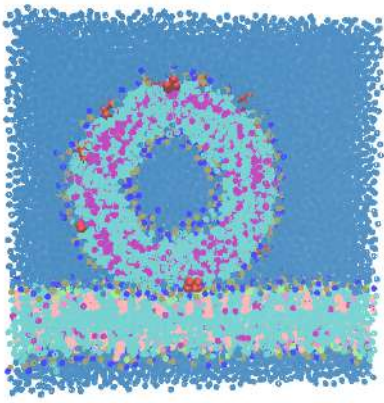
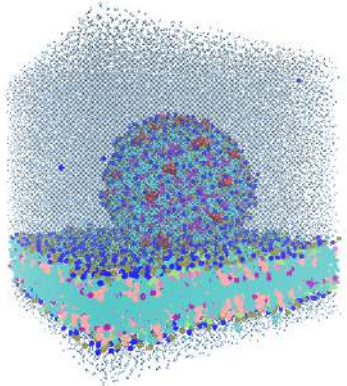
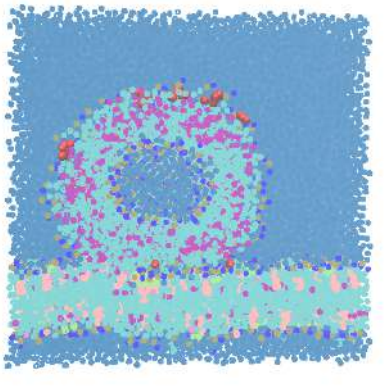
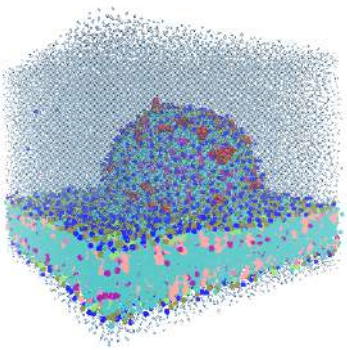
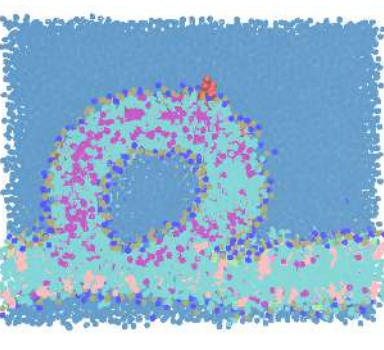
1	2	3	4	5	6	7
2	Молекулярная динамика	500 000	2	1	Берендсена, полуизотропный, 1 атм по z и 1 атм по x и y , константа времени 5 пс	Масштабирование скоростей, константа времени 1 пс, температура 310
3	Молекулярная динамика	500 000	5	2,5	Берендсена, полуизотропный, 1 атм по z и 1 атм по x и y , константа времени 5 пс	Масштабирование скоростей, константа времени 1 пс, температура 310 К
4	Молекулярная динамика	15 000 000	5	230	Баростат Берендсена (0 атм по оси z) и тензиостат в плоскости x/y (поверхностное натяжение 0,0375 Н/м), константа времени 12 пс	Нозе-Гувера, константа времени 50 пс, температура 310 К

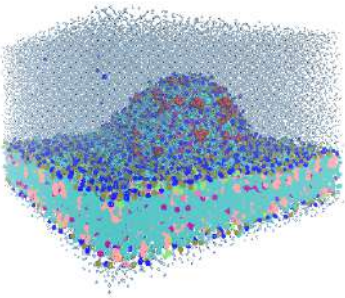
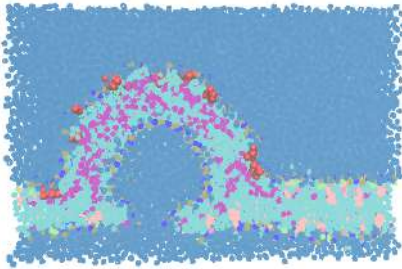
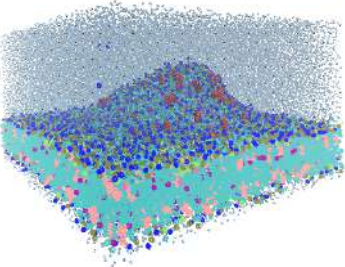
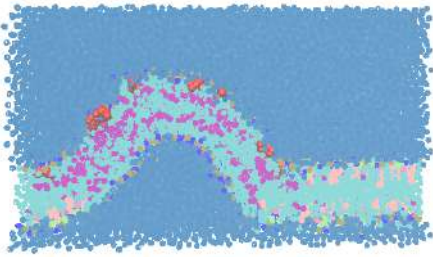
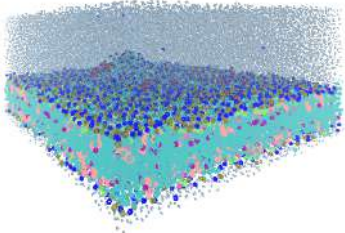
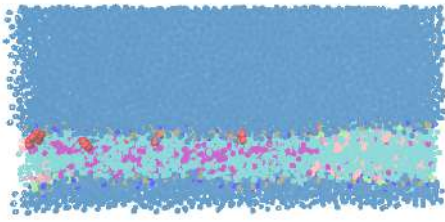
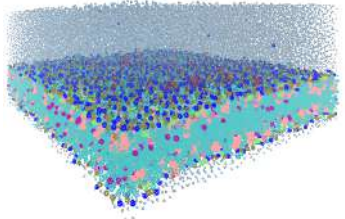

В таблице 4.16 приведены пространственные структуры состояний исследуемой системы в течение 230 нс моделирования молекулярной динамики после термодинамического уравнивания.

Таблица 4.16

**Моделирование молекулярной динамики системы
«липосома — винпоцетин — вода»**

Время, нс	Состояние системы	
0		

Время, нс	Состояние системы	
33		
122		
157		

Время, нс	Состояние системы	
184		
187		
192		
230		

Слияние липосомы с клеточной мембраной начинается с адгезии липосомы на поверхности клеточной мембраны (33 нс) и образования перемычки между липосомой и клеточной мембраной (122 нс). Далее происходит полуслияние липосомы с клеточной мембраной — объединение внешних слоев мембран липосомы и клетки (157 нс). После 180 нс моделирования образуется пора, свя-

зывающая полость липосомы и внутриклеточную среду (184 нс). Образовавшаяся пора расширяется, и липосома образует купол, открытый во внутреннюю среду клетки (187 нс). После этого в течение 5 нс форма поверхности липосомы из полусферической переходит к плоской (192 нс). Далее липосома сливается с клеточной мембраной и происходит постепенное перемешивание фосфолипидов липосомы и клеточной мембраны. Данная последовательность структурных изменений соответствует процессу слияния липосомы с клеточной мембраной по данным электронной микроскопии. Все молекулы винпоцетина (52 из 52 или 100,0%) после завершения процесса слияния хаотично распределяются по внешней поверхности клеточной мембраны.

Выводы по главе 4

Образование липосом сферической формы из очищенного соевого лецитина в водной среде происходит самопроизвольно при концентрации лецитина 5% по массе при температуре 298 К в течение 3 мкс. Минимальный диаметр липосомы, образующейся из очищенного соевого лецитина, составляет 15,3 нм.

Винпоцетин не проникает внутрь липосом из очищенного соевого лецитина, а адсорбируется на внешней поверхности их мембраны. Поверхностный избыток при этом по результатам моделирования крупнозернистой молекулярной динамики при температуре 298 К в спирто-водной среде составляет $1,2 \cdot 10^{-7}$ моль/м².

Поверхностный избыток винпоцетина на поверхности липосомы в водной среде составляет $1,099 \cdot 10^{-7} \pm 1,13 \cdot 10^{-9}$ моль/м².

По результатам моделирования крупнозернистой молекулярной динамики липосома из очищенного соевого лецитина с винпоцетином, адсорбированным на ее поверхности, способна сливаться с клеточной мембраной эндотелиоцита.

По результатам моделирования крупнозернистой молекулярной динамики молекулы винпоцетина в процессе слияния липосомы с клеточной мембраной остаются на внешней поверхности клеточной мембраны.

ГЛАВА 5

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОЗДАНИЯ И ИЗУЧЕНИЯ НА ОСНОВЕ ПОРИСТОГО КРЕМНИЯ СИСТЕМ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

В фармацевтической практике уже долгое время успешно применяются адсорбционные процессы. Накоплен обширный массив экспериментальных данных, и на их основе получен ряд закономерностей, позволяющих создавать лекарственные препараты, содержащие необходимые адсорбенты, использовать различные адсорбционные методы очистки сложных смесей биологически активных и сопутствующих компонентов. Важную роль адсорбционные процессы играют в применении иммобилизованных лекарственных веществ и пролонгированных лекарственных форм, тем более что биодоступность лекарственных веществ также связана с их адсорбционными свойствами.

Описание процесса адсорбции при изготовлении лекарственных препаратов нуждается в развитой теоретической базе, особенно при создании пролонгированных лекарственных препаратов на основе сорбентов и природных полимеров.

Эффективным средством оптимизации подбора состава лекарственных форм может явиться квантово-химическое моделирование процессов адсорбции. В последнее десятилетие расчетные методы квантовой химии применяются во многих областях фармации. Создание новых лекарственных препаратов выводится на качественно иной уровень при использовании квантово-химического моделирования молекул и процессов межмолекулярного взаимодействия.

Наличие базы экспериментальных данных для различных адсорбентов открывает возможность эффективного прогнозирования свойств получаемых комплексов. Теоретическое моделирование позволяет снизить количество проводимых экспериментов и привести оптимизацию пути решения практической задачи. Следует отметить также и возможность прогнозирования адсорбционных свойств для ранее неизученных в данном отношении веществ.

Современная химическая теория позволяет с высокой степенью достоверности производить численный прогноз как самой возможности существования данной молекулярной системы, так и ее отдельных параметров (пространственное строение, распределение электронной плотности внутри молекулы и др.). При этом многие из свойств молекул, которые трудно (либо невозможно) определить экспериментально, становятся доступны для описания. Непосредственное (прямое) моделирование адсорбции молекулы на поверхности адсорбента является перспективным направлением, однако существует ряд проблем и в их числе первая — длительный период вычислений (так называемое машинное время), так как для точного описания необходимо моделирование сравнительно большого участка твердой фазы.

5.1. Моделирование и анализ молекулярной динамики систем «кремний — растворитель — винпоцетин» и «диоксид кремния — растворитель — винпоцетин»

Цель исследования: изучение процесса адсорбции винпоцетина на поверхности кристаллического кремния и оксида кремния в среде воды, раствора HCl 0.01 M и фосфатной буферной смеси с pH 6.8.

Для моделирования процесса адсорбции винпоцетина на поверхности кремния и оксида кремния в различных средах предварительно были построены модели компонентов исследуемых систем и вычислены заряды их атомов квантово-химическим методом. В качестве компонентов исследуемых систем были использованы модели молекулы винпоцетина в виде основания и в виде катиона (рис. 2.1), а также модели фрагментов кристаллической решетки кремния и оксида кремния (рис. 5.1, 5.2).

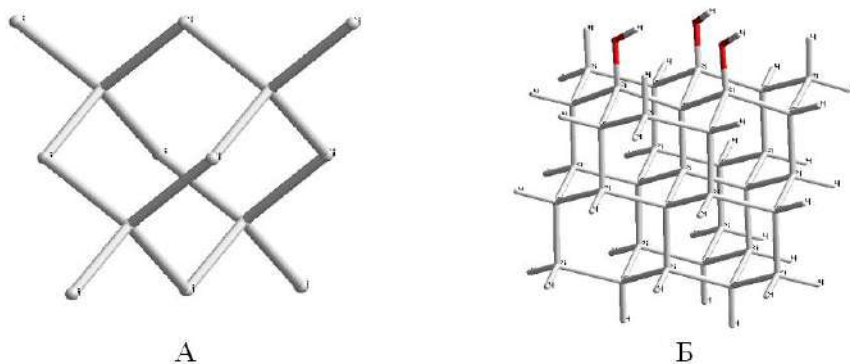


Рис. 5.1

Пространственное строение фрагментов кристаллической решетки кремния (А) и кремния с группами SiH и SiOH на поверхности (Б)

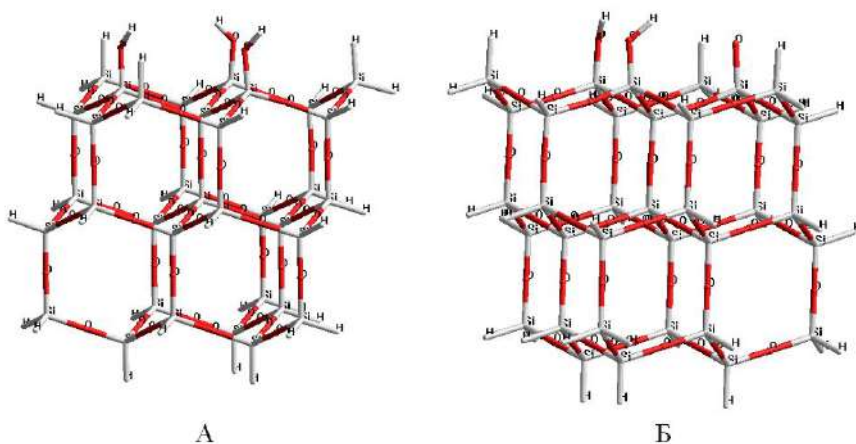


Рис. 5.2

Пространственное строение фрагментов кристаллической решетки оксида кремния (SiO_2) при $\text{pH} = 2$ (А) и при $\text{pH} = 6-7$ (Б)

Для построенных моделей молекул была произведена оптимизация геометрии методом молекулярной механики mm+. После этого оптимизация геометрии производилась с использованием метода ab initio (UHF 3-21G*). Далее осуществлялся расчет зарядов атомов методом ab initio (DFT UB3LYP 6-31G*). На рисунке 5.3 показаны фрагменты кристаллической решетки кремния и оксида кремния.

Полученные фрагменты были далее использованы для сборки моделируемых систем в программе Биоэврика. В зависимости от растворителя были использованы различные степени протонирования молекул. При моделировании высвобождения винпоцетина в кислую водную среду (pH = 2) использовался катион винпоцетина. Структура поверхности кремния варьировалась в зависимости от величины pH. Гидроксильные группы на поверхности оксида кремния частично ионизировались для вычислений при pH 6,8 и pH 7.

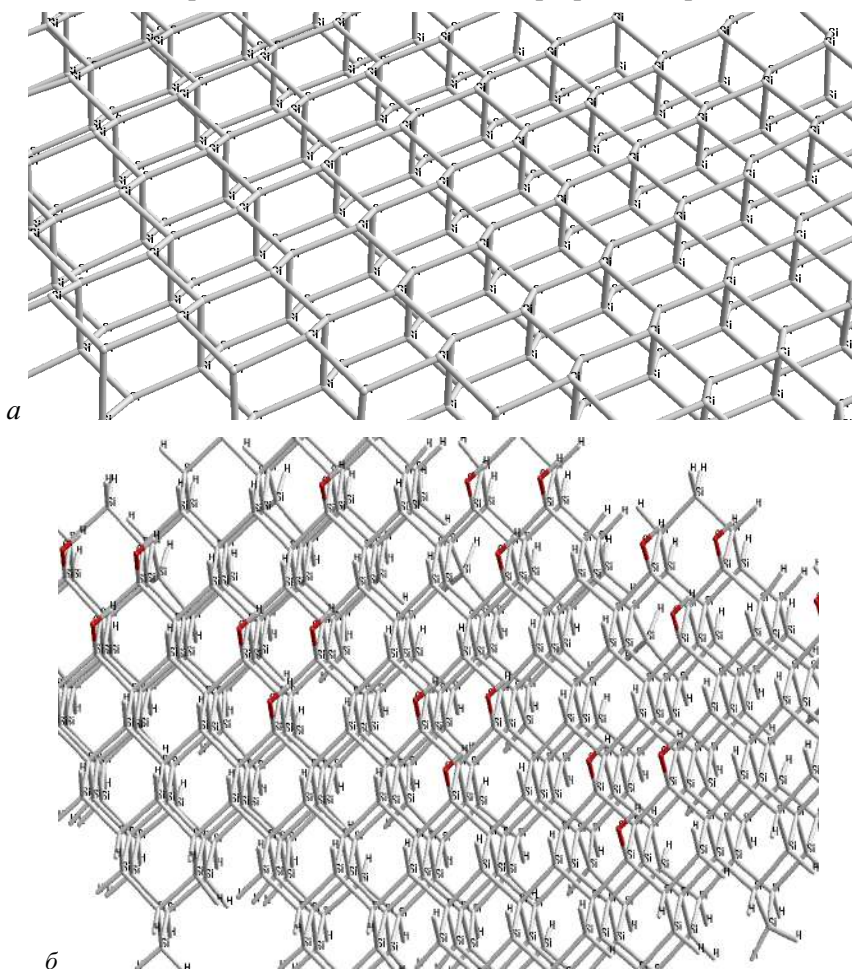


Рис. 5.3 (начало)

Пространственное строение кристаллической решетки незамещенного кремния (а), кремния с заместителями –H и –ОН на поверхности (б) и оксида кремния (в)

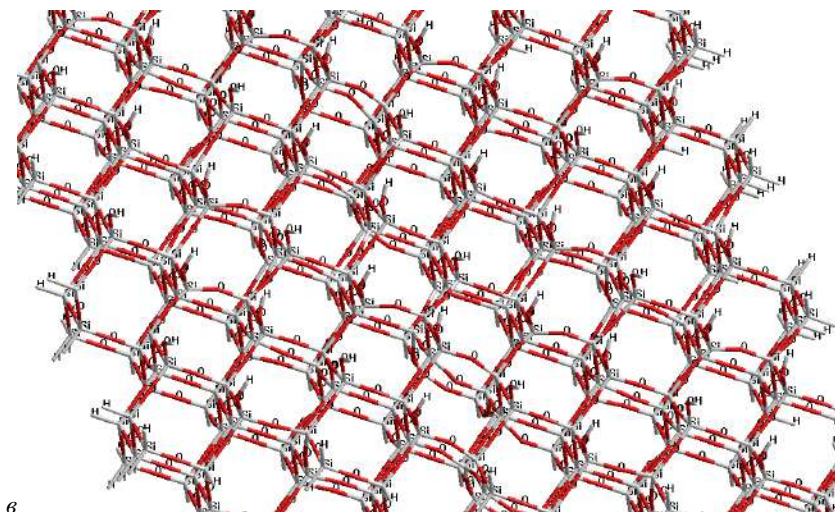


Рис. 5.3 (окончание)

Пространственное строение кристаллической решетки незамещенного кремния (а), кремния с заместителями –Н и –ОН на поверхности (б) и оксида кремния (в)

Термостатирование системы осуществлялось в соответствии с графиком, приведенным в таблице 5.1. Температура, задаваемая термостатом, линейно изменялась между моментами времени графика.

Таблица 5.1

График работы термостата в процессе моделирования молекулярной динамики

Время, фс	Температура, К
0	0
300 000	310

На первом этапе производилось моделирование всей системы в течение 10 нс с целью термодинамического уравнивания. Далее производилось моделирование адсорбции винпоцетина в течение 100 нс. В таблице 5.2 приведены изображения пространственных структур моделируемых систем в различные моменты времени термодинамического уравнивания, а также структуры конформации молекулы винпоцетина на поверхности кремния.

Винпоцетин и винпоцетин-катион связываются с поверхностью незамещенного кремния ароматическим циклом, полярными группами и алифатическими боковыми цепями, что обуславливает высокую прочность адсорбции.

В случае наличия на поверхности кремния радикалов –Н и –ОН винпоцетин связывается с адсорбентом этильными группами. Так же в данном взаимодействии участвует кислород сложноэфирной связи винпоцетина, образующий водородные связи с –ОН группами адсорбента.

Таблица 5.2

**Состояния молекулы винпоцетина у поверхности кремния
в различные моменты времени**

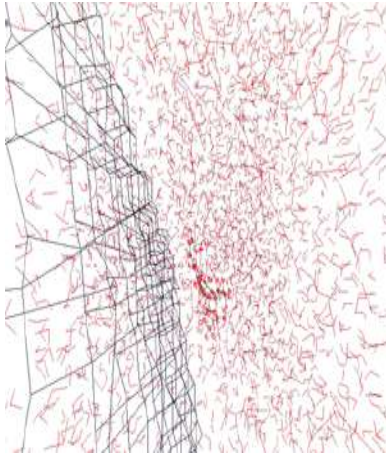
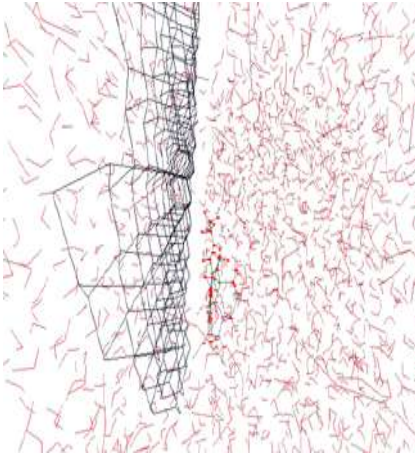
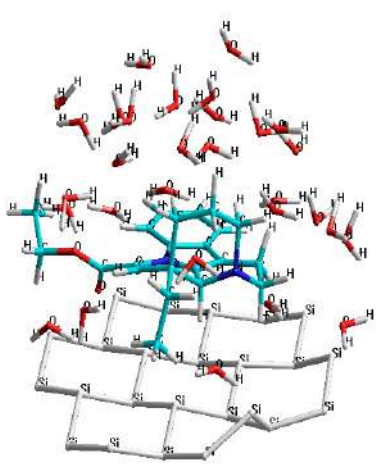
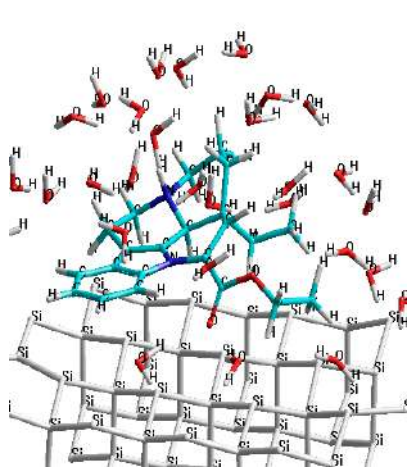
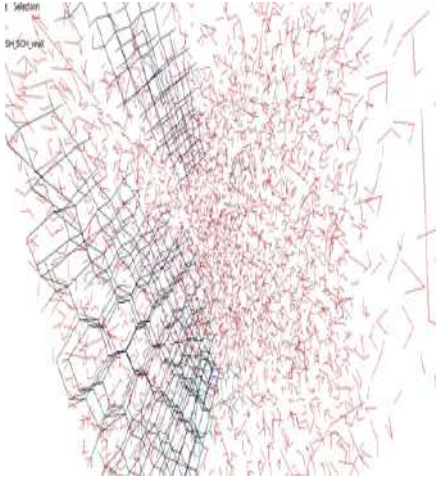
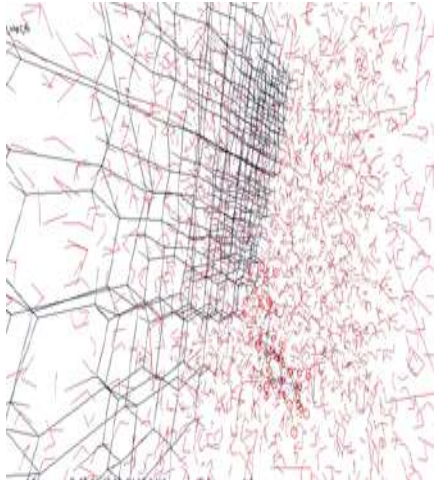
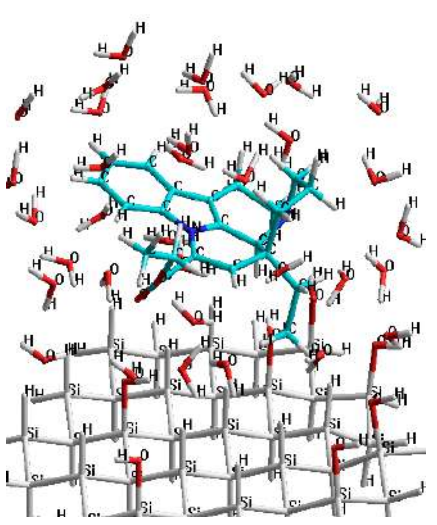
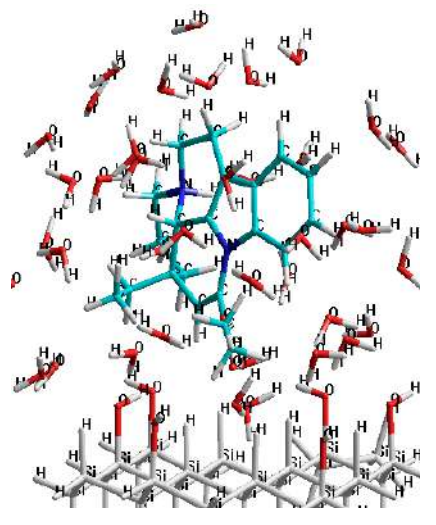
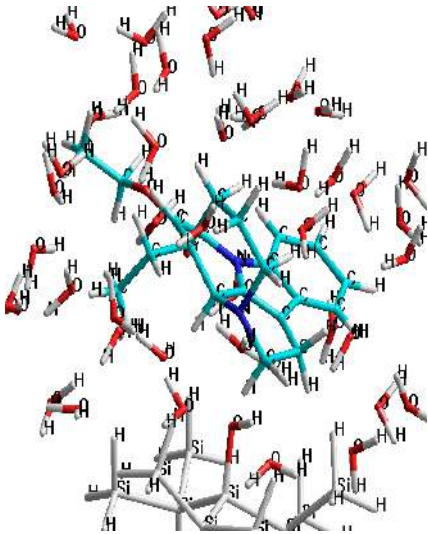
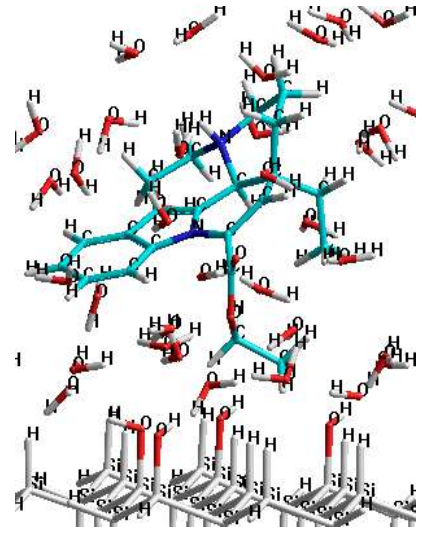
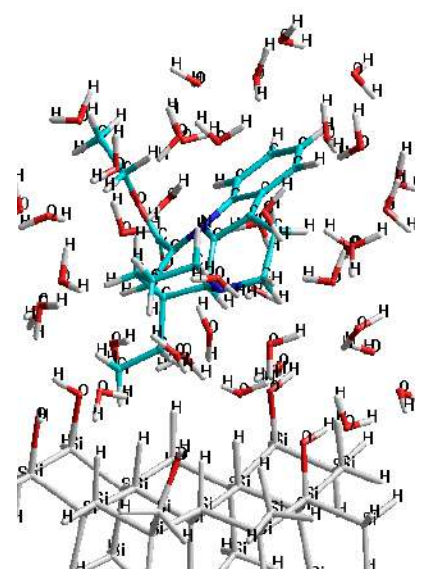
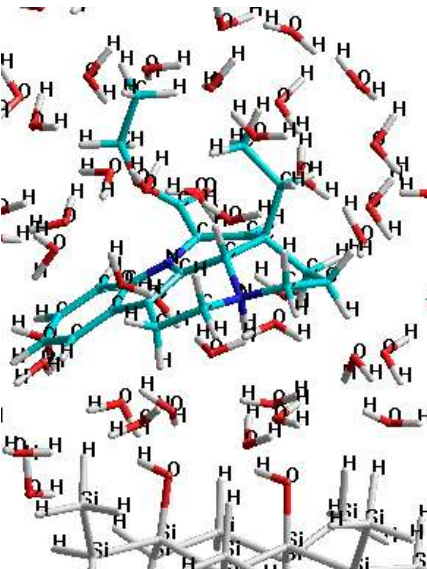
Время, нс	Кремний — винпоцетин	Кремний — винпоцетин-катион
Термодинамическое уравнивание		
10		
Конформация адсорбата		
1		

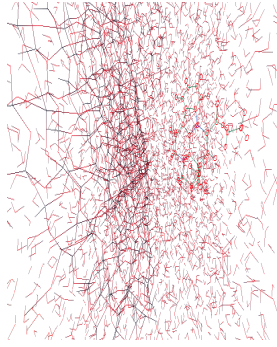
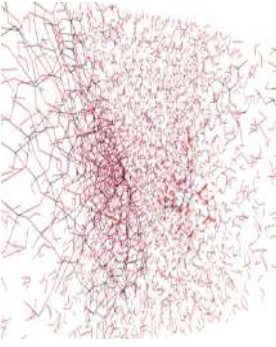
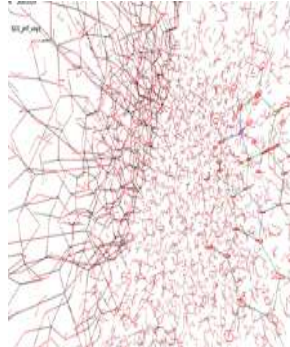
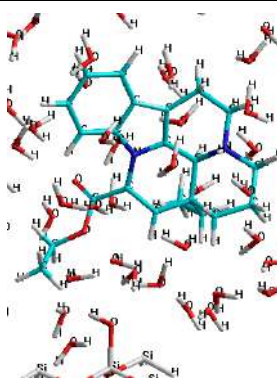
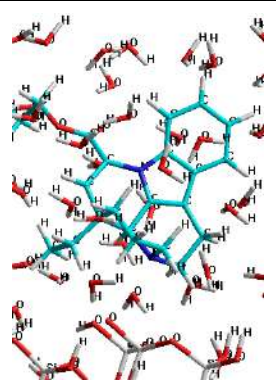
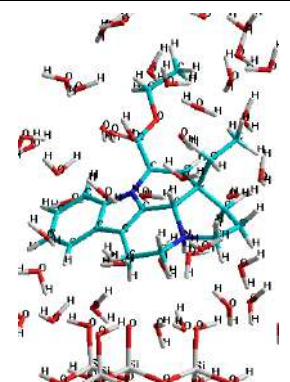
Таблица 5.3

Состояния молекулы винпоцетина у поверхности кремния
при наличии групп SiH и SiOH в различные моменты времени

Время, нс	Кремний — винпоцетин	Кремний — винпоцетин-катион
Термодинамическое уравнивание		
10		
Конформация адсорбата		
1		

Время, нс	Кремний — винпоцетин	Кремний — винпоцетин-катион
2		
3		

**Состояния молекулы винпоцетина у поверхности оксида кремния (SiO_2)
в различные моменты времени**

Время, нс	Оксид кремния — винпоцетин-катион	Оксид кремния ионизированный — винпоцетин	Оксид кремния ионизированный — винпоцетин-катион
Термодинамическое уравнивание			
10			
Конформация адсорбата			
1			

С оксидом кремния винпоцетин связывается менее стабильно в сравнении со связыванием с кремнием. При этом во взаимодействии участвует сложноэфирная группа винпоцетина, образуя водородные связи с $-\text{OH}$ группами оксида кремния. Для адсорбции при pH 6.8 и pH 7 важную роль в связывании винпоцетина-катиона играет электростатическое взаимодействие, так как на поверхности оксида кремния образуются ионизированные гидроксильные группы с отрицательным зарядом.

По результатам анализа ван-дер-ваальсова взаимодействия между винпоцетином и поверхностью адсорбента были определены средние длительности связывания молекулы винпоцетина с поверхностью кремния (рис. 5.4) и оксида кремния (рис. 5.5). Для этого было определено среднее время, в течение которого модуль энергии ван-дер-ваальсова взаимодействия между молекулой (ионом) винпоцетина и адсорбентом превышал 2 кДж/моль. Временные ряды эне-

гии ван-дер-ваальсова взаимодействия предварительно подвергались сглаживанию методом скользящего среднего (окно усреднения 1.6 нс).

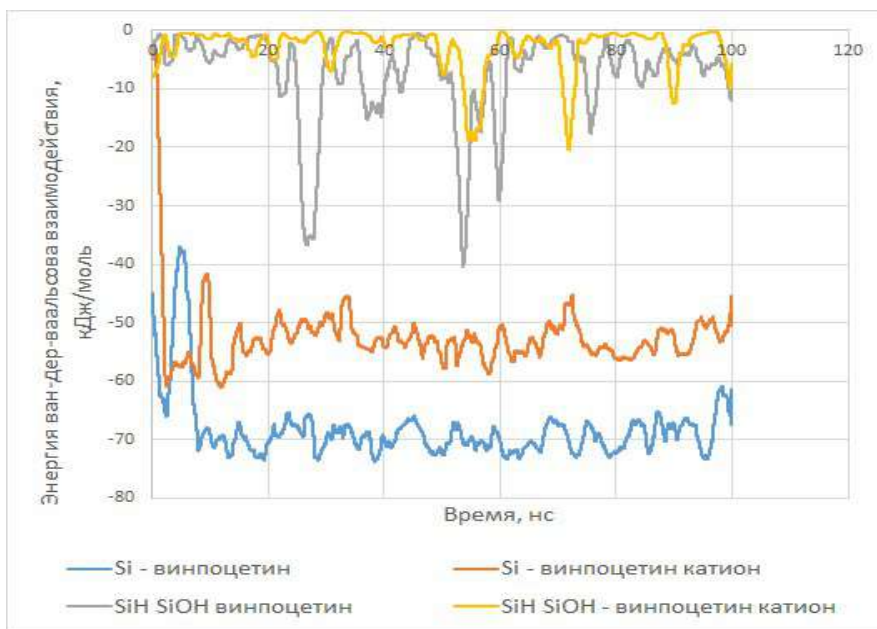


Рис. 5.4

Динамика энергии ван-дер-ваальсова взаимодействия между молекулой (ионом) винпоцетина и кремнием



Рис. 5.5

Динамика энергии ван-дер-ваальсова взаимодействия между молекулой (ионом) винпоцетина и оксидом кремния

С целью оценки энергии активации десорбции винпоцетина проводилось моделирование молекулярной динамики перехода молекулы винпоцетина с поверхности адсорбента в воду под действием постоянной силы $3 \text{ кДж}/(\text{моль} \cdot \text{нм})$, направленной перпендикулярно поверхности адсорбента. Для моделирования молекулярной динамики использовалась методика аналогичная предыдущей. На рисунке 5.6 представлены графики изменения энергии ван-дер-ваальсова взаимодействия винпоцетина с адсорбентом.

Полученные данные использовались для оценки энергии активации десорбции винпоцетина методом молекулярной механики. Энергия активации десорбции принималась равной глубине энергетического колодца.

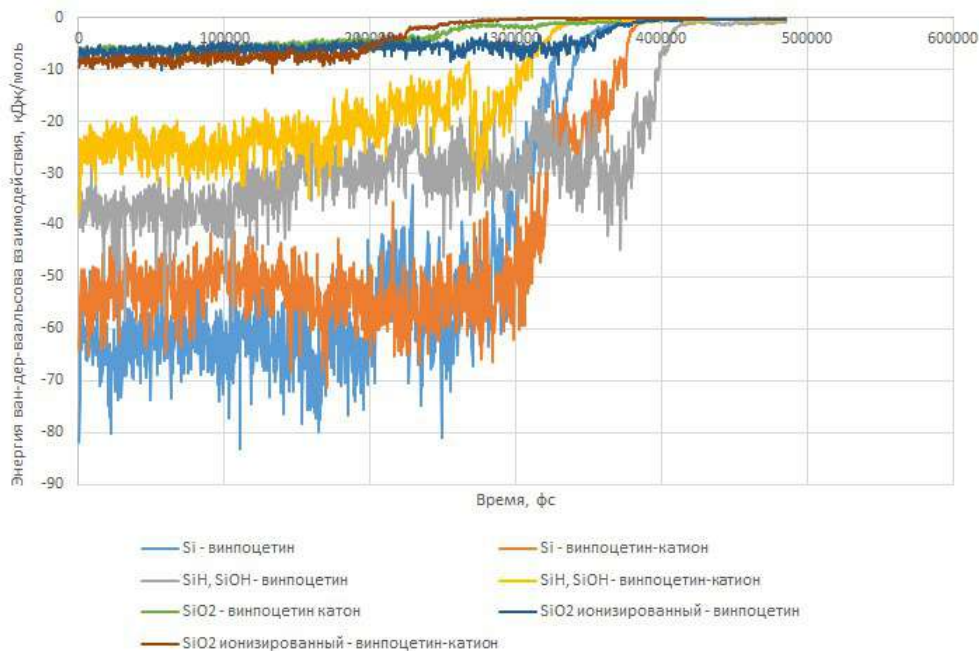


Рис. 5.6

Энергетический профиль десорбции винпоцетина с поверхности кремния и оксида кремния в воду

Для оценки минимума потенциальной энергии производился расчет среднего арифметического энергии ван-дер-ваальсова взаимодействия между винпоцетином и адсорбентом для первых 32 нс моделирования, также оценивалось стандартное отклонение. Полученные результаты представлены в таблице 5.5.

В соответствии с полученными результатами (табл. 5.5) десорбция винпоцетина в виде катиона происходит легче по сравнению с десорбцией основания, так как для катионной формы меньше энергия активации десорбции и меньше средняя длительность связывания с адсорбентом как для кремния, так и для оксида кремния.

Наиболее прочное связывание винпоцетина наблюдается с кремнием без заместителей на поверхности. Менее прочное связывание у винпоцетина

с кремнием, поверхность которого покрыта группами SiH и SiOH. Наименее прочное связывание наблюдается у винпоцетина с оксидом кремния.

Таблица 5.5

Результаты оценки кинетических характеристик адсорбции винпоцетина на кремнии и оксиде кремния методом молекулярной динамики

Система	Средняя длительность связывания винпоцетина с поверхностью, нс
SiH,SiOH — винпоцетин	5.75
SiH,SiOH — винпоцетин-катион	2.05
Si — винпоцетин	>100
Si — винпоцетин-катион	>100
SiO ₂ неионизированный — винпоцетин-катион	1.58
SiO ₂ ионизированный — винпоцетин	3.18
SiO ₂ ионизированный — винпоцетин-катион	2.57

Полученные результаты далее были использованы для оценки кинетических характеристик адсорбции винпоцетина на кремнии и оксиде кремния при различных значениях pH растворителя (воды).

Учитывая показатель константы диссоциации винпоцетина $pK_a = 7,1$ и используя уравнение Гендерсона — Хассельбаха, можно рассчитать относительное содержание винпоцетина-основания и винпоцетина катиона в растворе:

$$\alpha = \frac{10^{pH-pK_a}}{1 + 10^{pH-pK_a}}; \quad (5)$$

$$\beta = 1 - \alpha, \quad (6)$$

где α и β — относительное содержание винпоцетина-основания и винпоцетина-катиона в растворе соответственно.

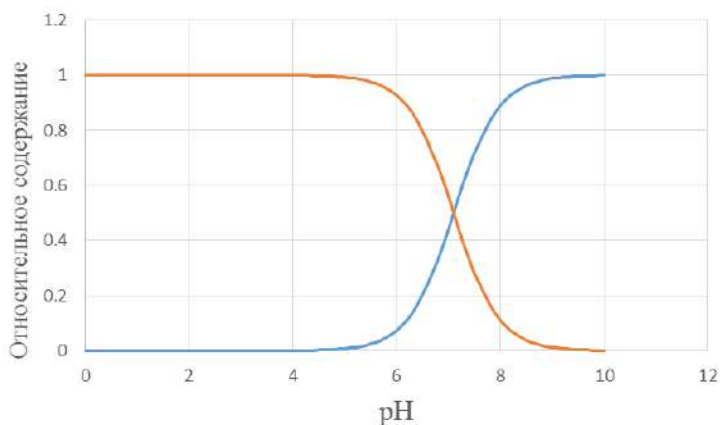


Рис. 5.7

Относительное содержание винпоцетина-основания и винпоцетина-катиона в растворе в соответствии с уравнением Гендерсона — Хассельбаха

Учитывая доли ионизированных и неионизированных молекул винпоцетина при различных pH и характеристики адсорбции, полученные методом молекулярной динамики, для обеих форм винпоцетина на различных адсорбентах были рассчитаны средняя длительность связывания и энергия активации для данных адсорбентов при различных pH. Для этого были рассчитаны взвешенные средние длительности связывания и энергии активации десорбции. В качестве весов были использованы относительные содержания винпоцетина и винпоцетина-катиона при различных pH (табл. 5.6).

Таблица 5.6

**Расчет кинетических характеристик адсорбции винпоцетина
для различных значений pH**

pH	Доля основания	Доля катиона	Длительность связывания винпоцетина с адсорбентом, нс		
			Кремний (Si)	Кремний (SiH, SiOH)	SiO ₂
2	0.00	1.00	> 100	2.05	1.58
6.8	0.33	0.67	> 100	3.28	2.78
7	0.44	0.56	> 100	3.69	2.84

Анализ зависимости длительности связывания и энергии активации десорбции винпоцетина при различных pH позволяет сделать вывод о более прочном связывании препарата с адсорбентом при pH 6.8 и pH 7 по сравнению с pH 2. Для всех рассматриваемых величин pH связывание винпоцетина с кремнием без заместителей на поверхности оказывается наиболее прочным, а точную длительность связывания адсорбата оценить в рамках проведенного моделирования не представляется возможным (винпоцетин остается связанным в течение всего периода моделирования — 100 нс). Менее прочное связывание при всех трех величинах pH наблюдается для кремния с заместителями на поверхности (группы SiH и SiOH). Наименее прочное связывание наблюдается для винпоцетина с оксидом кремния как в кислой среде (pH 2), так и при pH 6.8 и pH 7.

Таким образом, установлено, что десорбция винпоцетина с пористого кремния происходит менее эффективно, а адсорбционное равновесие устанавливается медленнее, по сравнению с десорбцией с оксида кремния как при pH 2, так и при pH 6.8 и pH 7. Десорбция винпоцетина в кислой среде (pH 2) с кремния и оксида кремния происходит более эффективно и с большей скоростью, по сравнению с pH 6.8 и pH 7. Характер десорбции винпоцетина с кремния и оксида кремния при pH 6.8 и pH 7 различается незначительно (в пределах погрешности результатов моделирования).

5.2. Квантово-химический расчет свободной энергии связывания молекулы винпоцетина с поверхностью частицы кремния и диоксида кремния из растворителей

Цель исследования: сравнительный анализ термодинамических характеристик связывания винпоцетина с поверхностью кремния и оксида кремния из водной среды.

Расчет энтальпии, энтропии и энергии Гиббса производился для процесса десорбции винпоцетина с поверхности адсорбента. Для этой цели предварительно рассчитывались энтальпии и энтропии начального и конечного состояний процесса. В качестве начальных состояний рассматривались конформации адсорбата на межфазной поверхности, а в качестве конечного состояния — винпоцетин в водном окружении и поверхность адсорбента в контакте с водой.

Для квантово-химического расчета термодинамических характеристик из систем, использовавшихся при моделировании молекулярной динамики, были выделены фрагменты начального и конечного состояний:

- 1) винпоцетин — адсорбент;
- 2) растворитель;
- 3) адсорбент;
- 4) винпоцетин — растворитель.

Для выделенных систем проводился колебательный анализ с использованием неограниченного метода Хартри — Фока в базисе STO-3G в программе Orca 4.0. В результате были получены термодинамические характеристики моделируемых фрагментов систем (энтальпия и энтропия). Результаты представлены в таблицах 5.7 и 5.8.

Таблица 5.7

**Результаты квантово-химического расчета
энтальпии десорбции винпоцетина**

Система	Энтальпия системы, кДж/моль				Энтальпия десорбции, кДж/моль
	Винпоцетин на поверхности адсорбента	Растворитель	Адсорбент без винпоцетина	Винпоцетин в растворе	
Si — винпоцетин	–10269.14	–3522.23	–9176.46	–4614.72	529.11
Si — винпоцетин ⁺	–10269.57	–3147.35	–9176.46	–4240.44	74.28
SiH, SiOH — винпоцетин	–14469.89	–3522.23	–13377.24	–4614.72	429.26
SiH, SiOH — винпоцетин ⁺ (1)*	–11909.16	–3147.35	–10815.97	–4240.44	286.55
SiH, SiOH — винпоцетин ⁺ (2)*	–10074.54	–3147.35	–8981.37	–4240.44	233.18
SiO ₂ (нейтр.) — винпоцетин ⁺ (1)*	–6133.77	–3147.35	–5040.57	–4240.44	301.13
SiO ₂ (нейтр.) — винпоцетин ⁺ (2)*	–6433.54	–3147.35	–5340.32	–4240.44	358.98

Примечание. * — в скобках указаны номера конформаций винпоцетина на поверхности адсорбента.

Из результатов квантово-химических расчетов энтальпии десорбции винпоцетина с поверхности кремния и оксида кремния можно сделать вывод о том, что высвобождение катиона винпоцетина с поверхности кремния и оксида кремния в воду энергетически более выгодно по сравнению с основанием винпоцетина.

Таблица 5.8

**Результаты квантово-химического расчета
энтропии десорбции винпоцетина**

Система	Энтропия системы, кДж/моль				Энтропия десорбции, кДж/моль
	Винпоцетин на поверхности адсорбента	Растворитель	Адсорбент без винпоцетина	Винпоцетин в растворителе	
Si — винпоцетин	0.1797	0.1704	0.1750	0.1769	0.001821
Si — винпоцетин ⁺	0.1789	0.1679	0.1750	0.1760	0.004103
SiH, SiOH — винпоцетин	0.1863	0.1704	0.1832	0.1769	0.003341
SiH, SiOH — винпоцетин ⁺ (1)*	0.1846	0.1679	0.1806	0.1760	0.004015
SiH, SiOH — винпоцетин ⁺ (2)*	0.1847	0.1679	0.1801	0.1760	0.003462
SiO ₂ (нейтр.) — винпоцетин ⁺ (1)*	0.1794	0.1679	0.1746	0.1760	0.003228
SiO ₂ (нейтр.) — винпоцетин ⁺ (2)*	0.1803	0.1679	0.1759	0.1760	0.003580

Примечание. * — в скобках указаны номера конформаций винпоцетина на поверхности адсорбента.

Положительная величина энтропии десорбции винпоцетина с поверхности кремния и оксида кремния в водную среду является фактором, способствующим высвобождению данного вещества. Результаты квантово-химического расчета энергии Гиббса десорбции винпоцетина с поверхности кремния и оксида кремния позволяют учесть влияние энтропии и температуры на энергию десорбции (табл. 5.9).

Полученные результаты свидетельствуют о более высоком родстве к адсорбенту винпоцетина в виде основания, по сравнению с катионом. Полученные результаты далее были использованы для оценки термодинамических характеристик адсорбции винпоцетина на кремнии и оксиде кремния при различных значениях pH растворителя (воды).

Учитывая доли ионизированных и неионизированных молекул винпоцетина при различных pH и термодинамические характеристики адсорбции, полученные для обеих форм винпоцетина на различных адсорбентах, были расчи-

таны термодинамические характеристики десорбции винпоцетина при различных рН. Для этого были рассчитаны взвешенные средние энтальпии, энтропии и энергии Гиббса десорбции. В качестве весов были использованы относительные содержания винпоцетина и винпоцетина-катиона при различных рН (табл. 5.10).

Таблица 5.9

**Результаты квантово-химического расчета
энергии Гиббса десорбции винпоцетина**

Система	Энергия Гиббса системы, кДж/моль				Энергия Гиббса десорбции, кДж/моль
	Винпоцетин на поверхности адсорбента	Растворитель	Адсорбент без винпоцетина	Винпоцетин в растворе	
Si — винпоцетин	–10324.84	–3575.05	–9230.70	–4669.55	528.54
Si — винпоцетин ⁺	–10325.04	–3199.41	–9230.70	–4294.99	73.01
SiH, SiOH — винпоцетин	–14527.66	–3575.05	–13434.03	–4669.55	428.22
SiH, SiOH — винпоцетин ⁺ (1)*	–11966.38	–3199.41	–10871.94	–4294.99	285.31
SiH, SiOH — винпоцетин ⁺ (2)*	–10131.79	–3199.41	–9037.19	–4294.99	232.11
SiO ₂ (нейтр.) — винпоцетин ⁺ (1)*	–6189.39	–3199.41	–5094.69	–4294.99	300.13
SiO ₂ (нейтр.) — винпоцетин ⁺ (2)*	–6489.45	–3199.41	–5394.84	–4294.99	357.87

Примечание. * — в скобках указаны номера конформаций винпоцетина на поверхности адсорбента.

Таблица 5.10

**Термодинамические характеристики десорбции винпоцетина
с поверхности кремния и оксида кремния для различных значений рН**

Адсорбент	рН	Доля основания	Доля катиона	ΔH , кДж/моль	ΔS , кДж/(моль*К)	ΔG , кДж/моль
Si	2.0	0.00	1.00	74.28	0.004103	73.01
Si	6.8	0.33	0.67	226.13	0.003341	225.09
Si	7.0	0.44	0.56	275.63	0.003091	274.67
Si с радикалами –Н и –ОН	2.0	0.00	1.00	259.87	0.003739	258.71
Si с радикалами –Н и –ОН	6.8	0.33	0.67	316.42	0.003606	315.30
Si с радикалами –Н и –ОН	7.0	0.44	0.56	334.86	0.003563	333.75
SiO ₂	2.0	0.00	1.00	330.05	0.003404	328.00
SiO ₂	6.8	0.33	0.67	349.10	0.003334	348.07
SiO ₂	7.0	0.44	0.56	364.28	0.003265	363.27

Расчеты термодинамических характеристик десорбции винпоцетина с поверхности кремния и оксида кремния с учетом зависимости ионизации винпо-

цетина при различных значениях водородного показателя позволяют сделать вывод о более высокой прочности связывания препарата с адсорбентами при значениях pH 6.8 и 7.0 по сравнению с pH 2.0. При этом полученные данные позволяют сделать вывод о более эффективной адсорбции винпоцетина на оксиде кремния при соответствующих значениях pH. Очевидно, это объясняется большим количеством доноров и акцепторов водородной связи на поверхности оксида кремния, а также способностью оксида кремния к ионизации и, как следствие, участием ионной адсорбцией.

Таким образом, установлено, что эффективность высвобождения винпоцетина из частиц пористого кремния и оксида кремния (SiO_2) связано с термодинамическими характеристиками процесса десорбции. Энергия Гиббса десорбции винпоцетина с поверхности незамещенного кремния и кремния с группами $-\text{H}$ и $-\text{OH}$ на поверхности позволяет сделать вывод о более прочном связывании винпоцетина при наличии гидроксильных групп на поверхности адсорбента. Вероятно, это объясняется образованием водородных связей адсорбата с адсорбентом.

5.3. Квантово-химический расчет энергии активации десорбции винпоцетина с поверхности частиц кремния и диоксида кремния в растворителе

Цель исследования: сравнительный анализ энергии активации десорбции винпоцетина с поверхности кремния и диоксида кремния.

С целью изучения энергетического профиля десорбции винпоцетина с поверхности кремния и оксида кремния для выделенных систем осуществлялось моделирование молекулярной динамики методом молекулярной механики в силовом поле Amber94 с использованием программы Биоэврика. При этом на молекулу винпоцетина воздействовала постоянная сила 3 кДж/(моль · нм), направленная перпендикулярно поверхности адсорбента в сторону растворителя. Моделирование проводилось с использованием термостата Берендсена с шагом 0.1 фс и временем релаксации термостата 10 фс в течение 600 пс.

В процессе моделирования оценивалась энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия молекулы винпоцетина с адсорбентом, величина которой использовалась в качестве критерия десорбции (рис. 5.8).

Из рисунка 5.8 видно, что с течением времени энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия молекулы винпоцетина с адсорбентом приближается к нулю, что соответствует десорбции и переходу в растворитель.

Далее из полученных при данном моделировании молекулярной динамики траекторий были выделены состояния системы с шагом 6400 фс. Для данных состояний было проведено квантово-химическое моделирование неограниченным методом Хартри — Фока (базисный набор STO-3G) в программе Orca 4.0. В результате были определены электронные энергии выделенных состояний. На рисунке 5.9 показаны изменения электронной энергии моделируемых систем относительно начального состояния.

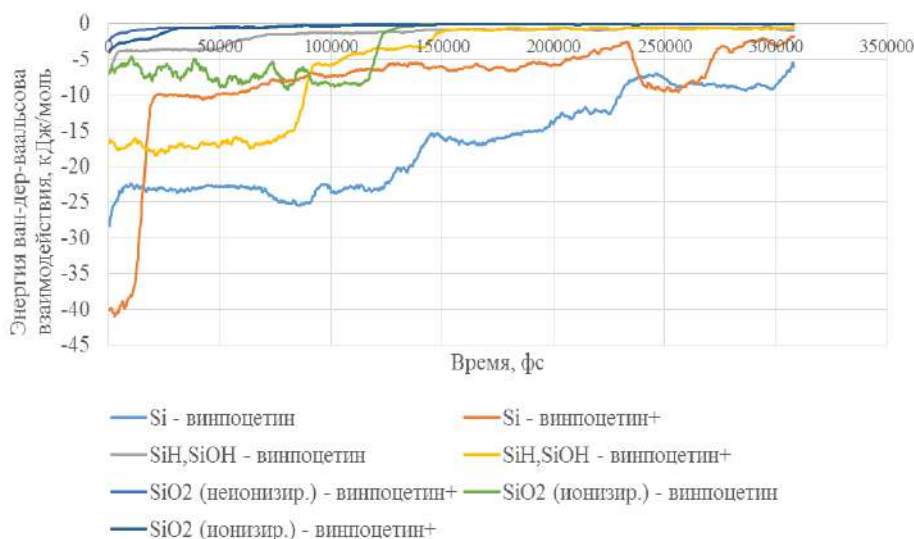


Рис. 5.8

Изменение энергии ван-дер-ваальсова взаимодействия молекулы винпоцетина с адсорбентом в процессе моделирования молекулярной динамики

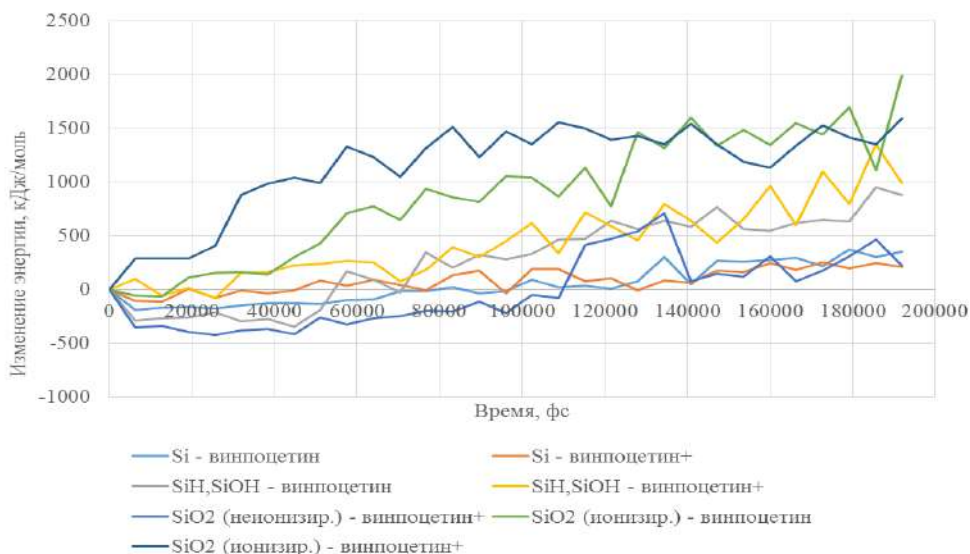


Рис. 5.9

Изменение электронной энергии систем «кремний — винпоцетин» и «оксид кремния — винпоцетин» в процессе моделирования молекулярной динамики

Для определения энергии активации определялась разница между средней энергией десорбированного состояния молекулы винпоцетина в воде и средней энергией в адсорбированном состоянии. В качестве критерия десорбированного состояния была использована энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия, стремящаяся к нулю при десорбции.

На рисунках 5.10–5.16 приведен энергетический профиль десорбции винпоцетина с поверхности кремния, а также трехмерные изображения состояний системы в различные моменты времени (*А* — начальное состояние, *Б* — десорбция, *В* — завершение десорбции).

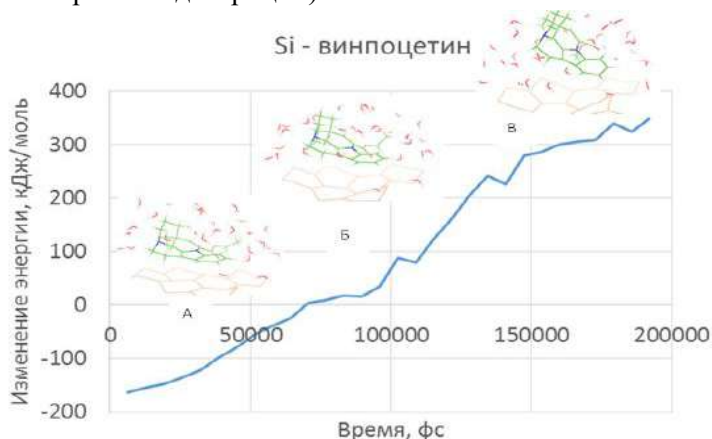


Рис. 5.10

Энергетический профиль десорбции винпоцетина с поверхности кремния (А — начальное состояние, Б — десорбция, В — завершение десорбции)

Молекула винпоцетина на поверхности кремния расположена плоско, и десорбция происходит в два этапа: отделение более полярной части молекулы, содержащей атомы азота, отделение фенильного радикала.

Из рисунка 5.11 видно, что десорбция винпоцетина-катиона так же, как и основания, происходит в два этапа — переход молекулы в положение перпендикулярное поверхности адсорбента и отделение гидрофобного фенильного радикала, имеющего большее сродство к адсорбенту. Эти две стадии отражаются в энергетическом профиле десорбции в виде двухступенчатого повышения энергии. Однако в отличие от винпоцетина-основания, десорбция винпоцетина-катиона с поверхности кремния происходит быстрее.

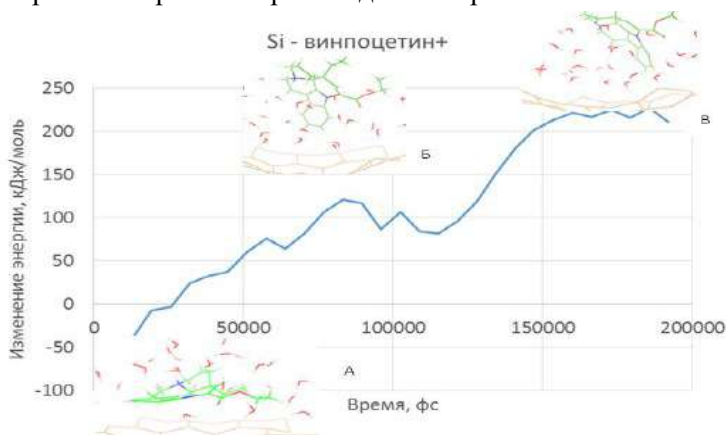


Рис. 5.11

Энергетический профиль десорбции винпоцетина-катиона с поверхности кремния (А — начальное состояние, Б — десорбция, В — завершение десорбции)

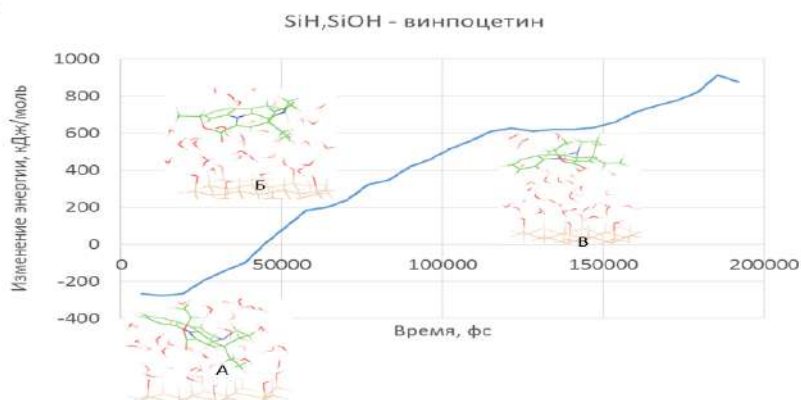


Рис. 5.12

Энергетический профиль десорбции винпоцетина с поверхности кремния (SiH, SiOH) (А — начальное состояние, Б — десорбция, В — завершение десорбции)

При десорбции винпоцетина с поверхности кремния с группами SiH и SiOH сначала происходит удаление гидрофобной фенильной группы винпоцетина от поверхности адсорбента, а затем отрыв гидрофильной части молекулы.

Десорбция винпоцетина-катиона с поверхности кремния, покрытого группами SiH и SiOH, происходит аналогично десорбции винпоцетина-основания с данной поверхности (рис. 5.13).

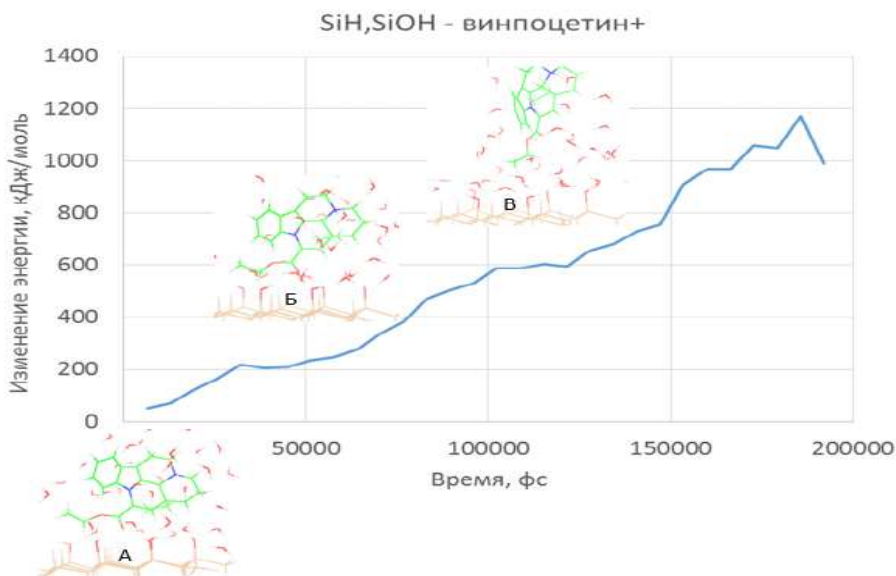


Рис. 5.13

Энергетический профиль десорбции винпоцетина-катиона с поверхности кремния (SiH, SiOH) (А — начальное состояние, Б — десорбция, В — завершение десорбции)

При десорбции винпоцетина с поверхности оксида кремния (SiO_2) происходит разрыв водородной связи между —OH группой поверхности оксида кремния и атомом азота винпоцетина (рис. 5.14).

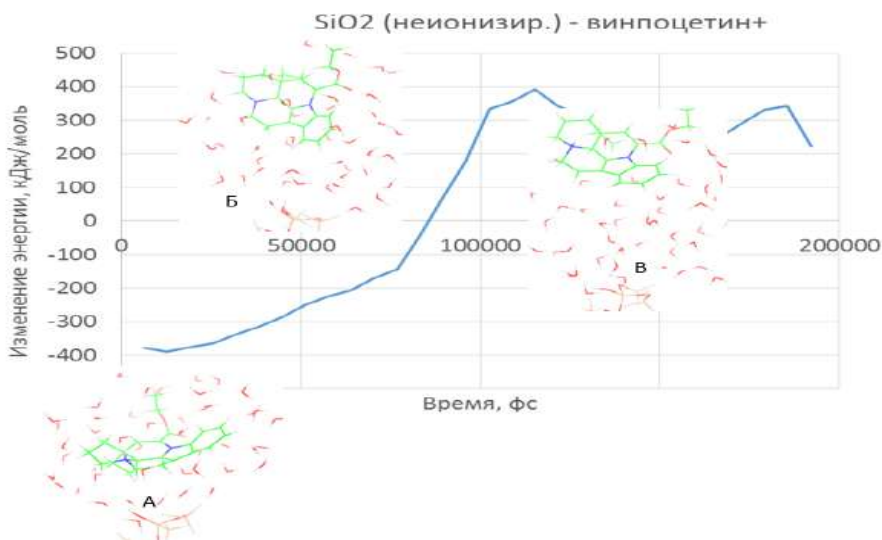


Рис. 5.14

Энергетический профиль десорбции винпоцетина-катиона с поверхности оксида кремния (SiO_2) с неионизированной поверхностью (А — начальное состояние, Б — десорбция, В — завершение десорбции)

Так же, как и при десорбции винпоцетина с неионизированной поверхности оксида кремния, при десорбции винпоцетина-основания с ионизированной поверхности SiO_2 происходит разрыв водородной связи между гидроксильной группой адсорбента и атомом азота винпоцетина (рис. 5.15).

Так же, как и при десорбции винпоцетина с неионизированной поверхности оксида кремния, при десорбции винпоцетина-катиона с ионизированной поверхности SiO_2 происходит разрыв водородной связи между гидроксильной группой адсорбента и атомом азота винпоцетина (рис. 5.16).

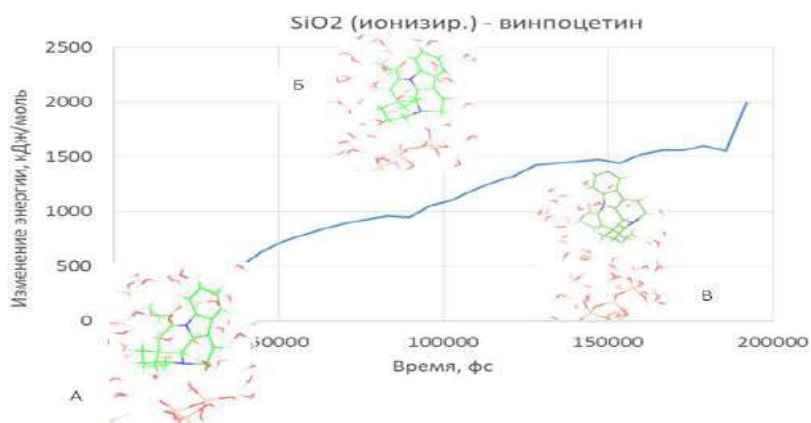


Рис. 5.15

Энергетический профиль десорбции винпоцетина-основания с поверхности оксида кремния (SiO_2) с ионизированной поверхностью (А — начальное состояние, Б — десорбция, В — завершение десорбции)

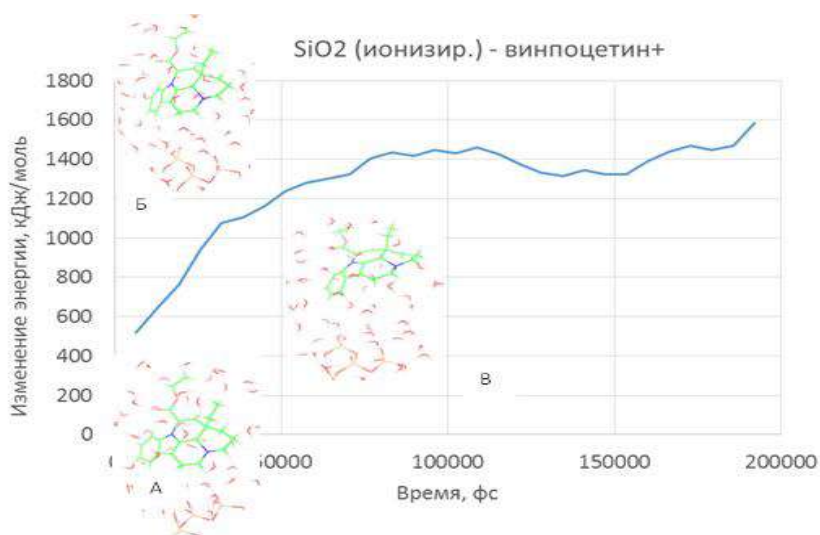


Рис. 5.16

Энергетический профиль десорбции винпоцетина-катиона с поверхности оксида кремния (SiO_2) с ионизированной поверхностью (А — начальное состояние, Б — десорбция, В — завершение десорбции)

Десорбция винпоцетина-катиона с поверхности ионизированного оксида кремния осложняется электростатическим притяжением отрицательно заряженной ионизированной гидроксильной группой оксида кремния и положительно заряженным катионом винпоцетина.

С целью определения энергий активации перехода винпоцетина с поверхности адсорбента в водную среду были определены разности между электронными энергиями систем после перехода в воду и в начальном (адсорбированном) состоянии (табл. 5.11).

Таблица 5.11

Энергия активации перехода винпоцетина в воду с поверхности адсорбента по результатам квантово-химических расчетов методом Хартри — Фока

Система	E^* , кДж/моль
Si — винпоцетин	347.30 ± 132.98
Si — винпоцетин ⁺	110.66 ± 74.01
SiH, SiOH — винпоцетин	317.78 ± 219.21
SiH, SiOH — винпоцетин ⁺	481.53 ± 187.50
SiO_2 (неионизир.) — винпоцетин ⁺	144.10 ± 173.68
SiO_2 (ионизир.) — винпоцетин	1218.33 ± 305.41
SiO_2 (ионизир.) — винпоцетин ⁺	964.66 ± 334.39

Из таблицы 5.11 видно, что наибольшая энергия активации десорбции винпоцетина наблюдается для ионизированного оксида кремния. Энергия активации десорбции винпоцетина-катиона в водную среду преимущественно меньше по сравнению с энергией активации десорбции винпоцетина-основания.

Полученные результаты далее были использованы для оценки энергии активации десорбции винпоцетина с поверхности кремния и оксида кремния при различных значениях pH растворителя (воды).

Учитывая доли ионизированных и неионизированных молекул винпоцетина при различных pH и энергии активации десорбции, полученные для обеих форм винпоцетина, для различных адсорбентов были рассчитаны энергии активации десорбции винпоцетина при различных pH. Для этого были рассчитаны взвешенные средние энергии активации десорбции винпоцетина в соответствии с относительным содержанием основания и катиона винпоцетина в зависимости от pH (табл. 5.12).

Таблица 5.12

Энергия активации перехода винпоцетина в воду с поверхности адсорбента по результатам квантово-химических расчетов методом Хартри — Фока для различных pH

Адсорбент	pH	Доля основания	Доля катиона	E^* , кДж/моль
Si	2	0.00	1.00	110.66 ± 74.01
Si	6.8	0.33	0.67	327.64 ± 66.35
Si	7	0.44	0.56	422.11 ± 71.88
Si с радикалами –H и –OH	2	0.00	1.00	481.53 ± 187.50
Si с радикалами –H и –OH	6.8	0.33	0.67	426.86 ± 144.76
Si с радикалами –H и –OH	7	0.44	0.56	409.04 ± 142.61
SiO ₂	2	0.00	1.00	144.10 ± 173.68
SiO ₂	6.8	0.33	0.67	1049.35 ± 244.98
SiO ₂	7	0.44	0.56	1076.96 ± 230.24

Для оценки достоверности различия полученных энергий активации были рассчитаны величины критерия Стьюдента (табл. 5.13).

По результатам оценки критерия Стьюдента можно сделать вывод о том, что рассчитанная энергия активации десорбции винпоцетина с поверхности оксида кремния при pH 6,8 и 7 статистически значимо ($p < 0,05$) выше по сравнению с другими адсорбентами и с энергией активации при десорбции с оксида кремния при pH = 2. Энергия активации десорбции винпоцетина с поверхности кремния с поверхностью SiH и SiOH в зависимости от pH статистически значимо не отличается. Энергия активации с поверхности кремния без заместителей с высокой достоверностью меньше при pH 2 по сравнению с pH 6,8 и 7 ($p < 0,01$).

Таким образом, установлено, что молекулярный механизм десорбции винпоцетина отличается в зависимости от адсорбента и состояния ионизации, которое в свою очередь зависит от величины pH. При десорбции с гидрофобной поверхности кремния без заместителей определяющую роль в процессе десорбции играют неполярные взаимодействия между адсорбентом и винпоцетином.

Статистическая оценка достоверности различия энергии активации десорбции винпоцетина для различных адсорбентов при различных pH

	Адсор- бент	Si	Si	Si	Si с рад. –Н и –ОН	Si с рад. –Н и –ОН	Si с рад. –Н и –ОН	SiO ₂	SiO ₂
Адсорбент	pH	2	6.8	7	2	6.8	7	2	6.8
Si	2								
Si	6.8	2.183*							
Si	7	3.019**	0.966						
Si с радика- лами –Н и –ОН	2	1.840	0.774	0.296					
Si с радика- лами –Н и –ОН	6.8	1.945	0.623	0.029	0.231				
Si с радика- лами –Н и –ОН	7	1.857	0.518	0.082	0.308	0.088			
SiO ₂	2	0.177	0.987	1.479	1.320	1.251	1.179		
SiO ₂	6.8	3.668**	2.844**	2.457*	1.841	2.188*	2.259*	3.015**	
SiO ₂	7	3.996***	3.127**	2.715*	2.005	2.390*	2.466*	3.235**	0.082

Примечания. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

При десорбции с поверхности кремния с заместителями –Н и –ОН важную роль в связывании и механизме десорбции играют как неполярные взаимодействия, так и образование водородных связей.

При десорбции винпоцетина с поверхности оксида кремния решающую роль играют водородные связи между гидроксильными группами адсорбента и атомами азота винпоцетина. При значениях pH близких к 7 частичная ионизация гидроксильных групп оксида кремния становится причиной повышения прочности связывания катиона винпоцетина с поверхностью оксида кремния.

На основе квантово-химической оценки энергии активации можно сделать вывод о более прочном связывании винпоцетина с оксидом кремния в водной среде при pH 6,8 и 7 по сравнению с кремнием.

При pH 2 энергии активации десорбции винпоцетина с поверхности кремния и оксида кремния статистически неразличимы и имеют статистически значимо значительно меньшие значения по сравнению с энергиями активации при pH 6,8 и 7.

Выводы по главе 5

Десорбция винпоцетина с пористого кремния происходит менее эффективно, а адсорбционное равновесие устанавливается медленнее, по сравнению с десорбцией с оксида кремния как при pH 2, так и при pH 6,8 и pH 7.

Десорбция винпоцетина в кислой среде (pH 2) с кремния и оксида кремния происходит более эффективно и с большей скоростью, по сравнению с pH 6,8 и pH 7.

Характер десорбции винпоцетина с кремния и оксида кремния при рН 6.8 и рН 7 различается незначительно (в пределах погрешности результатов моделирования).

Энергия активации десорбции винпоцетина с поверхности кремния без заместителей выше, по сравнению с энергией активации с поверхности, на которой кремний связан с радикалами $-H$ и $-OH$, что говорит о более высокой эффективности высвобождения винпоцетина с кремния, имеющего гидроксильные группы на поверхности.

Эффективность высвобождения винпоцетина из частиц пористого кремния и оксида кремния (SiO_2) связана с термодинамическими характеристиками процесса десорбции.

Энергия Гиббса десорбции винпоцетина с поверхности незамещенного кремния и кремния с группами $-H$ и $-OH$ на поверхности позволяет сделать вывод о более прочном связывании винпоцетина при наличии гидроксильных групп на поверхности адсорбента. Вероятно, это объясняется образованием водородных связей адсорбата с адсорбентом.

Энергия Гиббса десорбции винпоцетина с поверхности оксида кремния имеет большие значения по сравнению с десорбцией с поверхности кремния при соответствующих значениях рН. Вероятно, это объясняется способностью поверхности оксида кремния к ионизации при рН 6.8 и 7.0, а также большим количеством гидроксильных групп на поверхности данного адсорбента.

Полученные данные позволяют сделать вывод о более прочном связывании винпоцетина с поверхностью оксида кремния по сравнению с поверхностью кремния.

Так же на основе проведенных расчетов можно сделать заключение об уменьшении прочности связывания винпоцетина с поверхностью кремния и оксида кремния при уменьшении величины водородного показателя.

ГЛАВА 6

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИЗУЧЕНИЯ ТВЕРДЫХ ДИСПЕРСИЙ ВИНПОЦЕТИНА ДЛЯ СОЗДАНИЯ КАПСУЛИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Растворимость является одним из важных параметров для создания желаемой концентрации лекарственных веществ в системном кровотоке для достижения требуемого фармакологического эффекта. Несмотря на то что пероральный путь введения является более удобным и наиболее используемым, он может быть неэффективным по ряду причин. Результатом ограниченного всасывания может стать низкая биоэквивалентность при данном способе приема. Всасывание из желудочно-кишечного тракта может быть ограничено по следующим причинам: из-за плохой растворимости в воде и/или мембранной проницаемости молекул лекарственных веществ.

В настоящее время принята система биофармацевтической классификации лекарственных веществ для прогнозирования биодоступности при пероральном приеме. Она включает четыре класса. Особого внимания заслуживают II и IV классы лекарственных веществ. Так, второй класс характеризуется низкой растворимостью и высокой проницаемостью. Для четвертого же класса характерны низкая проницаемость, низкая растворимость. В связи с этим для лекарственных веществ II и IV классов в технологическом аспекте является необходимым повышение их растворимости.

Для исследований был выбран винпоцетин, представитель IV класса. Препараты на его основе являются наиболее изученными и широко используемыми в ангионеврологии и традиционно входят в схему лечения пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга.

Для повышения биодоступности винпоцетина целесообразно его введение в твердые носители, что является одним из перспективных направлений оптимизации биофармацевтических свойств лекарственных веществ. Также к преимуществам ТД относят уменьшение токсичности и нежелательных побочных реакций на организм.

В качестве полимеров-носителей при производстве ТД широко используют поливинилпирролидон (ПВП), β -циклодекстрин, полиэтиленгликоли (ПЭГ) различной молекулярной массы.

В данной главе будет рассмотрено применение компьютерного моделирования при разработке состава твердых дисперсий с винпоцетином.

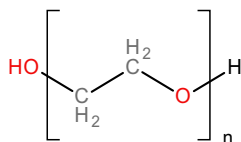
6.1. Теоретическое изучение процесса высвобождения винпоцетина из полиэтиленгликоля-1500 в воду

Цель исследования: Определить оптимальное соотношение винпоцетина и ПЭГ-1500 в лекарственной форме (1:2 или 1:5) по результатам моделирования молекулярной динамики высвобождения действующего вещества в водную среду.

Для моделирования высвобождения винпоцетина из сплава с ПЭГ был использован метод крупнозернистой молекулярной динамики в силовом поле Martini 2.2 с использованием программы Gromacs 2018. Метод крупнозернистой молекулярной динамики заключается в том, что группы атомов (2–6 атомов) в молекуле представлены частицами различных типов. Так же одной частицей может быть представлена группа молекул.

Моделирование процесса сплавления винпоцетина с ПЭГ-1500

Сборка моделируемых систем — сплавов винпоцетина с ПЭГ-1500 — производилась с использованием программы Gromacs 2018. В состав моделируемой системы были включены молекулы полиэтиленгликоля (рис. 6.1) длиной 34 мономера с молярной массой 1,498 кДа (ПЭГ-1500), а также молекулы винпоцетина-основания либо его катионы и ионы Cl[−] (рис. 2.1).



SNa-SP2-...-SP2-SNa

SNa — концевая группа OH;

SP2 — мономер ПЭГ.

Рис. 6.1

Структура молекулы ПЭГ и ее представление в силовом поле Martini 2.2

Для моделирования диффузии винпоцетина методом крупнозернистой молекулярной динамики была построена модель молекулы винпоцетина в программе NupurChem и произведена оптимизация геометрии молекулы методом mm+. Далее молекула винпоцетина была условно разделена на фрагменты, соответствующие циклам и функциональным группам. Для каждого фрагмента был использован соответствующий тип атома силового поля Martini 2.2.

Составы моделируемых систем приведены в таблице 6.1.

Таблица 6.1

Количества молекул-компонентов моделируемых сплавов

Вещество	Винпоцетин — ПЭГ-1500 1:2	Винпоцетин — ПЭГ-1500 1:5	Винпоцетин-катион — ПЭГ-1500 1:2	Винпоцетин-катион — ПЭГ-1500 1:5
Винпоцетин	121	48	—	—
Винпоцетин-катион	—	—	121	48
Ион Cl [−]	—	—	121	48
ПЭГ-1500	56	56	56	56

В процессе моделирования были использованы периодические граничные условия по всем осям координат. Предварительно проводилась оптимизация геометрии системы градиентным методом. Далее производилось моделирование молекулярной динамики с использованием термостатирования (термостат Берендсена, 400 K) и баростатирования (баростат Берендсена, 1 атм) с шагом 2,5 фс в течение 50 нс.

В процессе моделирования молекулярной динамики сплавов наблюдалось хаотичное распределение молекул винпоцетина в среде полиэтиленгликоля (рис. 6.2).

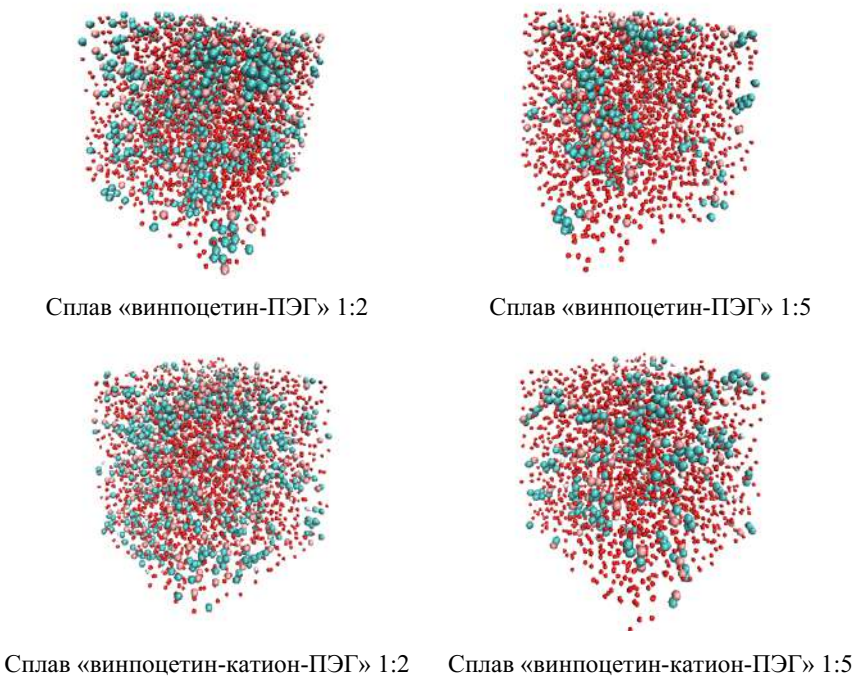


Рис. 6.2
*Пространственные структуры сплава винпоцетина с ПЭГ-1500
при различном соотношении компонентов (1:2 и 1:5)*

В процессе моделирования молекулярной динамики сплавления винпоцетина с ПЭГ-1500 при постоянных давлении и температуре объем систем менялся до наступления термодинамического равновесия. В результате были получены системы кубической формы, отличающиеся объемом и длиной ребра куба (табл. 6.2).

Таблица 6.2

Геометрические параметры моделируемых систем — сплавов винпоцетна с ПЭГ-1500 — по результатам термодинамического уравнивошивания

Система	Длина ребра куба, нм
Сплав «винпоцетин — ПЭГ-1500» 1:2	5,84
Сплав «винпоцетин — ПЭГ-1500» 1:5	5,42
Сплав «винпоцетин-катион — ПЭГ-1500» 1:2	6,12
Сплав «винпоцетин-катион — ПЭГ-1500» 1:5	5,56

Моделирование высвобождения винпоцетина из сплава с ПЭГ-1500 в водную среду

Далее в соответствии с планируемой методикой получения лекарственной формы была собрана модель системы, состоящая из двух фаз:

- 1) сплав соответствующего состава;
- 2) вода.

Молекулярный состав моделируемых систем приведен в таблице 6.3.

В процессе моделирования были использованы периодические граничные условия по всем осям координат. Предварительно проводилась оптимизация геометрии системы градиентным методом. Далее производилось термодинамическое уравнивание и моделирование молекулярной динамики при с использованием термостатирования (термостат Берендсена, 310 К) и баростатирования (изотропный баростат Берендсена, 1 атм) с шагом моделирования 2,5 фс в течение 200 нс.

Таблица 6.3

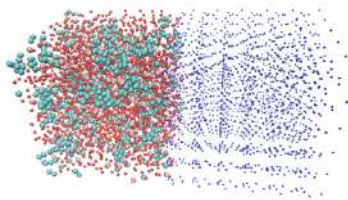
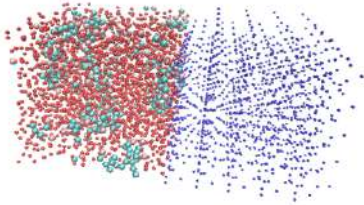
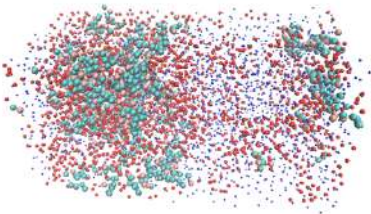
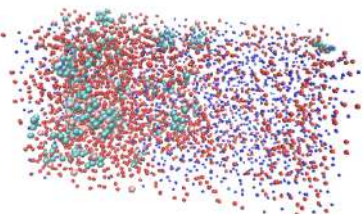
Количества молекул компонентов моделируемых систем при изучении высвобождения винпоцетина в водную среду из сплава с ПЭГ-1500

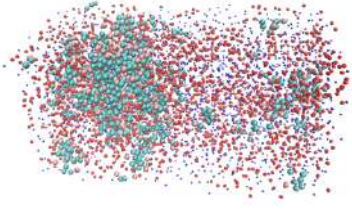
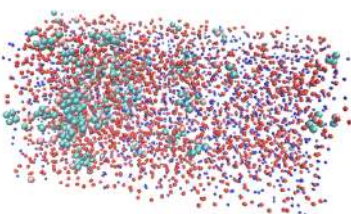
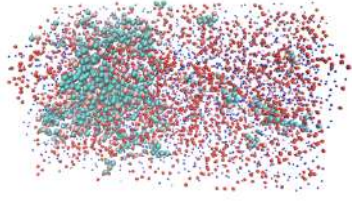
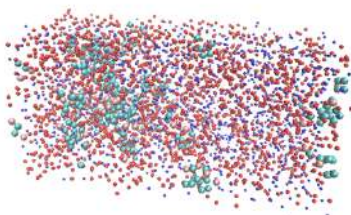
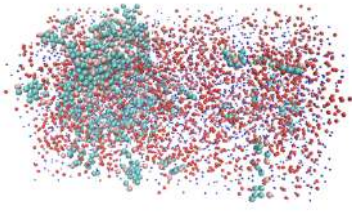
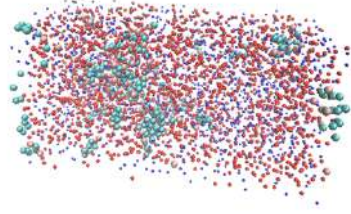
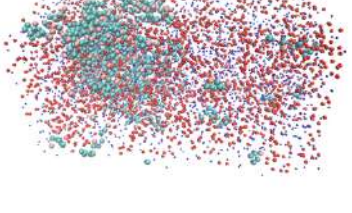
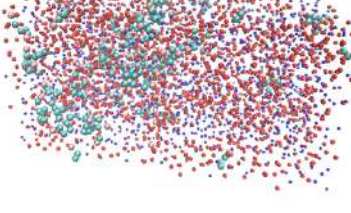
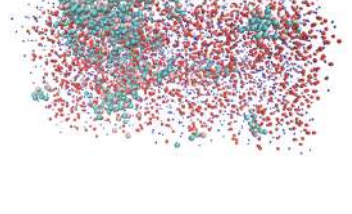
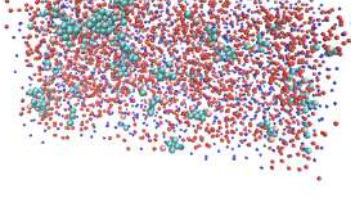
Вещество	Винпоцетин — ПЭГ-1500 1:2	Винпоцетин — ПЭГ-1500 1:5	Винпоцетин-катион — ПЭГ-1500 1:2	Винпоцетин-катион — ПЭГ-1500 1:5
Винпоцетин	121	48	—	—
Винпоцетин-катион	—	—	121	48
Ион Cl ⁻	—	—	121	48
ПЭГ-1500	56	56	56	56
Вода	7220	4680	7344	6344

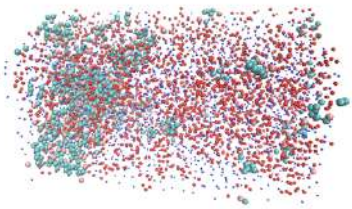
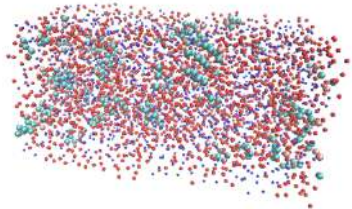
В процессе моделирования наблюдалась диффузия ПЭГ-1500 в воду (табл. 6.4, 6.5).

Таблица 6.4

Моделирование молекулярной динамики высвобождения винпоцетина из сплава «винпоцетин — ПЭГ-1500» в воду при pH 6,8

Время, нс	Сплав «винпоцетин — ПЭГ-1500» 1:2	Сплав «винпоцетин — ПЭГ-1500» 1:5
0		
10		

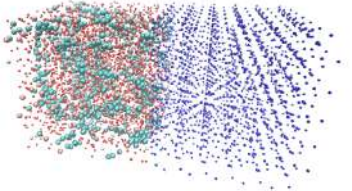
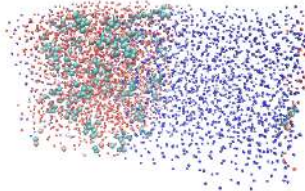
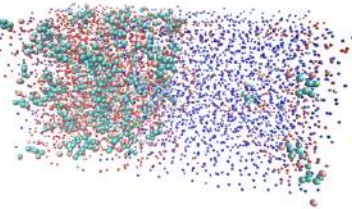
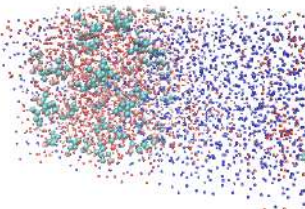
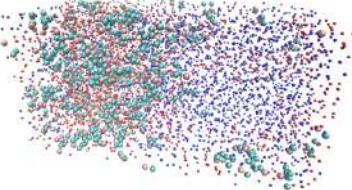
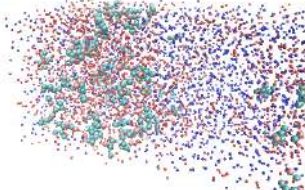
Время, нс	Сплав «винпоцетин — ПЭГ-1500» 1:2	Сплав «винпоцетин — ПЭГ-1500» 1:5
20		
30		
40		
50		
100		

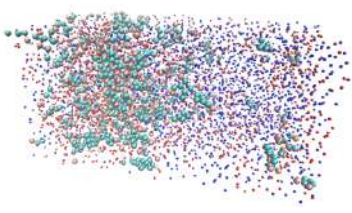
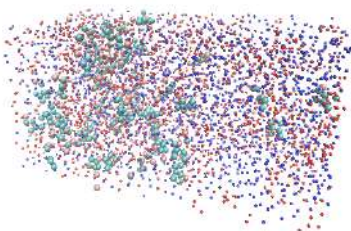
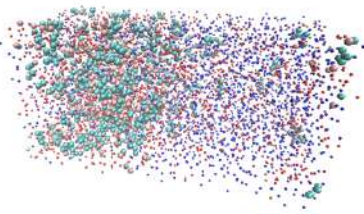
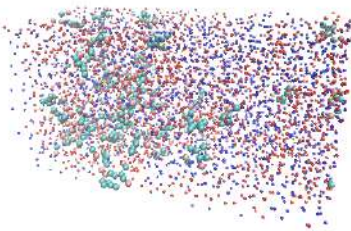
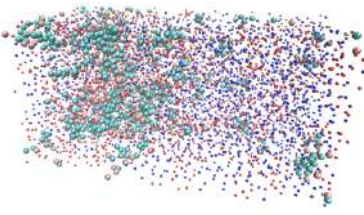
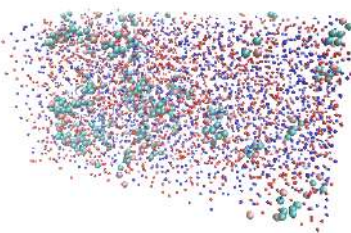
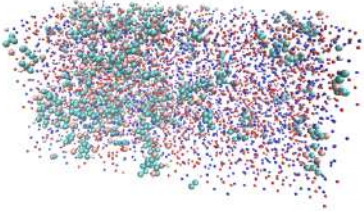
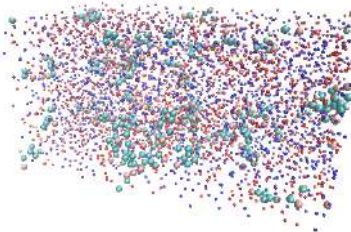
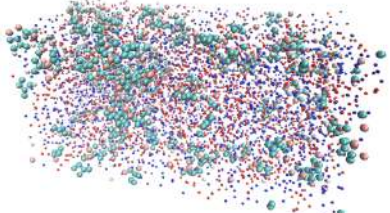
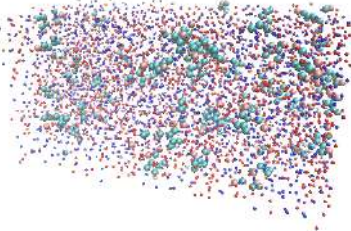
Время, нс	Сплав «винпоцетин — ПЭГ-1500» 1:2	Сплав «винпоцетин — ПЭГ-1500» 1:5
200		

В течение первых 100 нс ПЭГ-1500 равномерно распределялся в пределах границ моделируемой системы. При этом молекулы винпоцетина, будучи связанными с молекулами ПЭГ-1500, так же распределялись в водной среде. При соотношении винпоцетина с ПЭГ-1500 1:5 в течение всего времени моделирования (200 нс) часть молекул винпоцетина оставалась в форме конгломерата.

Таблица 6.5

**Моделирование молекулярной динамики высвобождения винпоцетина
из сплава «винпоцетин-катион — ПЭГ-1500» в воду при pH 2,0**

Время, нс	Сплав «винпоцетин — ПЭГ-1500» 1:2	Сплав «винпоцетин — ПЭГ-1500» 1:5
0		
10		
20		

Время, нс	Сплав «винпоцетин — ПЭГ-1500» 1:2	Сплав «винпоцетин — ПЭГ-1500» 1:5
30		
40		
50		
100		
200		

При моделировании высвобождения винпоцетина в виде катиона (pH 2,0) при обоих соотношениях (1:2 и 1:5) винпоцетин равномерно распределяется по всему объему системы и не образует крупных конгломератов.

С целью анализа связывания винпоцетина с водой был произведен расчет средней ван-дер-ваальсовой энергии взаимодействия между молекулой винпоцетина и водой (рис. 6.3).

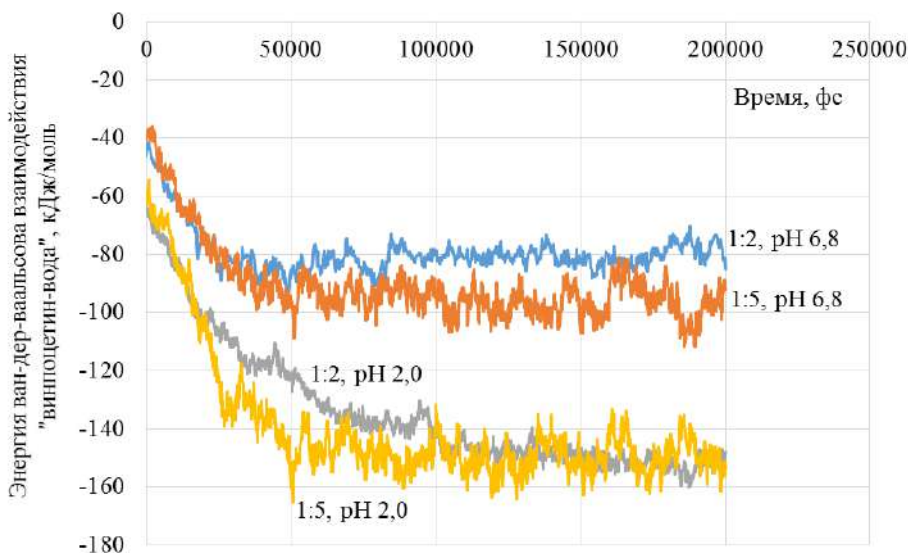


Рис. 6.3

Динамика энергии ван-дер-ваальсова взаимодействия винпоцетина с водой

По результатам анализа межмолекулярного взаимодействия можно сделать вывод о наступлении равновесных концентраций после 150 нс моделирования. По результатам моделирования в интервале времени 150–200 нс были определены средние значения энергий ван-дер-ваальсова взаимодействия между винпоцетином и водой в кДж/моль в пересчете на одну молекулу винпоцетина (табл. 6.6).

Таблица 6.6

Средние значения энергий ван-дер-ваальсова взаимодействия между винпоцетином и водой

Система	Средняя энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия между винпоцетином и водой, кДж/моль
Сплав «винпоцетин — ПЭГ-1500» 1:2 (pH 6,8)	$-80,15 \pm 3,64$
Сплав «винпоцетин — ПЭГ-1500» 1:5 (pH 6,8)	$-95,99 \pm 6,57$
Сплав «винпоцетин-катион — ПЭГ-1500» 1:2 (pH 2,0)	$-151,86 \pm 2,56$
Сплав «винпоцетин-катион — ПЭГ-1500» 1:5 (pH 2,0)	$-149,16 \pm 5,95$

Результаты, полученные в процессе анализа межмолекулярного взаимодействия (табл. 6.6), статистически значимо различаются ($p < 0,01$) и позволяют сделать выводы об эффективности сольватации винпоцетина.

При pH 6,8 средняя энергия взаимодействия молекулы винпоцетина с водой меньше при соотношении винпоцетина и ПЭГ-1500 1:5 по сравнению с соотношением 1:2, что говорит о более эффективной сольватации при меньшей доле винпоцетина в системе. Из результатов моделирования видно, что это связано с тем, что часть молекул винпоцетина объединяется в конгломерат при соотношении 1:2 с ПЭГ-1500.

При pH 2,0 средние энергии взаимодействия молекулы винпоцетина с водой значительно меньше по сравнению с pH 6,8. Это соответствует лучшей растворимости винпоцетина в кислой среде.

6.2. Моделирование процесса высвобождения винпоцетина из сплава с полиэтиленгликолем-4000

Цель исследования: определить оптимальное соотношение винпоцетина и ПЭГ-4000 в лекарственной форме (1:2 или 1:5) по результатам моделирования молекулярной динамики высвобождения действующего вещества в водную среду.

Для моделирования высвобождения винпоцетина из сплавов с полимерами был использован метод крупнозернистой молекулярной динамики в силовом поле Martini 2.2 с использованием программы Gromacs 2019, а также силовое поле GROMOS 54a7.

В качестве основы для изучения высвобождения винпоцетина были построены модели сплавов данного вещества с полимером ПЭГ-4000. Подготовка моделей сплавов производилась путем моделирования молекулярной динамики смесей винпоцетина с основами. В процессе моделирования были использованы периодические граничные условия по всем осям координат. Предварительно проводилась оптимизация геометрии систем градиентным методом. Далее производилось моделирование молекулярной динамики с использованием термостатирования (термостат Берендсена, 400 K) и баростатирования (баростат Берендсена, 1 атм) с шагом 2,5 фс в течение 50 нс.

Для моделирования высвобождения винпоцетина из лекарственной формы были собраны модели систем, состоящих из двух фаз:

- 1) сплав винпоцетина с ПЭГ-4000;
- 2) вода.

Методика моделирования молекулярной динамики представлена в п. 6.1. Молекулярные составы моделируемых систем приведены в таблице 6.7.

В процессе моделирования наблюдалась диффузия ПЭГ-4000 в воду (табл. 6.8).

При соотношении винпоцетина и ПЭГ-4000 1:2 часть молекул винпоцетина теряет связь с полимером и объединяется в кластеры.

На графике (рис. 6.4) видно, что энергии ван-дер-ваальсова взаимодействия винпоцетина с полимером и с растворителем стабилизируются после 40 нс моделирования.

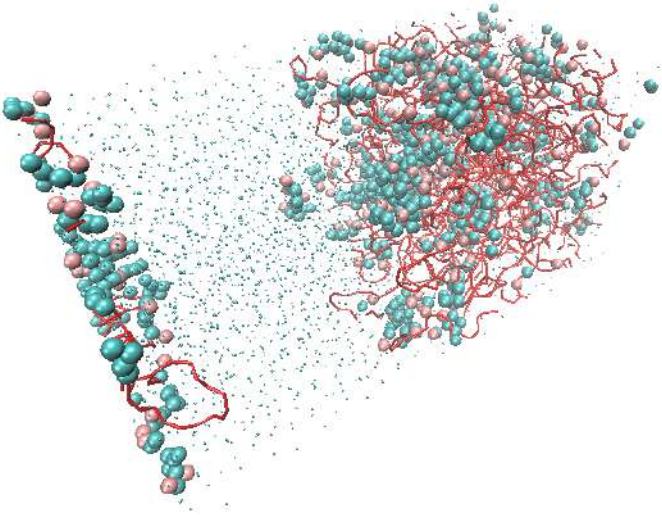
Таблица 6.7

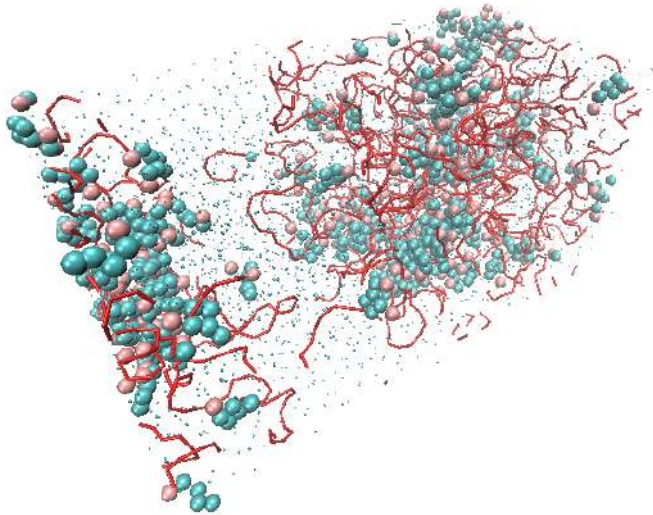
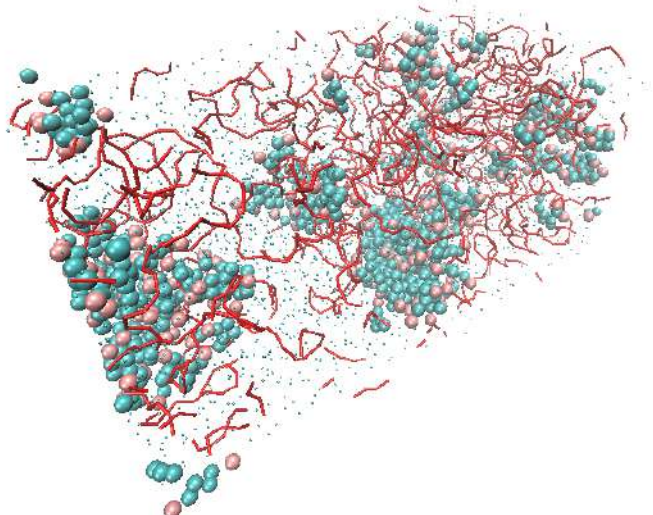
Количества молекул компонентов моделируемых систем при изучении высвобождения винпоцетина в водную среду из сплава с ПЭГ-4000

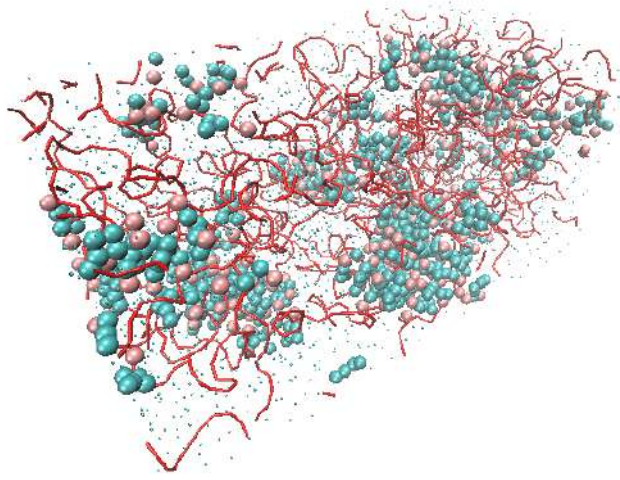
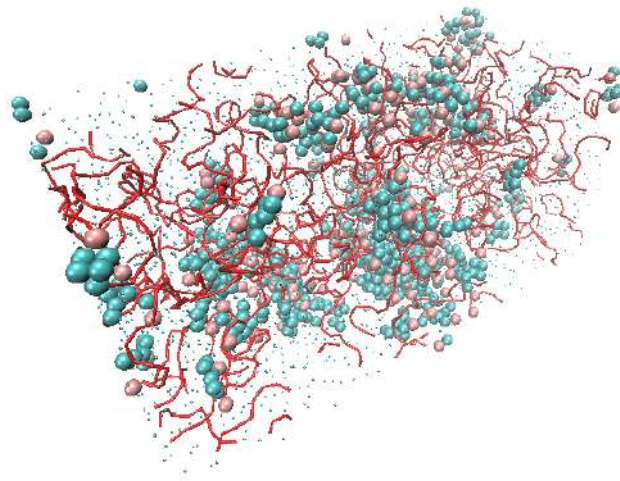
Вещество	Винпоцетин — ПЭГ-4000 1:2	Винпоцетин — ПЭГ-4000 1:5	Винпоцетин-катион — ПЭГ-4000 1:2	Винпоцетин-катион — ПЭГ-4000 1:5
Винпоцетин	119	48	—	—
Винпоцетин-катион	—	—	119	48
Ион Cl ⁻	—	—	119	48
ПЭГ-4000	21	21	21	21
Вода	10968	7228	11860	9484

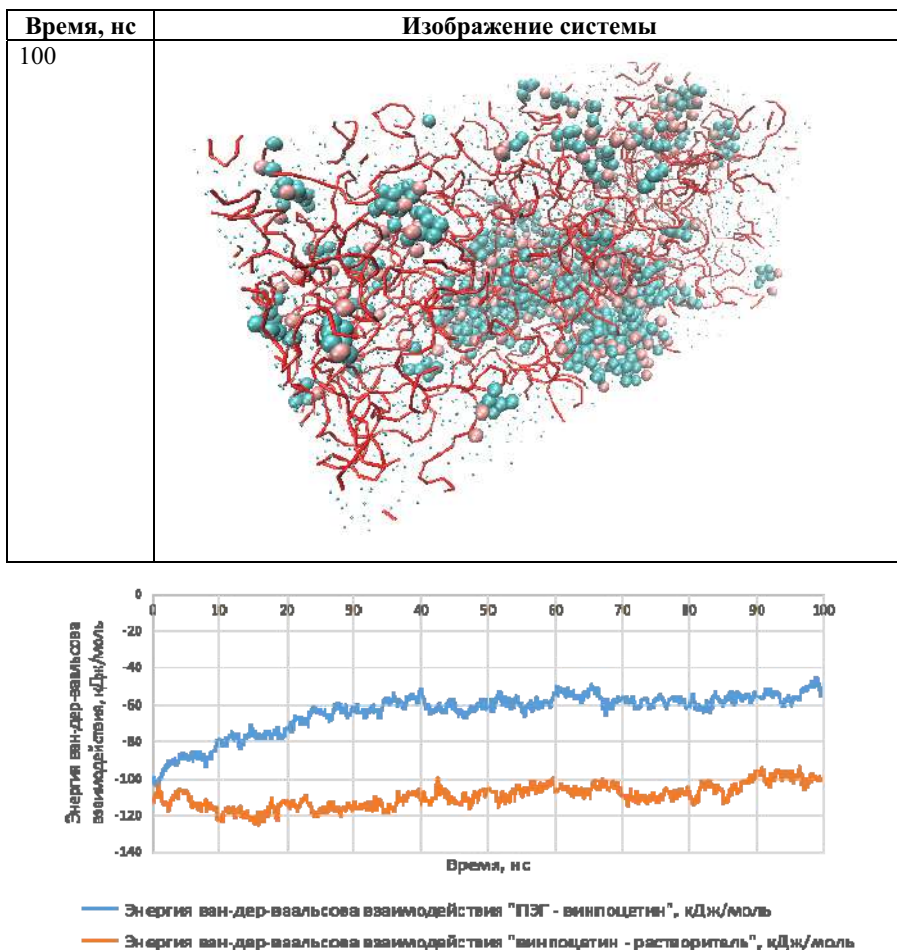
Таблица 6.8

Моделирование молекулярной динамики высвобождения винпоцетина из сплава с ПЭГ-4000 1:2 по массе в воду

Время, нс	Изображение системы
0	

Время, нс	Изображение системы
20	
40	

Время, нс	Изображение системы
60	 A 3D visualization of a molecular system at 60 ns. The system consists of a dense cluster of atoms represented by small spheres in cyan, red, and grey. Overlaid on this is a network of red ribbon structures, likely representing protein backbones or specific molecular chains. The entire assembly is surrounded by a sparse distribution of small grey dots, possibly representing a solvent or a simulation box boundary.
80	 A 3D visualization of the same molecular system at 80 ns. The arrangement of atoms (cyan, red, grey spheres) and the red ribbon structures has shifted compared to the 60 ns snapshot, indicating conformational changes over time. The surrounding grey dots remain present, maintaining the spatial context of the simulation.

**Рис. 6.4**

Энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия винпоцетина с ПЭГ-4000 и с растворителем (водой) в пересчете на одну молекулу винпоцетина при соотношении винпоцетина и ПЭГ-4000 1:2 по массе

Повышенная доля несвязанных с ПЭГ-4000 молекул винпоцетина обусловлена образованием кластеров молекул вещества (рис. 6.5).

При моделировании высвобождения винпоцетина из ПЭГ-4000 в воду при соотношении вещества с носителем 1:5 так же наблюдается образование кластеров, но их размер существенно меньше (табл. 6.9).

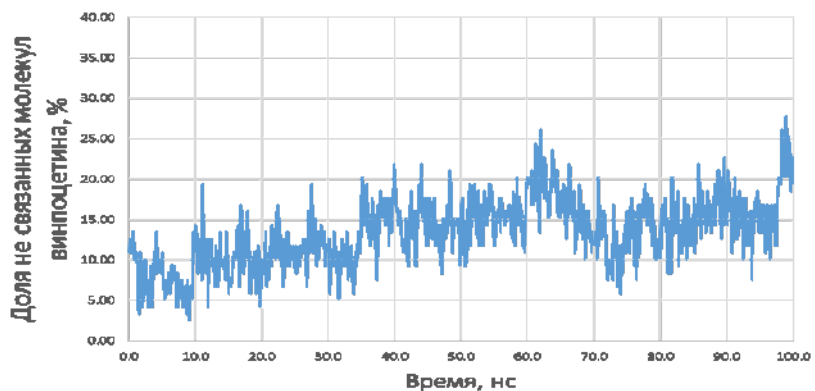


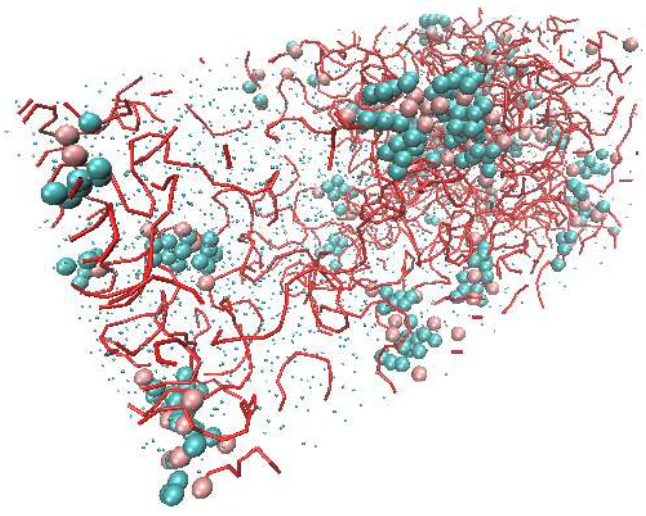
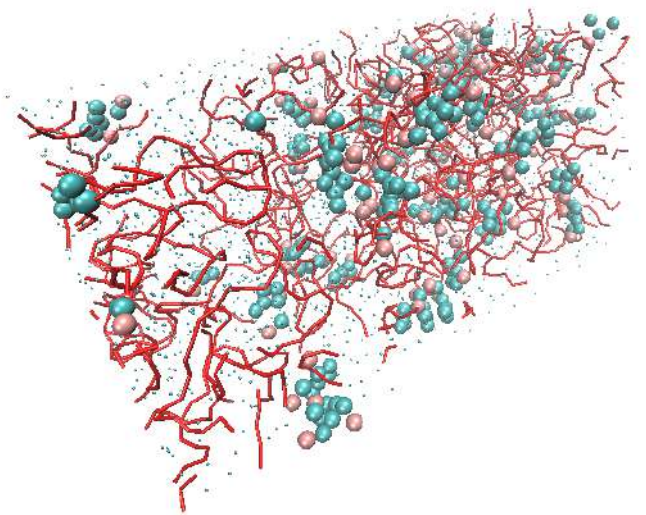
Рис. 6.5

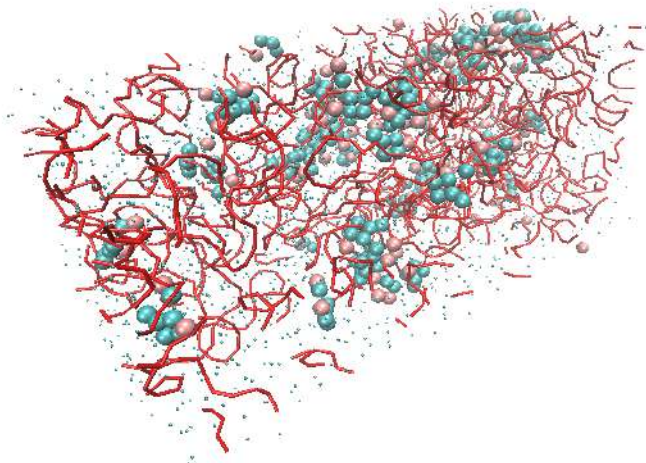
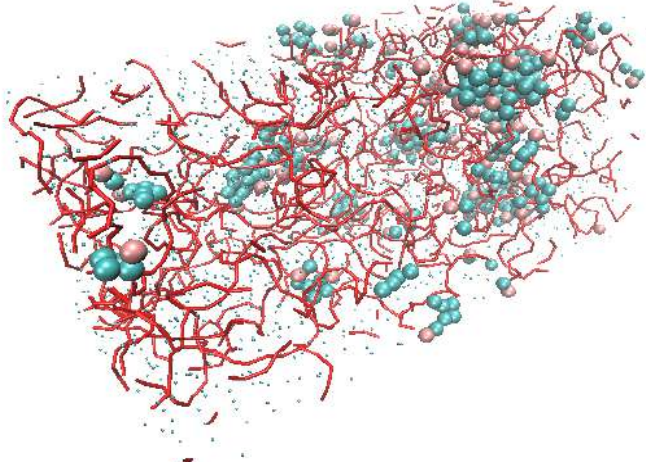
Оценка доли молекул винпоцетина, не связанных с ПЭГ-4000, в воде при соотношении винпоцетина и ПЭГ-4000 1:2 по массе

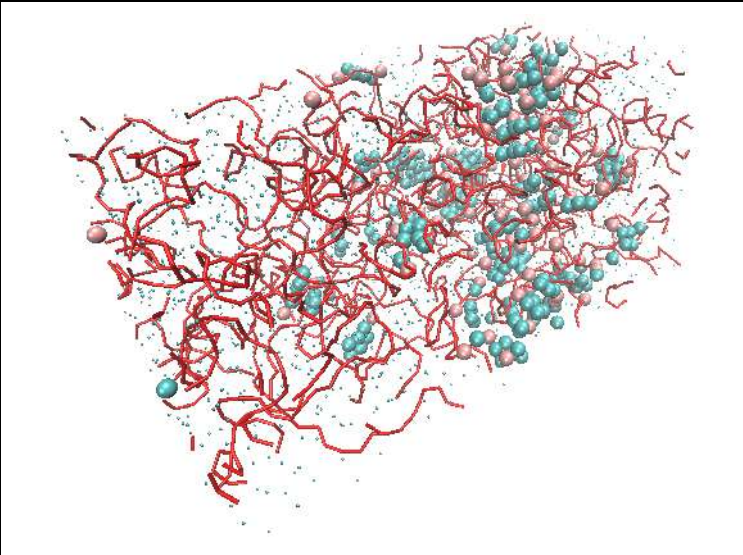
Таблица 6.9

Моделирование молекулярной динамики высвобождения винпоцетина из сплава с ПЭГ-4000 1:5 по массе в воду

Время, нс	Изображение системы
0	

Время, нс	Изображение системы
20	 A 3D visualization of a molecular system at 20 ns. The system consists of a complex network of red lines representing protein backbones, interspersed with numerous small spheres in cyan, red, and grey. The spheres are distributed throughout the protein structure, with some clusters appearing more dense than others. The overall shape is irregular and elongated.
40	 A 3D visualization of the same molecular system at 40 ns. The structure is very similar to the 20 ns snapshot, showing the same network of red protein backbones and cyan/red/grey spheres. There is a slight rearrangement of the spheres, particularly in the central and lower-right regions, indicating conformational changes over time. The overall architecture remains largely intact.

Время, нс	Изображение системы
60	
80	

Время, нс	Изображение системы
100	

Энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия винпоцетина с ПЭГ-4000 при соотношении 1:5 стабилизируется быстрее — на 20 нс моделирования (рис. 6.6). Это обусловлено меньшим числом молекул винпоцетина в системе.

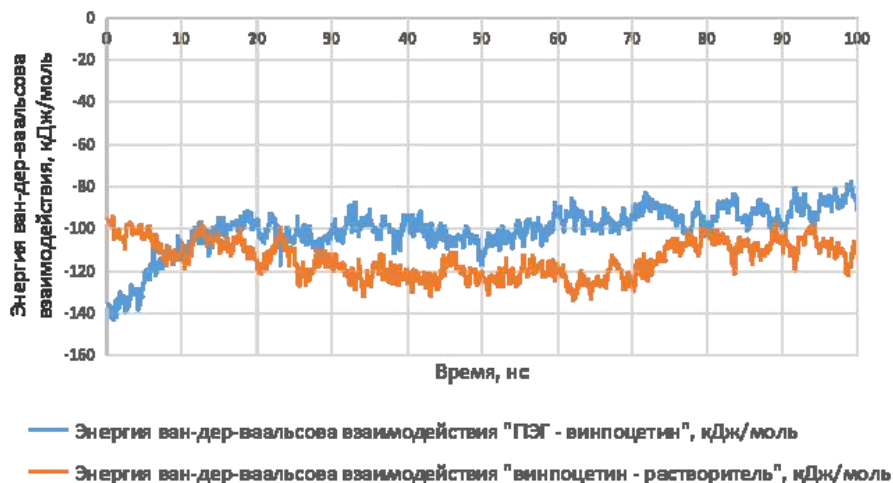


Рис. 6.6

Энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия винпоцетина с ПЭГ-4000 и с растворителем (водой) в пересчете на одну молекулу винпоцетина при соотношении винпоцетина и ПЭГ-4000 1:5 по массе

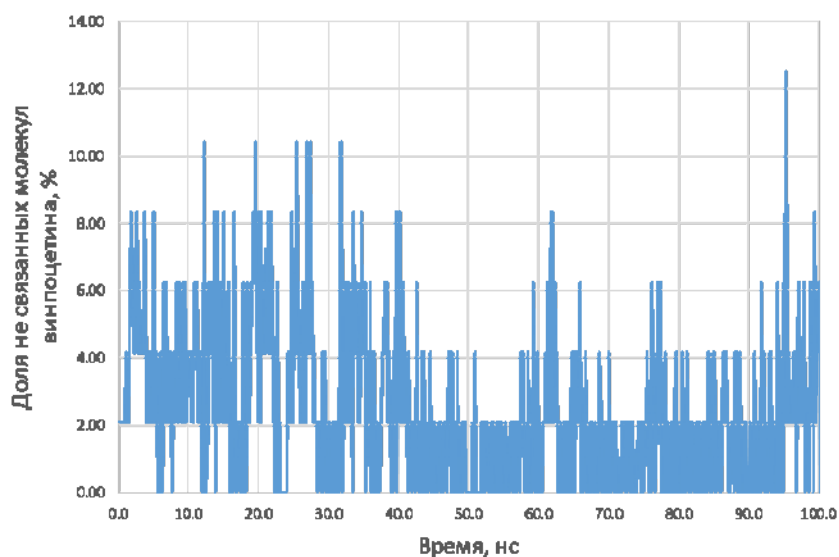


Рис. 6.7

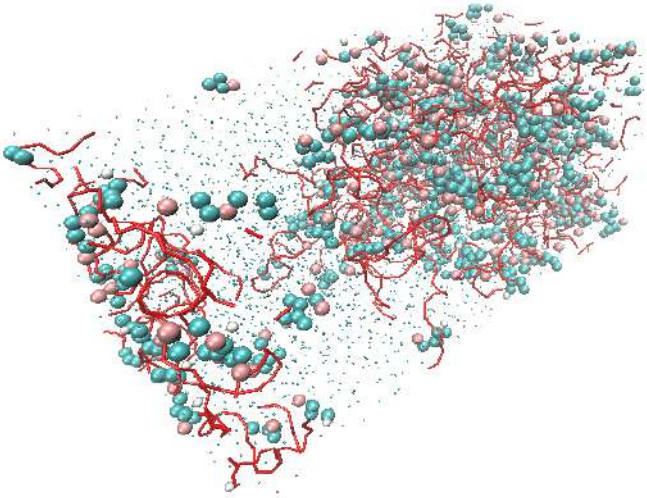
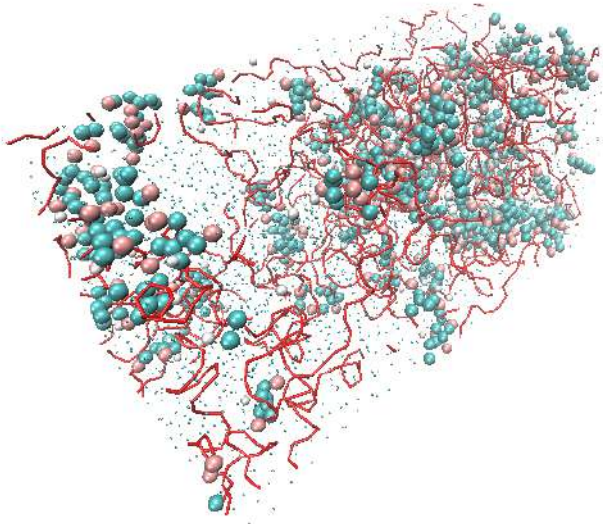
Оценка доли молекул винпоцетина, не связанных с ПЭГ-4000, в воде при соотношении винпоцетина и ПЭГ-4000 1:5 по массе

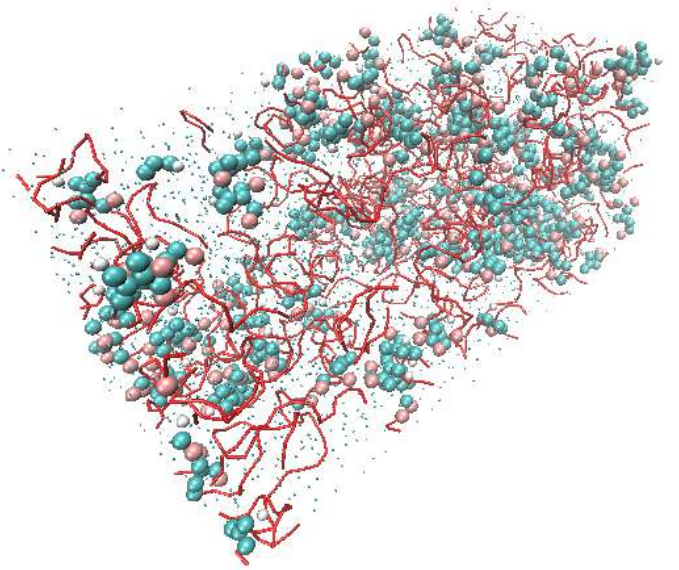
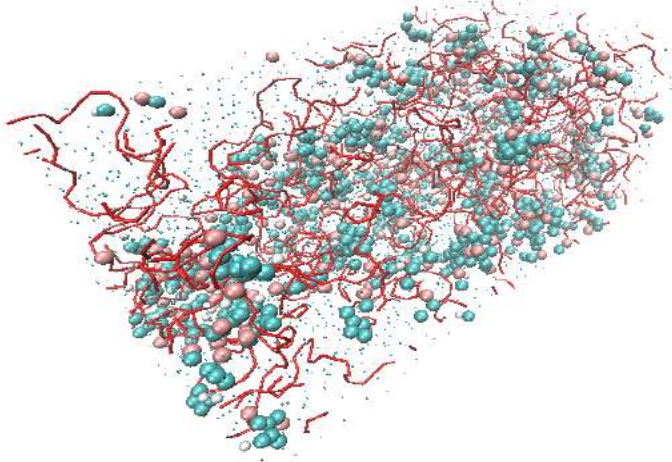
При моделировании высвобождения винпоцетина из ПЭГ-4000 в кислой среде не наблюдается существенного образования кластеров молекул вещества, а происходит равномерное распределение молекул винпоцетина по объему моделируемой системы (табл. 6.10).

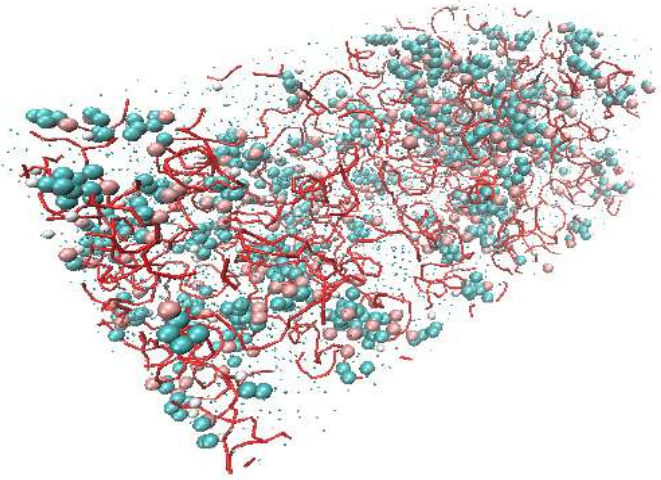
Таблица 6.10

Моделирование молекулярной динамики высвобождения винпоцетина из сплава с ПЭГ-4000 1:2 по массе в воду с pH 2,0

Время, нс	Изображение системы
0	

Время, нс	Изображение системы
20	
40	

Время, нс	Изображение системы
60	 A 3D visualization of a molecular system at 60 ns. The system consists of a dense cluster of atoms represented by small spheres in cyan, red, and white. These atoms are connected by a network of red lines, likely representing protein backbones or a polymer chain. The entire structure is surrounded by a diffuse cloud of small grey dots, possibly representing water molecules or a simulation box boundary. The overall shape is roughly triangular with a pointed bottom.
80	 A 3D visualization of the same molecular system at 80 ns. The arrangement of atoms (cyan, red, white spheres) and the red connecting lines is similar to the 60 ns snapshot, but the overall conformation of the system has shifted. The cluster of atoms and the surrounding grey dots are now more elongated and spread out, indicating a change in the system's state over time.

Время, нс	Изображение системы
100	

Энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия винпоцетина с ПЭГ-4000 при высвобождении в кислой среде стабилизируется после 40 нс моделирования при соотношении 1:2 (рис. 6.8).

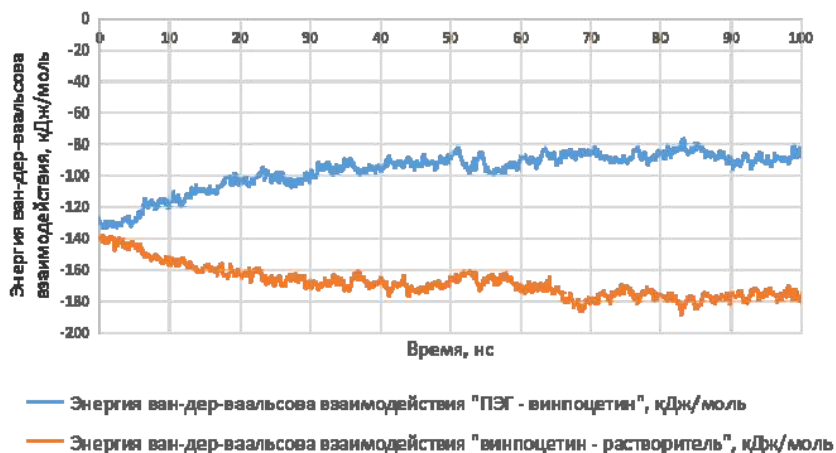


Рис. 6.8

Энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия винпоцетина с ПЭГ-4000 и с растворителем (водой при pH 2,0) в пересчете на одну молекулу винпоцетина при соотношении винпоцетина и ПЭГ-4000 1:2 по массе

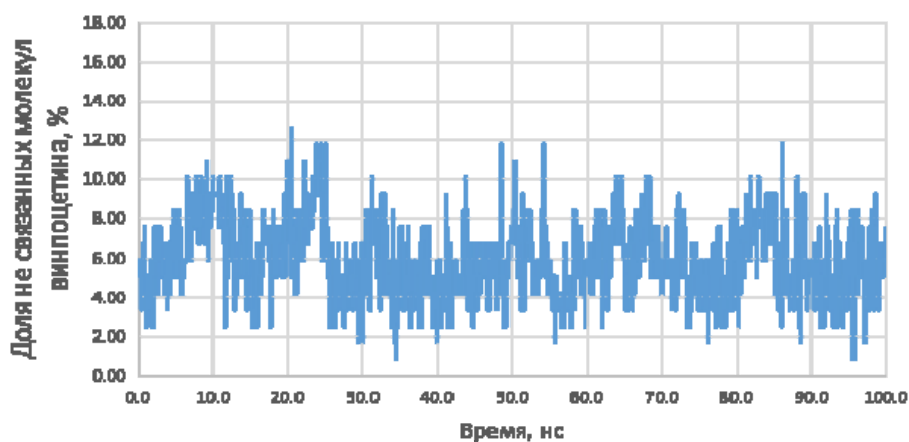


Рис. 6.9

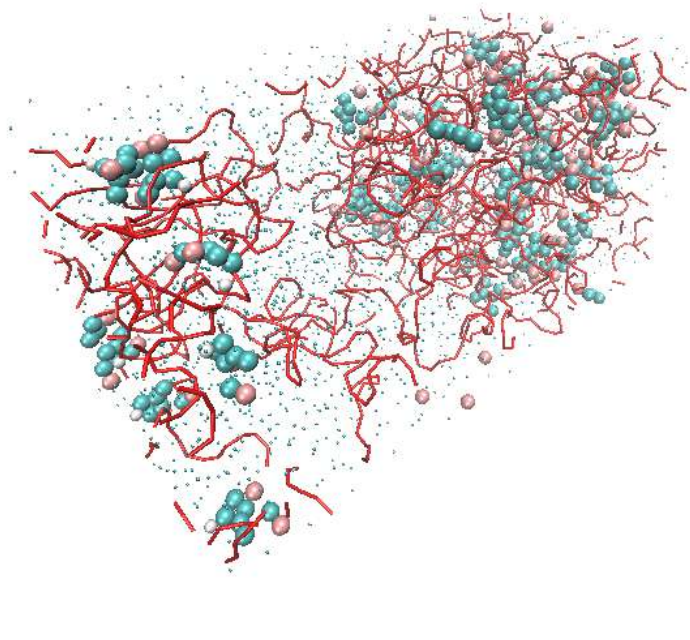
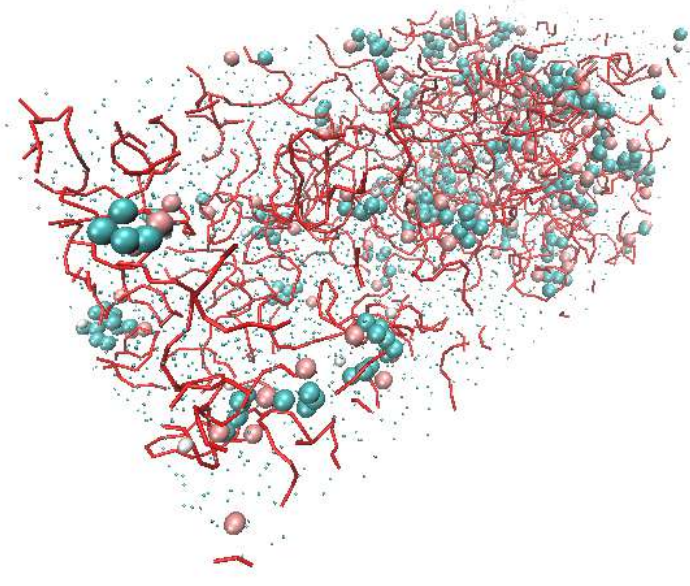
Оценка доли молекул винпоцетина, не связанных с ПЭГ-4000, в воде при pH 2,0 при соотношении винпоцетина и ПЭГ-4000 1:2 по массе

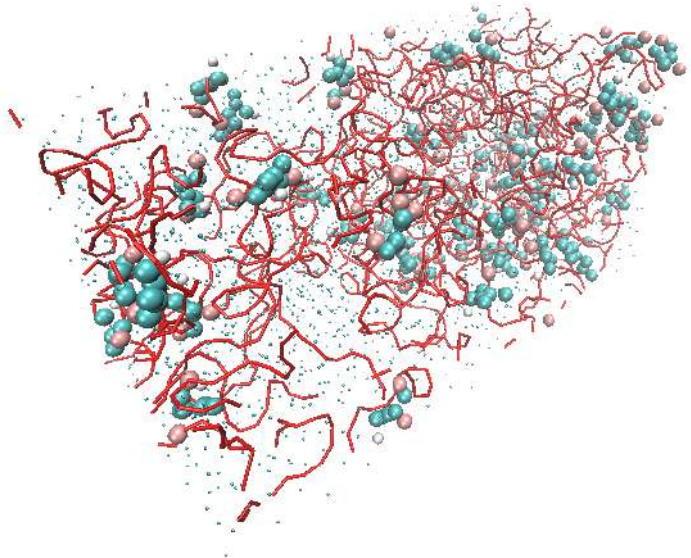
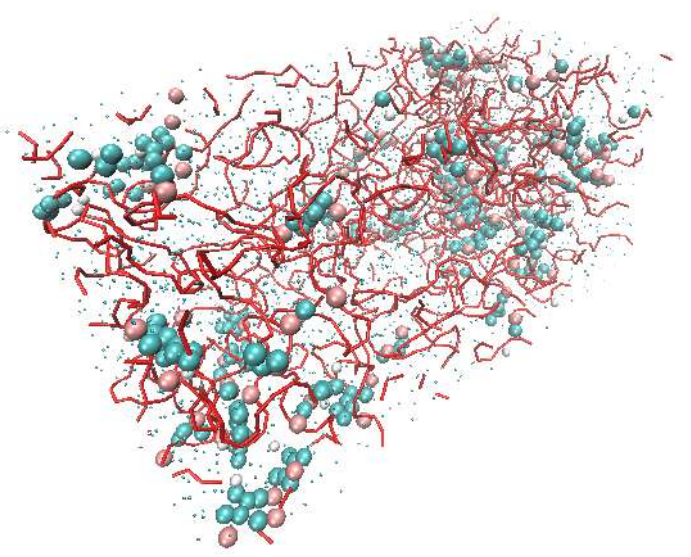
При соотношении винпоцетина и ПЭГ-4000 1:5 в кислой среде винпоцетин так же равномерно распределяется в объеме моделируемой системы без образования крупных кластеров (табл. 6.11).

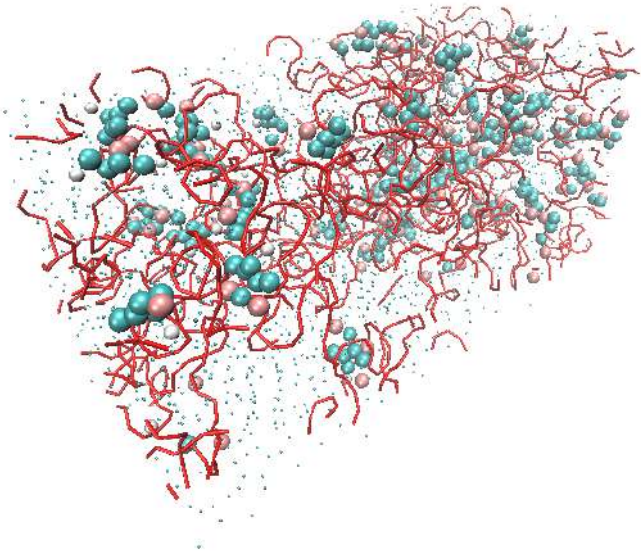
Таблица 6.11

Моделирование молекулярной динамики высвобождения винпоцетина из сплава с ПЭГ-4000 1:5 по массе в воду с pH 2,0

Время, нс	Изображение системы
0	

Время, нс	Изображение системы
20	
40	

Время, нс	Изображение системы
60	
80	

Время, нс	Изображение системы
100	

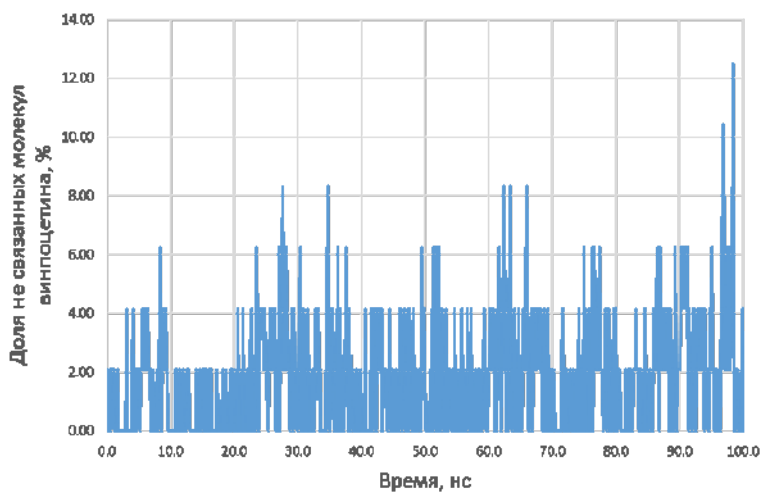


Рис. 6.10

Оценка доли молекул винпоцетина, не связанных с ПЭГ-4000, в воде при pH 2,0 при соотношении винпоцетина и ПЭГ-4000 1:5 по массе

6.3. Моделирование процесса высвобождения винпоцетина из сплава с ПЭГ-6000

Цель исследования: определить оптимальное соотношение винпоцетина и ПЭГ-6000 в лекарственной форме (1:2 или 1:5) по результатам моделирования

молекулярной динамики высвобождения действующего вещества в водную среду.

Моделирование высвобождения винпоцетина из сплава с ПЭГ-6000 производилось по методике, указанной в п. 6.1. В таблице 6.12 представлены молекулярные составы моделируемых систем для данного полимера.

Таблица 6.12

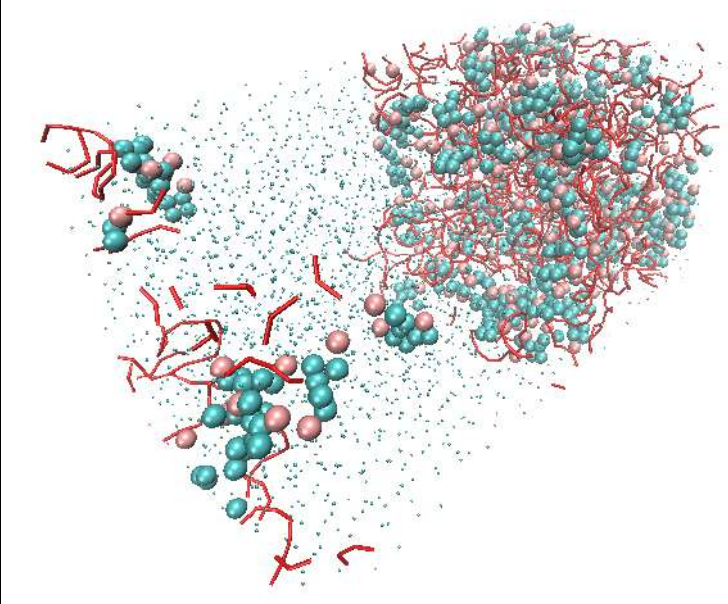
Количества молекул компонентов моделируемых систем при изучении высвобождения винпоцетина в водную среду из сплава с ПЭГ-6000

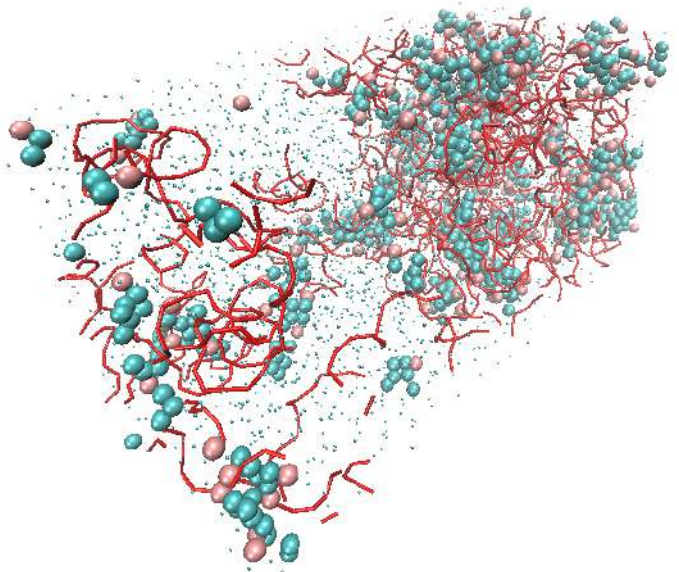
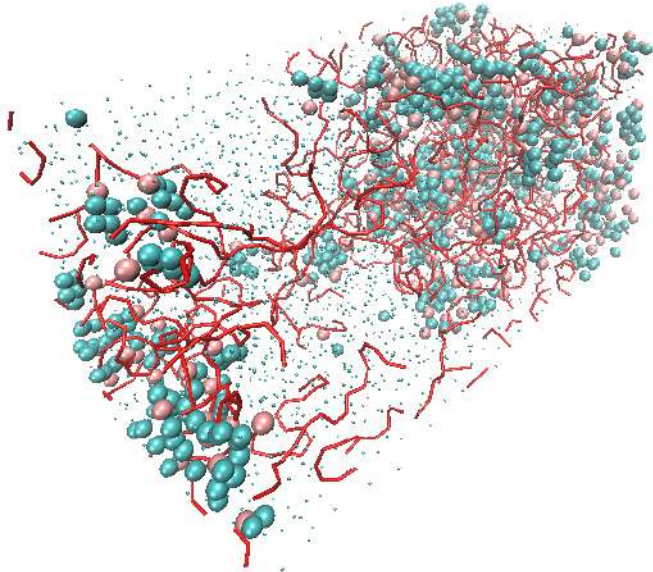
Вещество	Винпоцетин — ПЭГ-6000 1:2	Винпоцетин — ПЭГ-6000 1:5	Винпоцетин-катион — ПЭГ-6000 1:2	Винпоцетин-катион — ПЭГ-6000 1:5
Винпоцетин	120	48	—	—
Винпоцетин-катион	—	—	120	48
Ион Cl ⁻	—	—	120	48
ПЭГ-6000	14	14	14	14
Вода	10804	7412	11840	9504

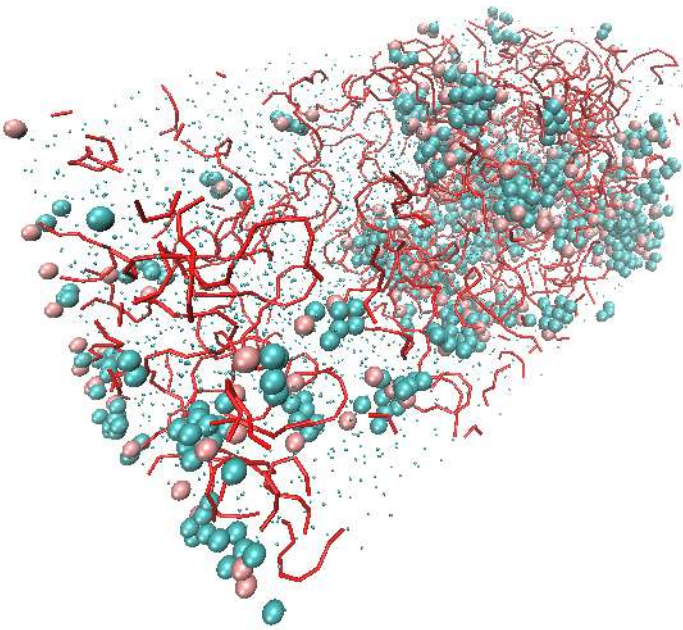
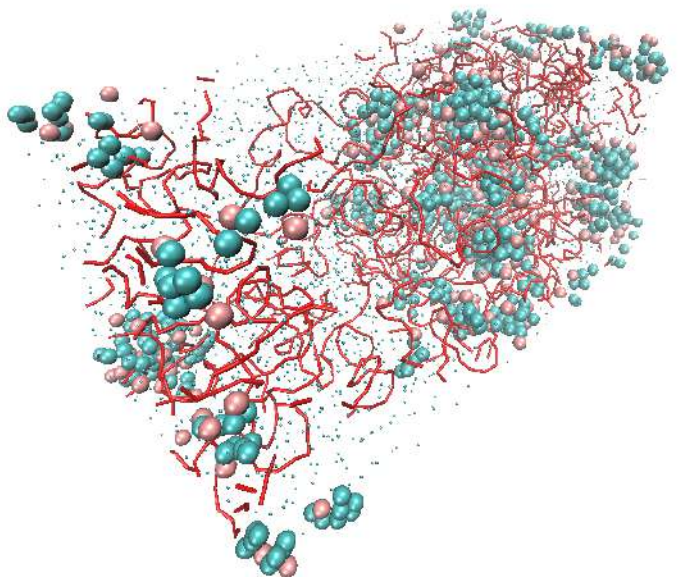
В процессе высвоождения винпоцетина из ПЭГ-6000 в нейтральной среде не происходит равномерного распределения молекул вещества в объеме моделируемой системы, однако образование кластеров менее выраженное по сравнению с системой на основе ПЭГ-4000 при соотношении винпоцетина и полимера по массе 1:2 (табл. 6.13).

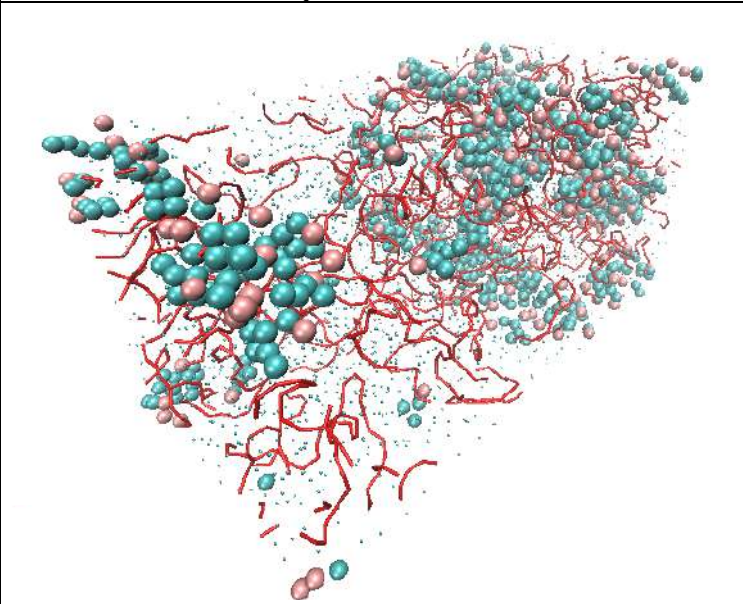
Таблица 6.13

Моделирование молекулярной динамики высвобождения винпоцетина из сплава с ПЭГ-6000 1:2 по массе в воду

Время, нс	Изображение системы
0	

Время, нс	Изображение системы
20	 A 3D visualization of a molecular system at 20 ns. The system consists of a large, dense cluster of atoms represented by red and cyan spheres, connected by a network of red lines representing bonds. The structure is irregular and somewhat elongated, with a central core and several protruding branches. The background is white with a faint grid of small dots.
40	 A 3D visualization of the same molecular system at 40 ns. The structure is similar to the 20 ns snapshot but shows significant conformational changes. The red and cyan spheres are still connected by red lines, but the overall shape of the cluster has shifted, with some parts appearing more compact and others more extended. The background remains white with a faint grid of small dots.

Время, нс	Изображение системы
60	
80	

Время, нс	Изображение системы
100	

Стабилизация энергии ван-дер-ваальсова взаимодействия винпоцетина с ПЭГ-6000 происходит после 50 нс времени моделирования (рис. 6.11).

При моделировании системы, содержащей винпоцетин в соотношении 1:5 с ПЭГ-6000, в нейтральной среде так же не наблюдается равномерного распределения молекул вещества в объеме системы (табл. 6.14).

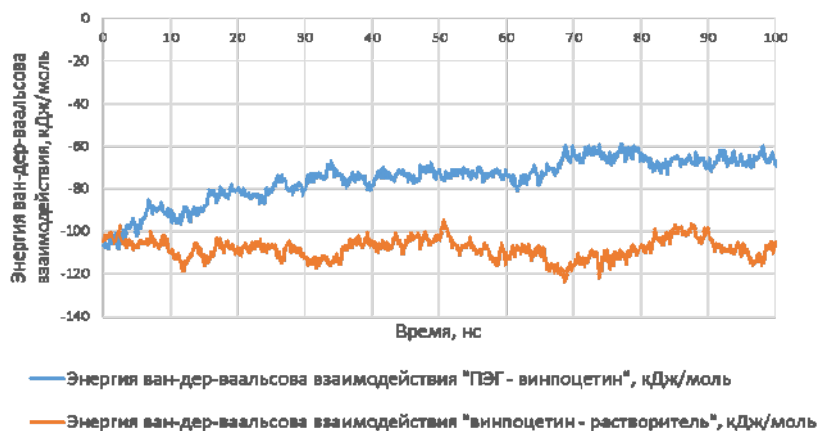


Рис. 6.11

Энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия винпоцетина с ПЭГ-6000 и с растворителем (водой) в пересчете на одну молекулу винпоцетина при соотношении винпоцетина и ПЭГ-6000 1:2 по массе

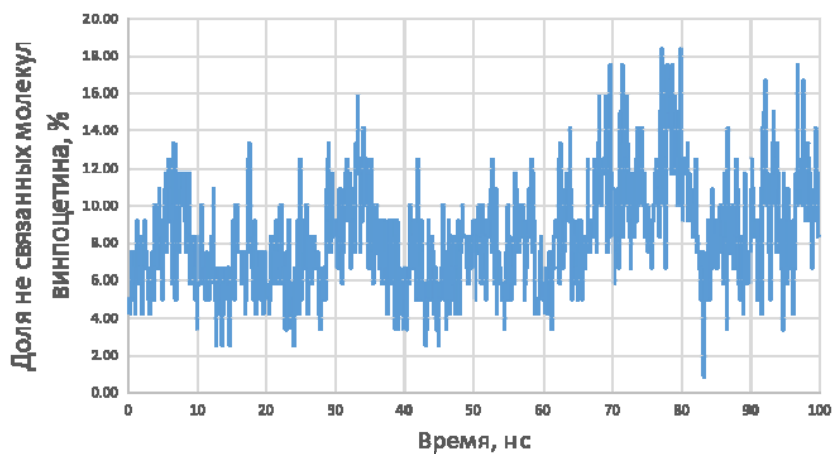


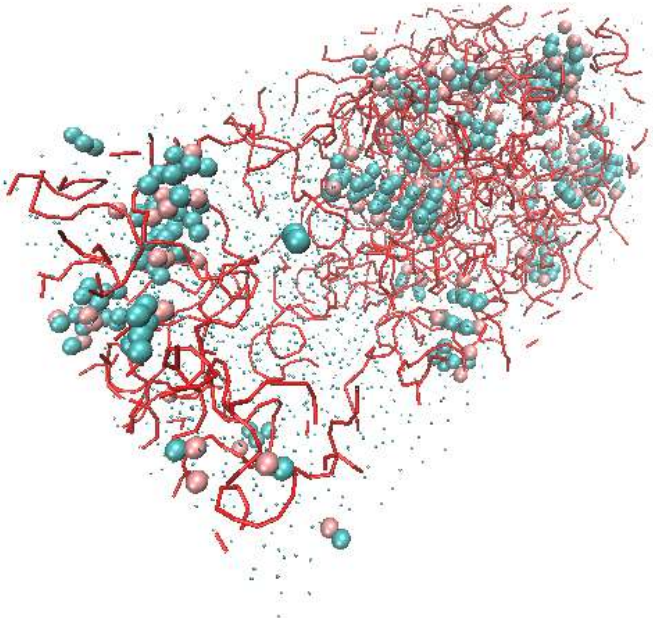
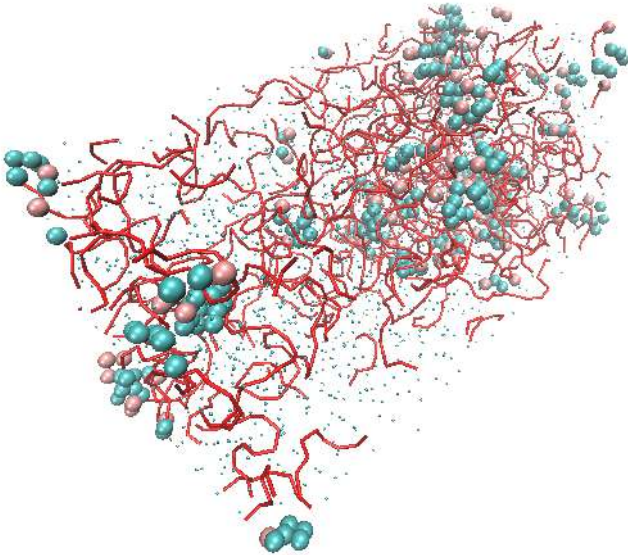
Рис. 6.12

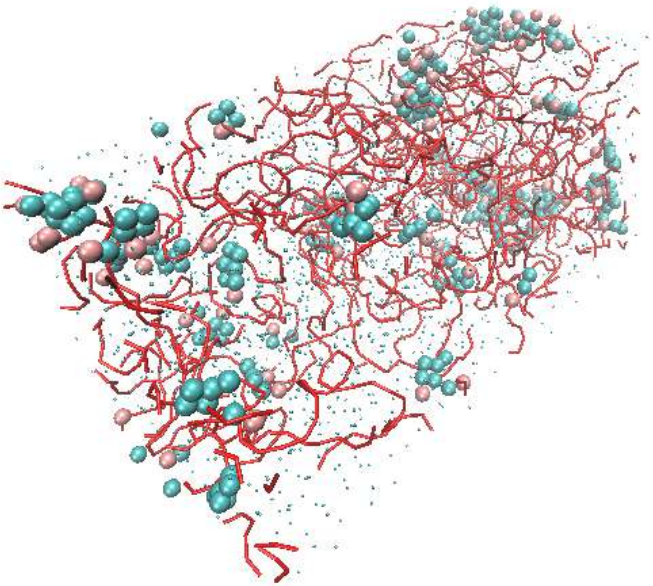
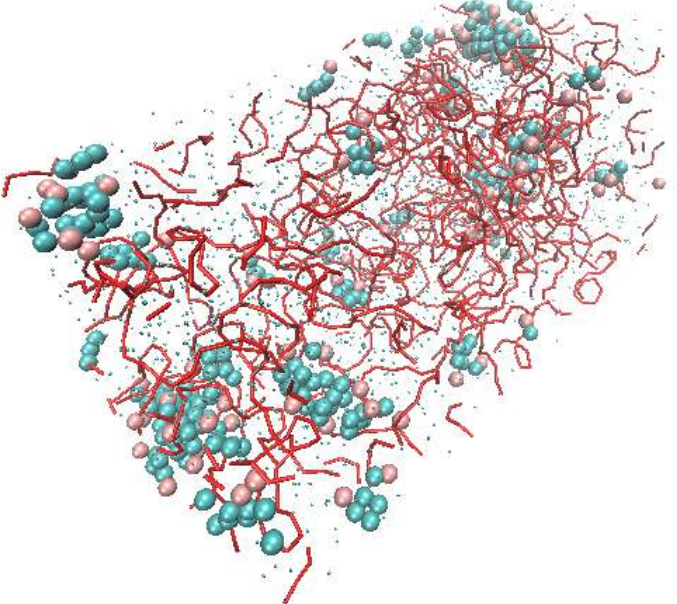
Оценка доли молекул винпоцетина, не связанных с ПЭГ-6000, в воде при соотношении винпоцетина и ПЭГ-6000 1:2 по массе

Таблица 6.14

Моделирование молекулярной динамики высвобождения винпоцетина из сплава с ПЭГ-6000 1:5 по массе в воду

Время, нс	Изображение системы
0	

Время, нс	Изображение системы
20	 A 3D visualization of a molecular dynamics simulation at 20 ns. The system consists of a protein backbone shown as a red ribbon, with several side chains represented by clusters of cyan and pink spheres. The entire system is surrounded by a dense cloud of small, light blue dots, likely representing water molecules or a simulation box. The protein is oriented diagonally from the bottom-left towards the top-right.
40	 A 3D visualization of a molecular dynamics simulation at 40 ns. The system is similar to the 20 ns snapshot, showing a protein backbone as a red ribbon and side chains as cyan and pink spheres. The surrounding environment of light blue dots is also present. The protein's conformation appears slightly different from the 20 ns snapshot, with some side chains having moved or rotated, indicating structural changes over time.

Время, нс	Изображение системы
60	 A 3D visualization of a molecular dynamics simulation at 60 ns. The system consists of a complex network of red ribbon-like structures, likely representing protein chains, and numerous clusters of small spheres. The spheres are colored cyan, red, and white, possibly representing different chemical groups or water molecules. The entire system is contained within a white, semi-transparent boundary.
80	 A 3D visualization of a molecular dynamics simulation at 80 ns. The system is similar to the one at 60 ns, showing a complex network of red ribbon-like structures and clusters of cyan, red, and white spheres. The arrangement of the components appears slightly different, reflecting the progression of the simulation over time. The system is also enclosed in a white, semi-transparent boundary.

Время, нс	Изображение системы
100	

Стабилизация энергии ван-дер-ваальсова взаимодействия винпоцетина с носителем происходит на 20 нс времени моделирования (рис. 6.13).

При моделировании высвобождения винпоцетина из ПЭГ-6000 в кислой среде при соотношении винпоцетина с полимером 1:2 наблюдается равномерное распределение молекул винпоцетина в объеме системы (табл. 6.15).

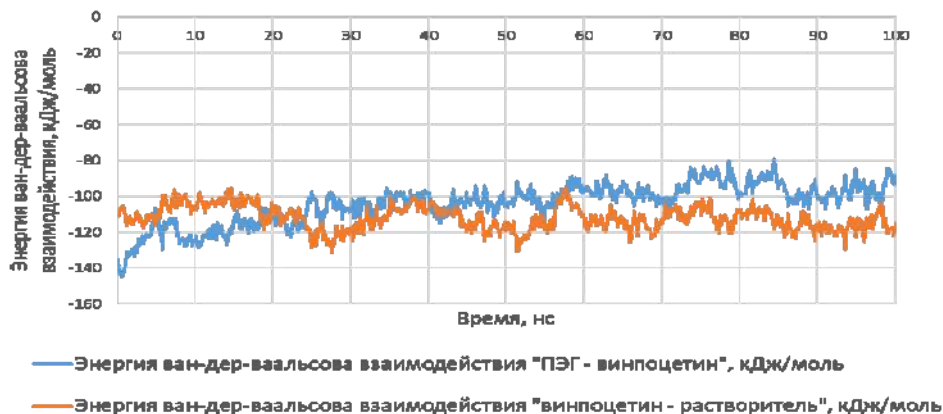


Рис. 6.13

Энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия винпоцетина с ПЭГ-6000 и с растворителем (водой) в пересчете на одну молекулу винпоцетина при соотношении винпоцетина и ПЭГ-6000 1:5 по массе

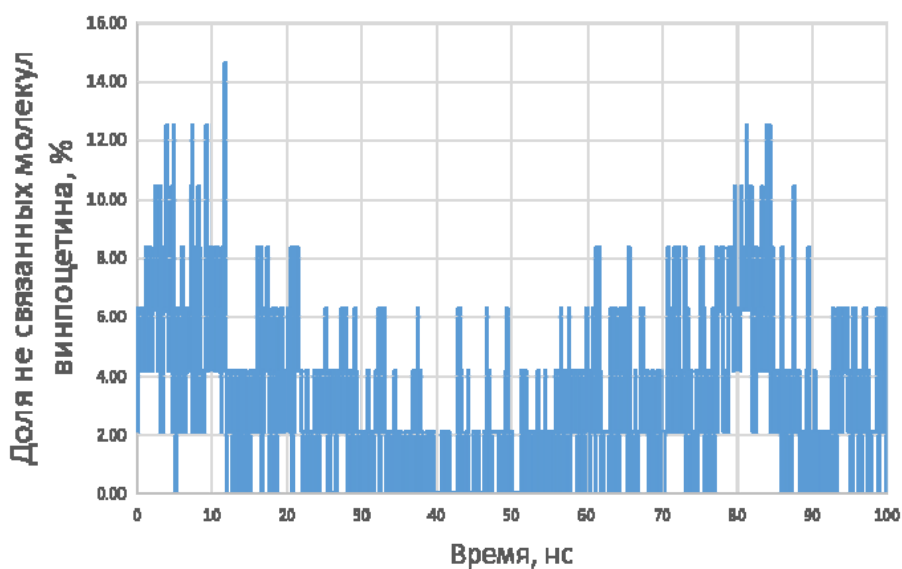


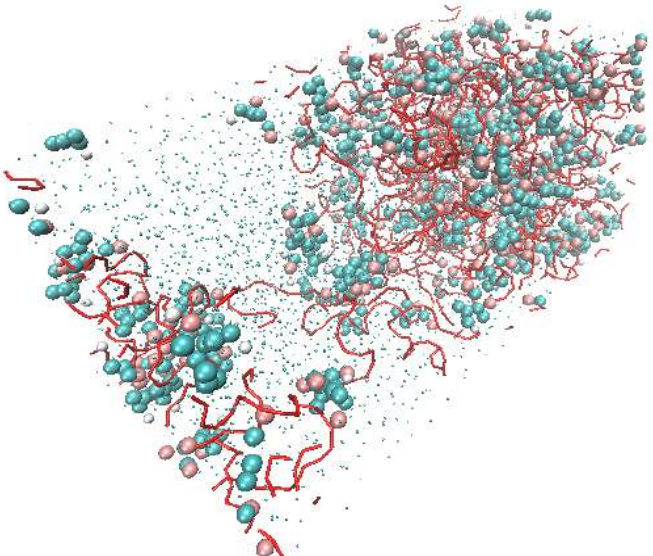
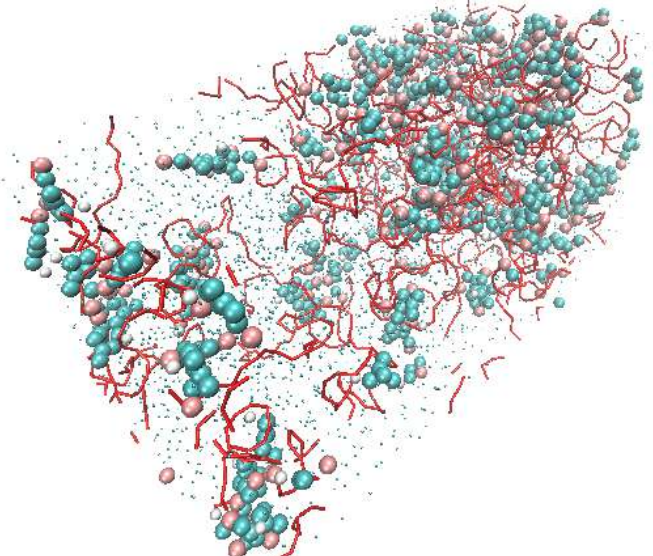
Рис. 6.14

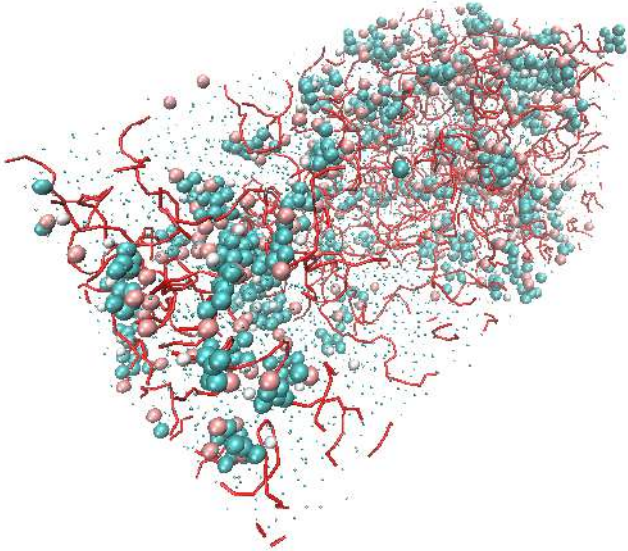
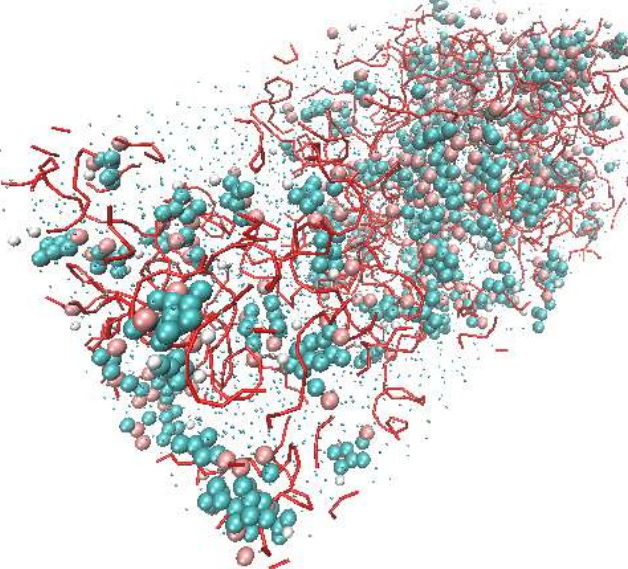
Оценка доли молекул винпоцетина, не связанных с ПЭГ-6000, в воде при соотношении винпоцетина и ПЭГ-6000 1:5 по массе

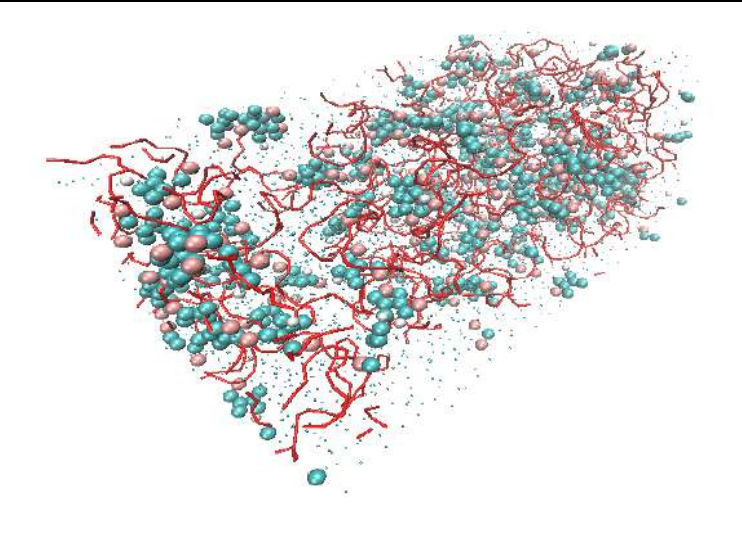
Таблица 6.15

Моделирование молекулярной динамики высвобождения винпоцетина из сплава с ПЭГ-6000 1:2 по массе в воду с pH 2,0

Время, нс	Изображение системы
0	

Время, нс	Изображение системы
20	
40	

Время, нс	Изображение системы
60	
80	

Время, нс	Изображение системы
100	

Стабилизация энергии ван-дер-ваальсова взаимодействия винпоцетина с полимером происходит после 50 нс моделирования (рис. 6.15).

При соотношении винпоцетина с ПЭГ-6000 1:5 так же наблюдается равномерное распределение молекул вещества в объеме системы при высвобождении в кислой среде (табл. 6.16).

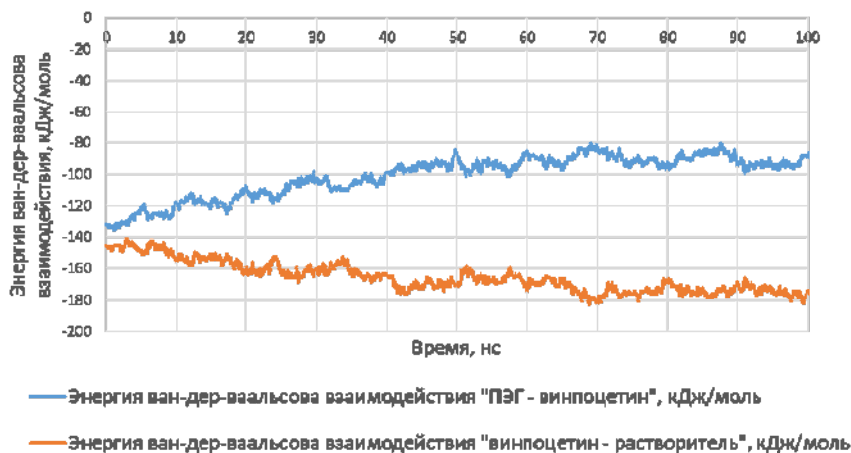


Рис. 6.15

Энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия винпоцетина с ПЭГ-6000 и с растворителем (водой при pH 2,0) в пересчете на одну молекулу винпоцетина при соотношении винпоцетина и ПЭГ-6000 1:2 по массе

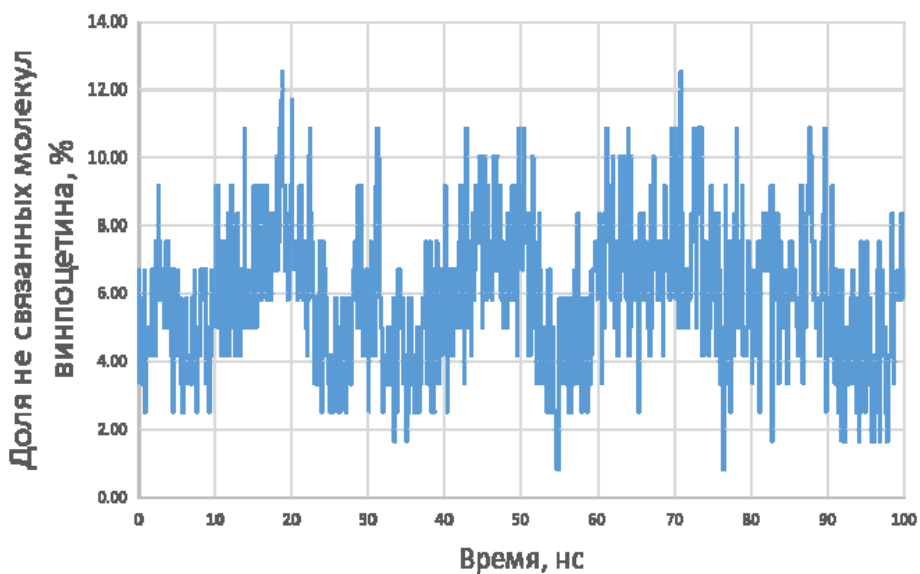


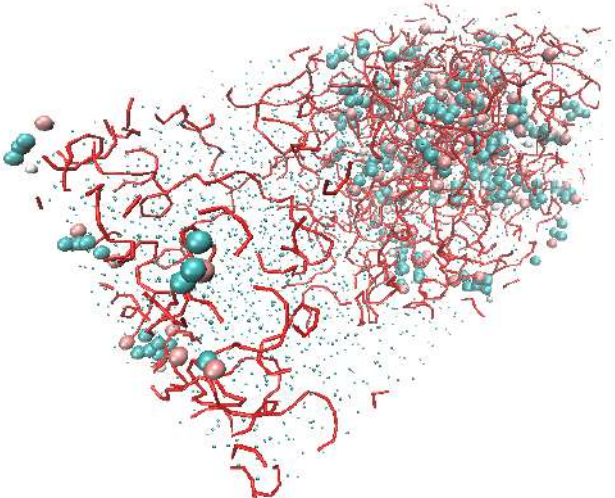
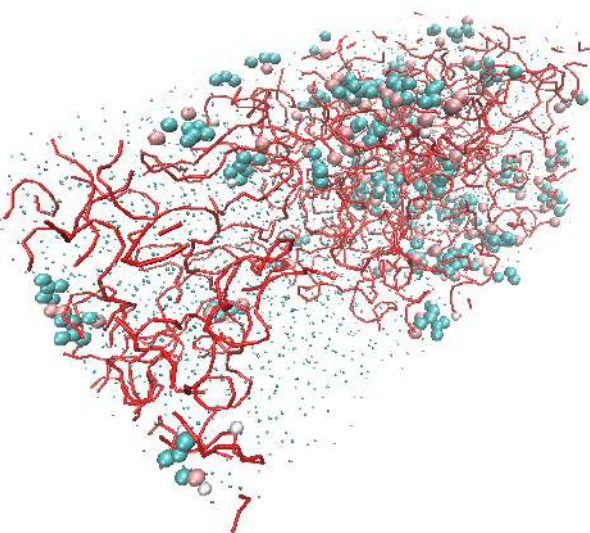
Рис. 6.16

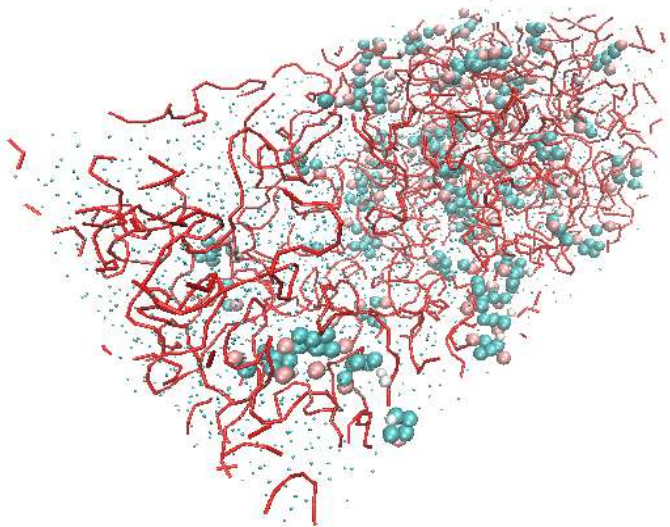
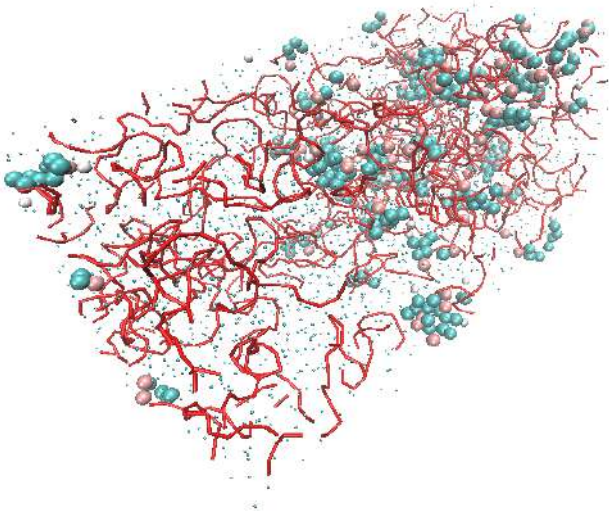
Оценка доли молекул винпоцетина, не связанных с ПЭГ-6000, в воде при pH 2,0 при соотношении винпоцетина и ПЭГ-6000 1:2 по массе

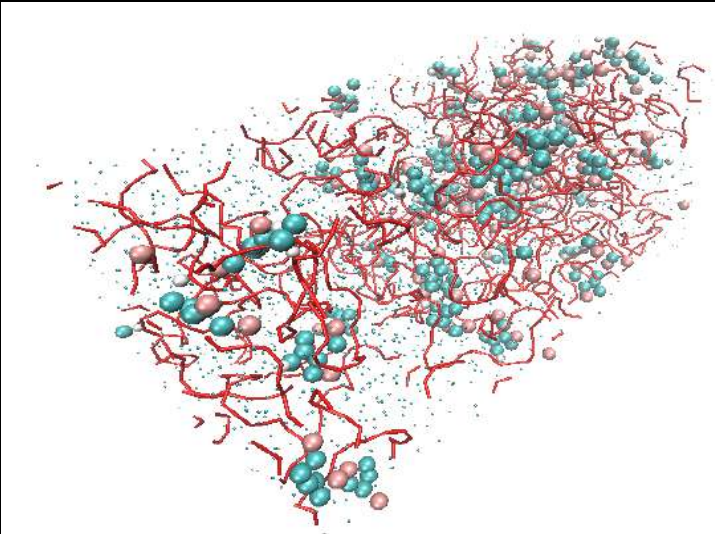
Таблица 6.16

Моделирование молекулярной динамики высвобождения винпоцетина из сплава с ПЭГ-6000 1:5 по массе в воду с pH 2,0

Время, нс	Изображение системы
0	

Время, нс	Изображение системы
20	
40	

Время, нс	Изображение системы
60	
80	

Время, нс	Изображение системы
100	

Стабилизация энергии ван-дер-ваальсова взаимодействия происходит после 40 нс времени моделирования (рис. 6.17).

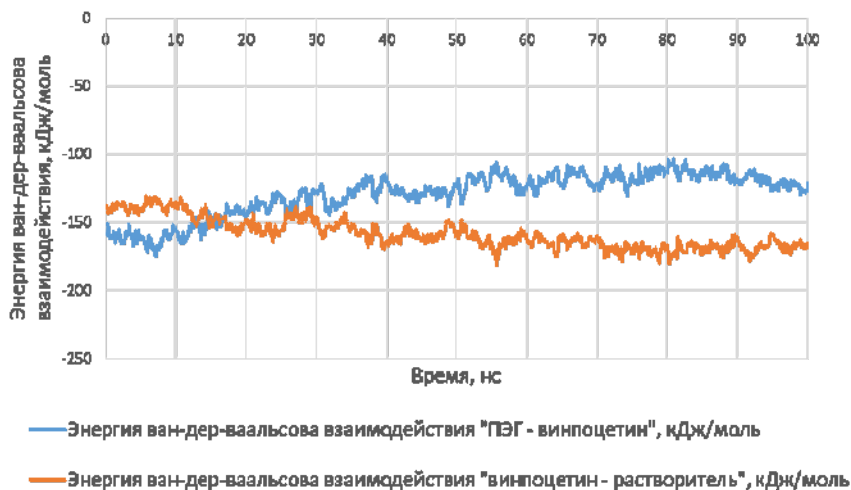


Рис. 6.17

Энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия винпоцетина с ПЭГ-6000 и с растворителем (водой) при pH 2,0 в пересчете на одну молекулу винпоцетина при соотношении винпоцетина и ПЭГ-6000 1:5 по массе

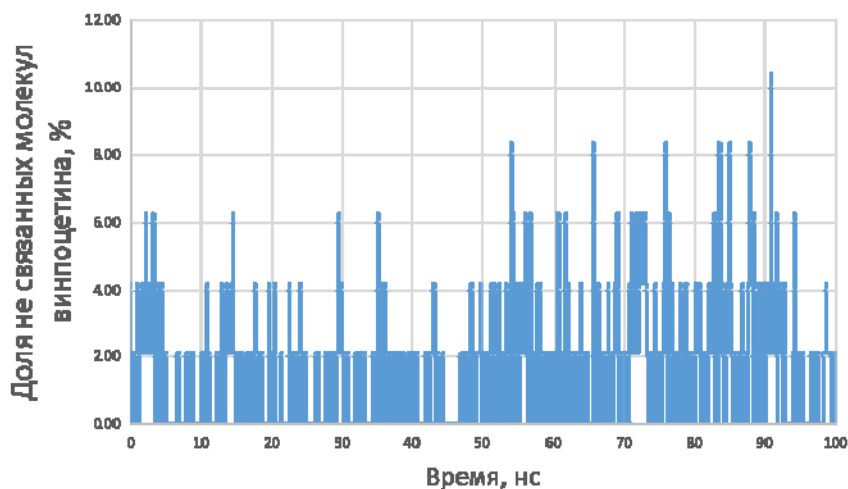


Рис. 6.18

Оценка доли молекул винпоцетина, не связанных с ПЭГ-6000, в воде при pH 2,0 при соотношении винпоцетина и ПЭГ-6000 1:5 по массе

6.4. Моделирование процесса высвобождения винпоцетина из сплава с β -циклодекстрином

Цель исследования: определить оптимальное соотношение винпоцетина и β -циклодекстрина в лекарственной форме (1:2 или 1:5) по результатам моделирования молекулярной динамики высвобождения действующего вещества в водную среду.

Для моделирования высвобождения винпоцетина из сплавов с β -циклодекстрином использовалась методика, приведенная в п. 6.1.

В состав моделируемой системы были включены молекулы β -циклодекстрина (рис. 6.19).

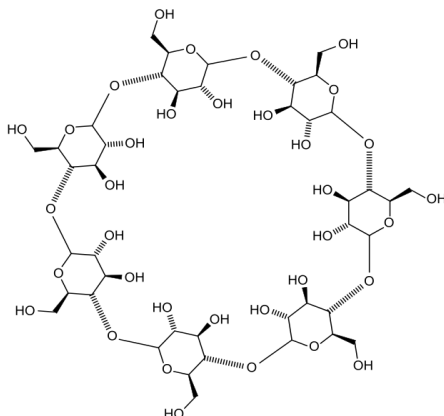


Рис. 6.19

Структура молекулы β -циклодекстрина

Молекулярные составы исследуемых систем приведены в таблице 6.17.

Таблица 6.17

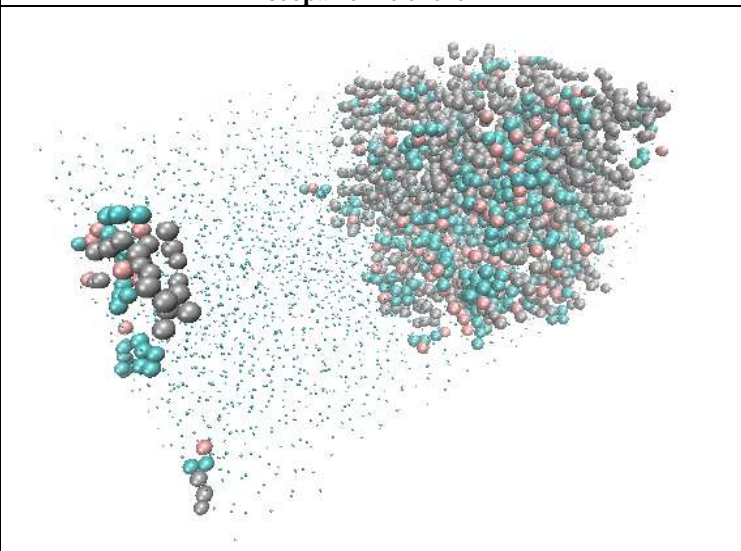
Количества молекул компонентов моделируемых систем при изучении высвобождения винпоцетина в водную среду из сплава с β -циклодекстрином

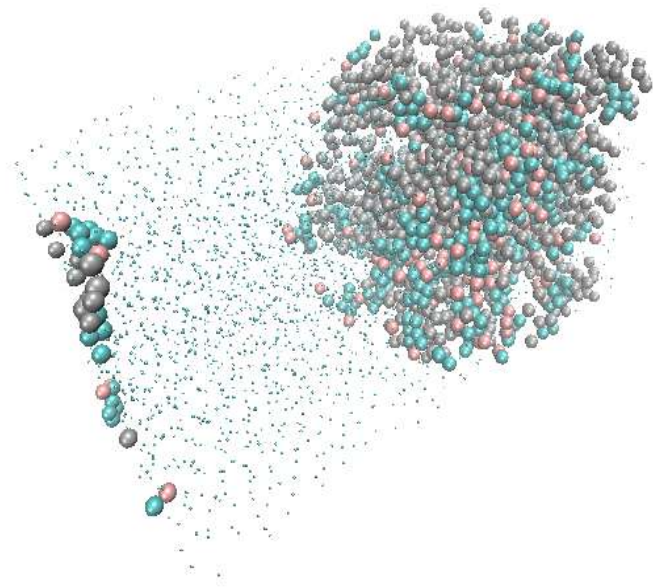
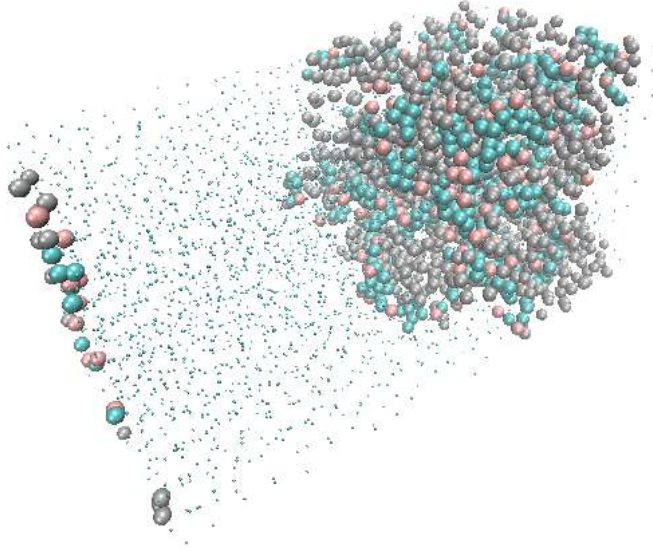
Вещество	Винпоцетин — β -циклодекстрин 1:2	Винпоцетин — β -циклодекстрин 1:5	Винпоцетин-катион — β -циклодекстрин 1:2	Винпоцетин-катион — β -циклодекстрин 1:5
Винпоцетин	97	39	—	—
Винпоцетин-катион	—	—	97	39
Ион Cl^-	—	—	97	39
β -циклодекстрин	30	30	30	30
Вода	9972	10 332	12 612	10 692

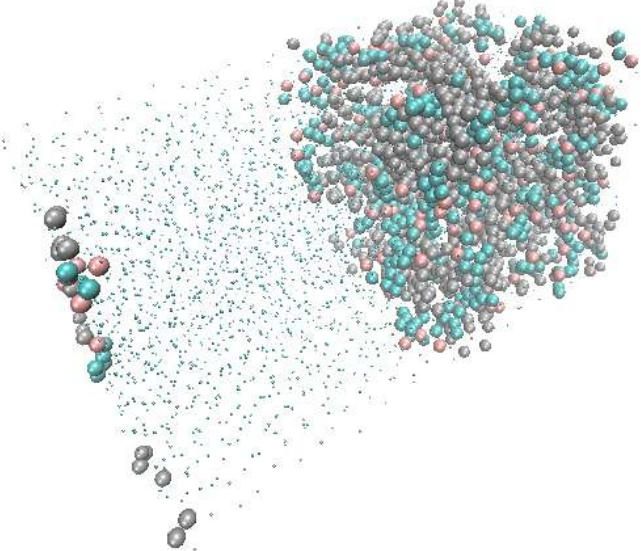
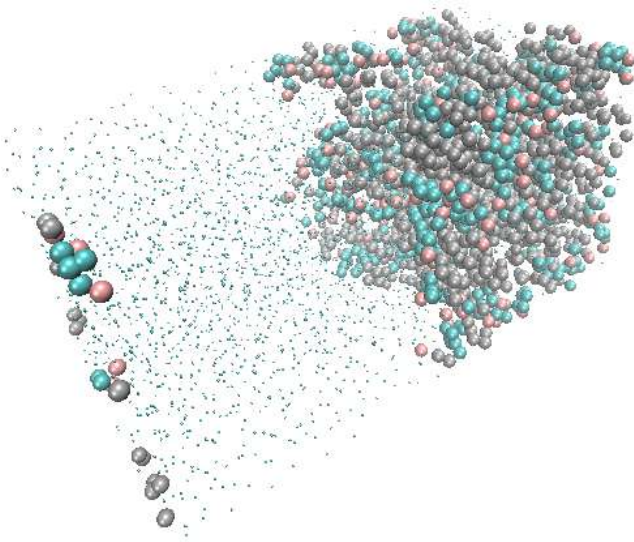
При изучении высвобождения винпоцетина из сплава с β -циклодекстрином 1:2 по массе в течение времени моделирования не наблюдалось высвобождения молекул винпоцетина в водную среду. В то же время не наблюдалось и высвобождения молекул циклодекстрина в воду, в то время как молекулы воды проникали в сплав β -циклодекстрина с винпоцетином (табл. 6.18).

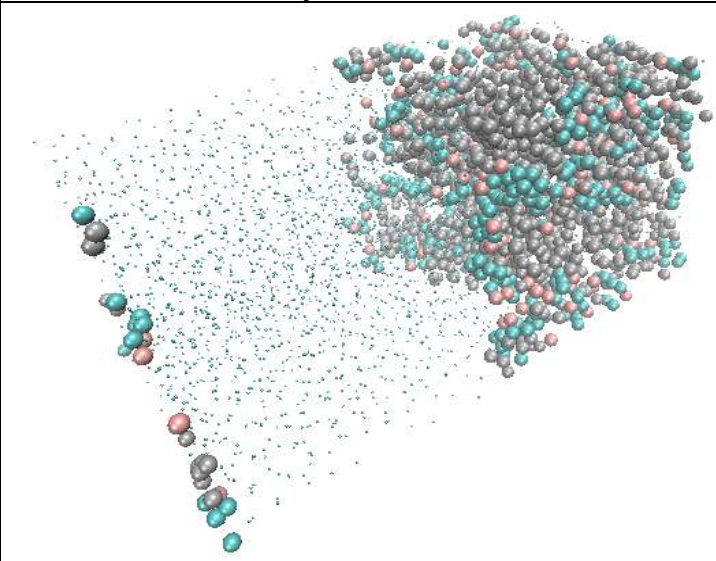
Таблица 6.18

Моделирование молекулярной динамики высвобождения винпоцетина из сплава с β -циклодекстрином 1:2 по массе в воду

Время, нс	Изображение системы
0	

Время, нс	Изображение системы
20	
40	

Время, нс	Изображение системы
60	
80	

Время, нс	Изображение системы
100	

Стабилизация энергии ван-дер-ваальсова взаимодействия винпоцетина с носителем наблюдалась после 70 нс времени моделирования (рис. 6.20).

При изучении высвобождения винпоцетина из сплава с β -циклодекстрином 1:5 по массе в течение времени моделирования не наблюдалось высвобождения молекул винпоцетина в водную среду. В то же время не наблюдалось и высвобождения молекул β -циклодекстрина в воду, в то время как молекулы воды проникали в сплав β -циклодекстрина с винпоцетином (табл. 6.19).

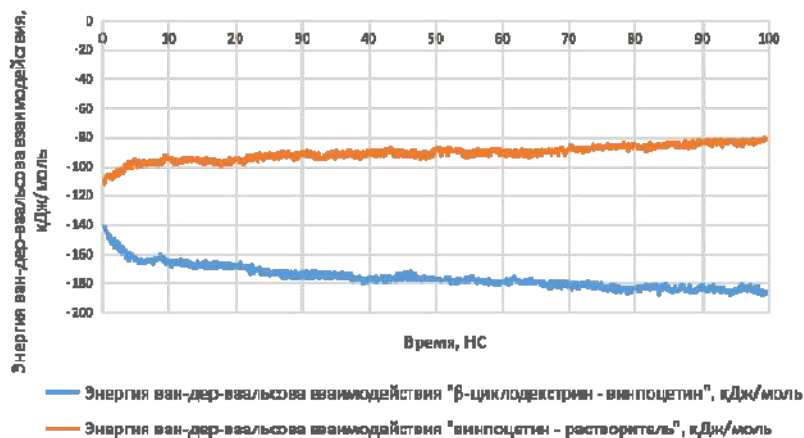


Рис. 6.20

Энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия винпоцетина с β -циклодекстрином и с растворителем (водой) в пересчете на одну молекулу винпоцетина при соотношении винпоцетина и β -циклодекстрина 1:2 по массе

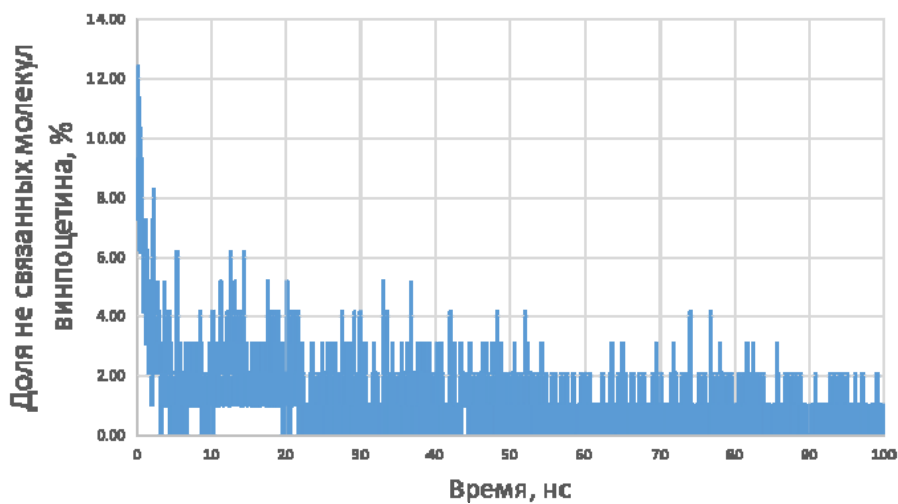


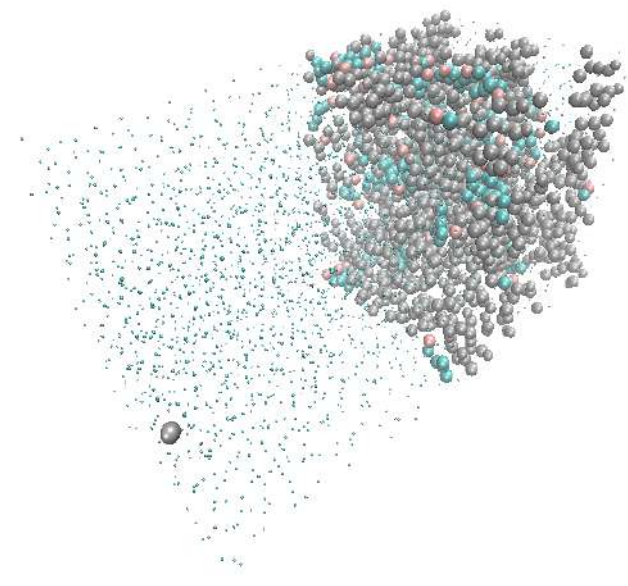
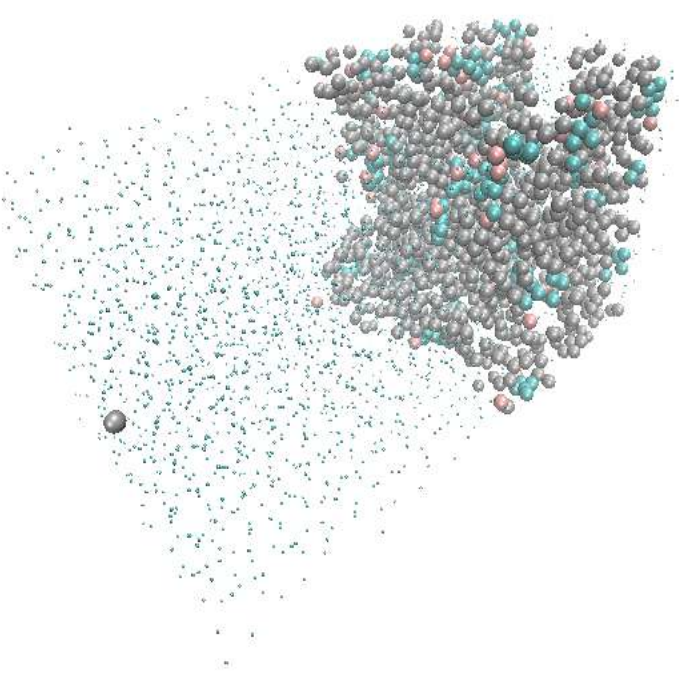
Рис. 6.21

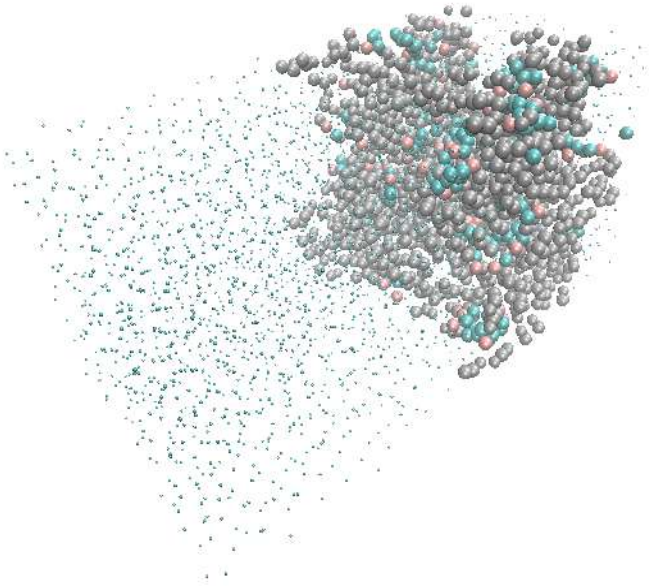
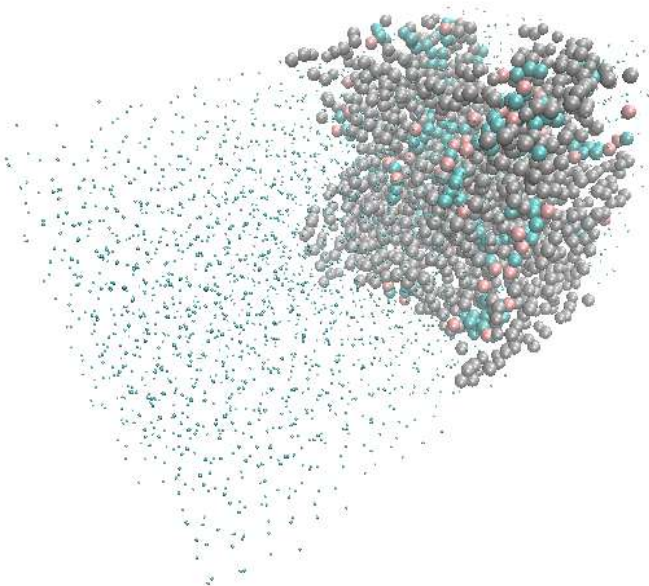
Оценка доли молекул винпоцетина, не связанных с β -циклодекстрином, в воде при соотношении винпоцетина и β -циклодекстрина 1:2 по массе

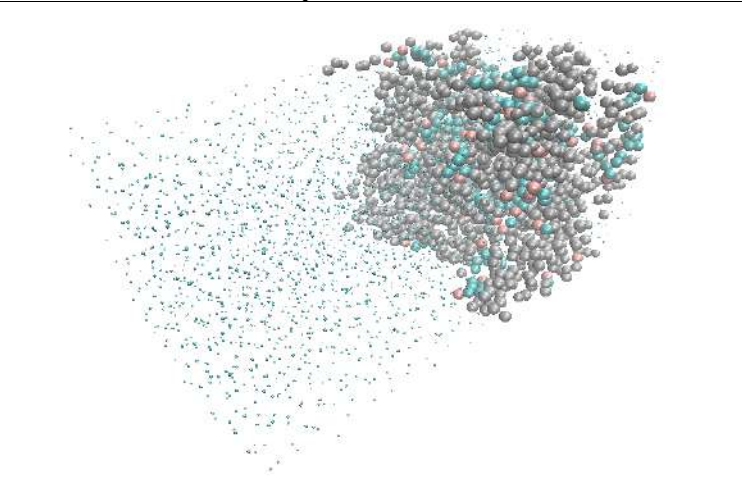
Таблица 6.19

Моделирование молекулярной динамики высвобождения винпоцетина из сплава с β -циклодекстрином 1:5 по массе в воду

Время, нс	Изображение системы
0	

Время, нс	Изображение системы
20	 A 3D visualization of a molecular system at 20 ns. The system consists of a large, dense cluster of atoms on the right side, primarily colored grey, with some red and teal atoms interspersed. To the left of this cluster is a large, diffuse cloud of small, light blue-green particles. A single, larger grey sphere is isolated in the lower-left region of the frame.
40	 A 3D visualization of the same molecular system at 40 ns. The large, dense cluster of atoms on the right remains, with a similar composition of grey, red, and teal atoms. The diffuse cloud of light blue-green particles on the left is still present. The isolated grey sphere in the lower-left region is also visible, showing a slight change in position compared to the 20 ns snapshot.

Время, нс	Изображение системы
60	
80	

Время, нс	Изображение системы
100	

Стабилизация энергии ван-дер-ваальсова взаимодействия винпоцетина с носителем наблюдалась после 70 нс времени моделирования (рис. 6.22).

При моделировании высвобождения винпоцетина из сплава с β -циклодекстрином в соотношении 1:2 по массе в кислой среде наблюдались редкие события высвобождения молекул винпоцетина в воду (табл. 6.20).

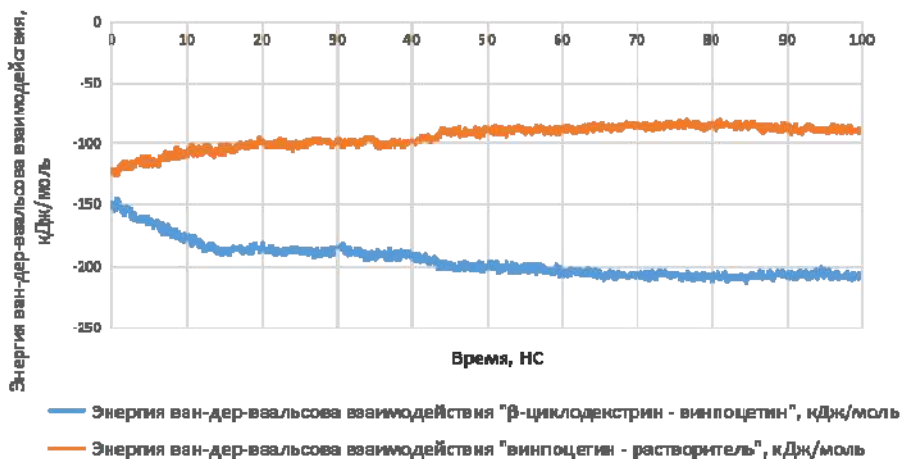


Рис. 6.22

Энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия винпоцетина с β -циклодекстрином и с растворителем (водой) в пересчете на одну молекулу винпоцетина при соотношении винпоцетина и β -циклодекстрина 1:5 по массе

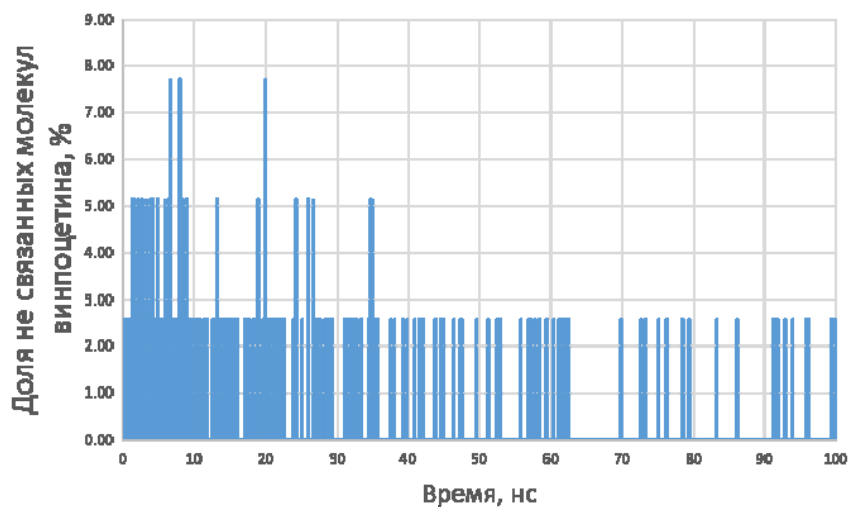


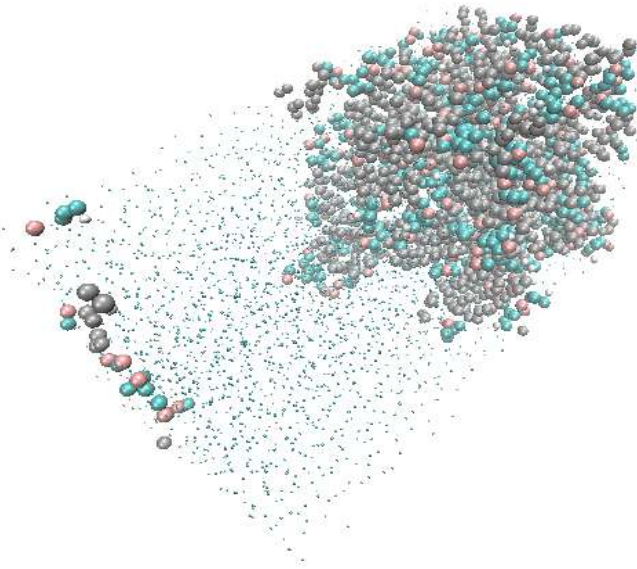
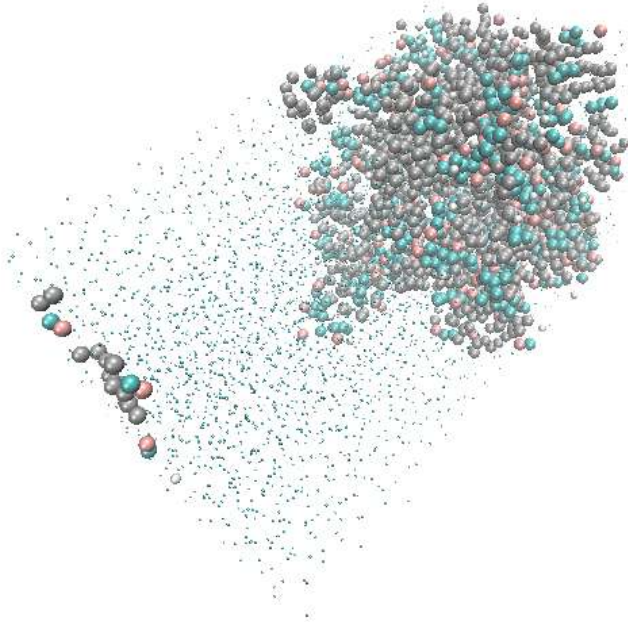
Рис. 6.23

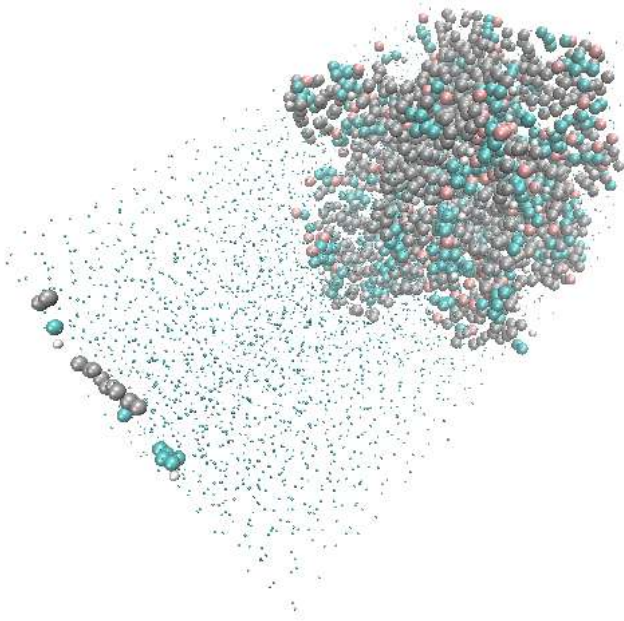
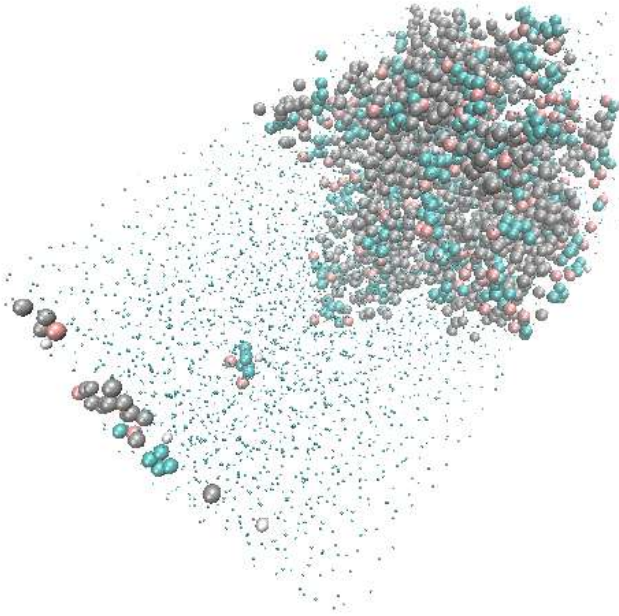
Оценка доли молекул винпоцетина, не связанных с β -циклодекстрином, в воде при соотношении винпоцетина и β -циклодекстрина 1:5 по массе

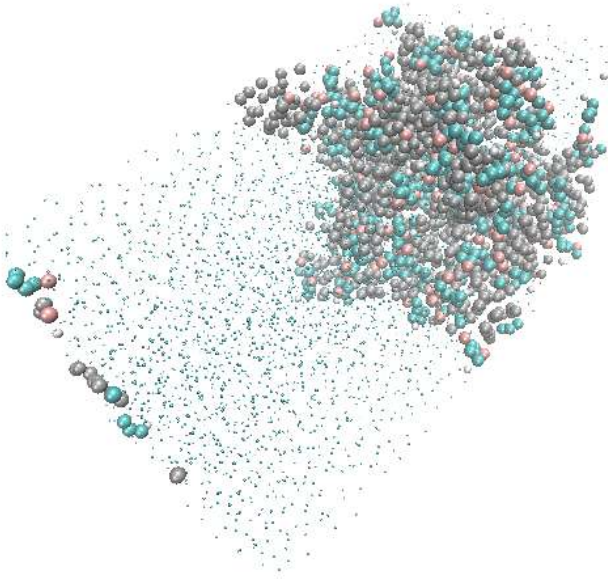
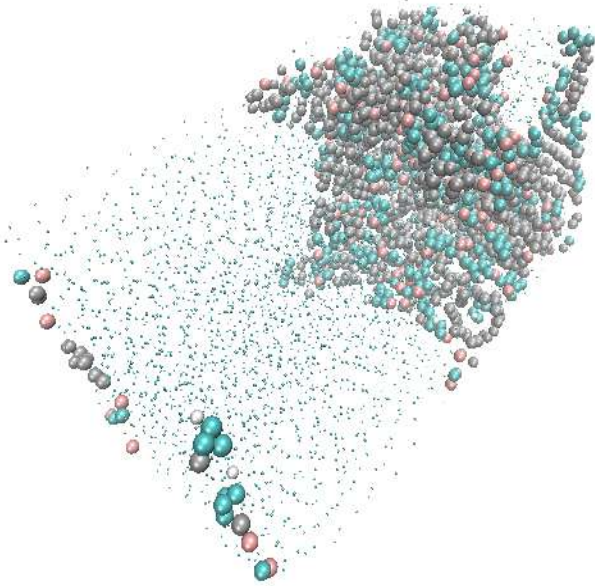
Таблица 6.20

Моделирование молекулярной динамики высвобождения винпоцетина из сплава с β -циклодекстрином 1:2 по массе в воду с pH 2,0

Время, нс	Изображение системы
0	

Время, нс	Изображение системы
20	
40	

Время, нс	Изображение системы
60	
66,45	

Время, нс	Изображение системы
80	
100	

Стабилизация энергии ван-дер-ваальсова взаимодействия с носителем при высвобождении винпоцетина из сплава с β -циклодекстрином в соотношении 1:2 по массе наблюдалась после 60 нс времени моделирования (рис. 6.24).

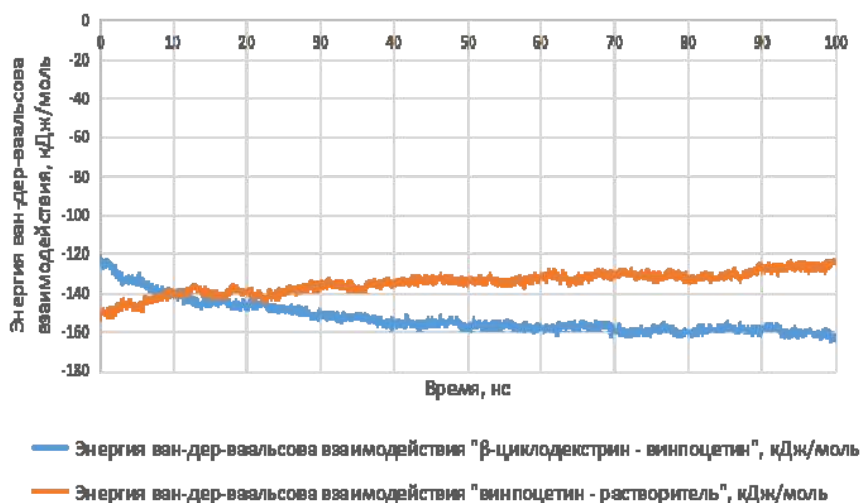


Рис. 6.24

Энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия винпоцетина с β-циклодекстрином и с растворителем (водой) при pH 2,0 в пересчете на одну молекулу винпоцетина при соотношении винпоцетина и β-циклодекстрина 1:2 по массе

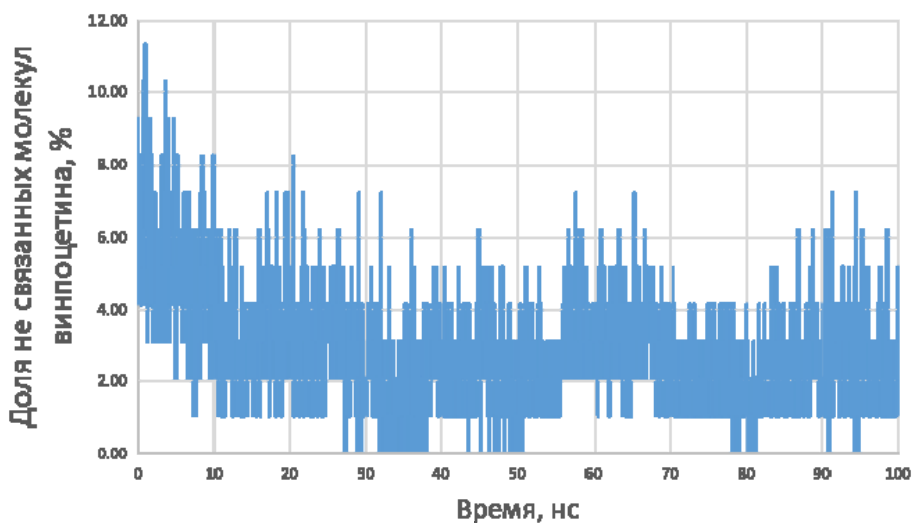


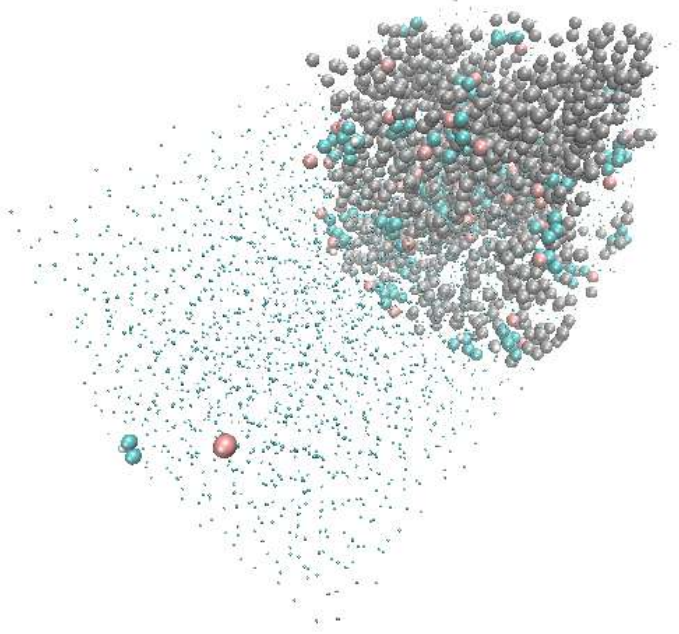
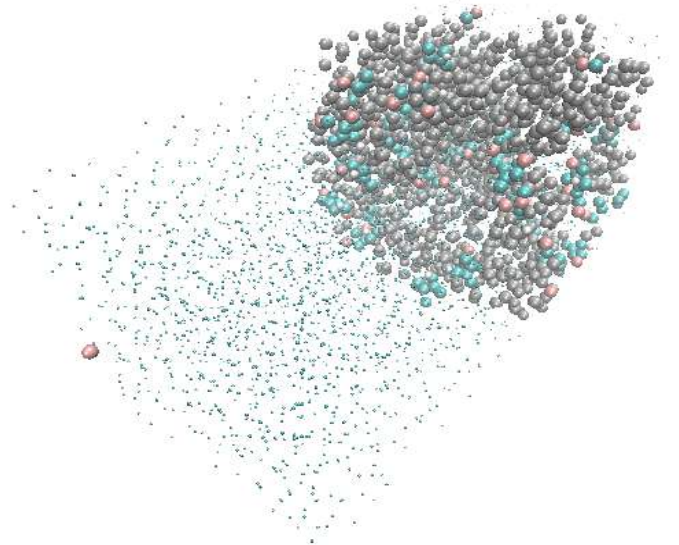
Рис. 6.25

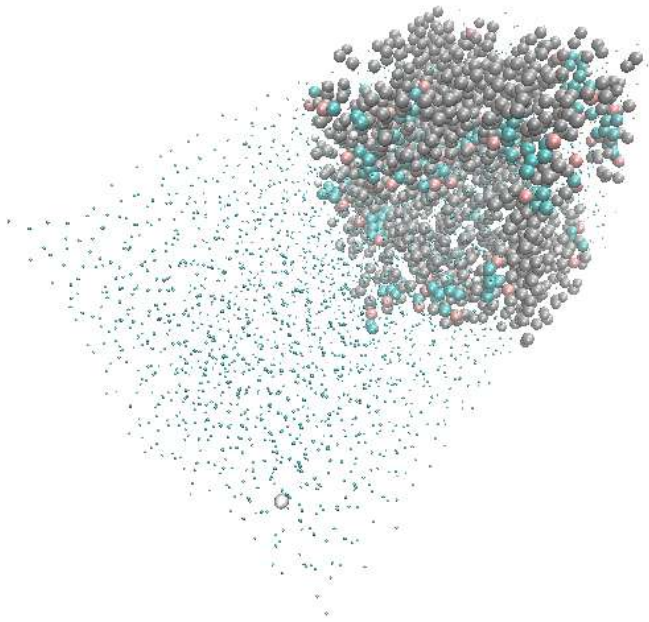
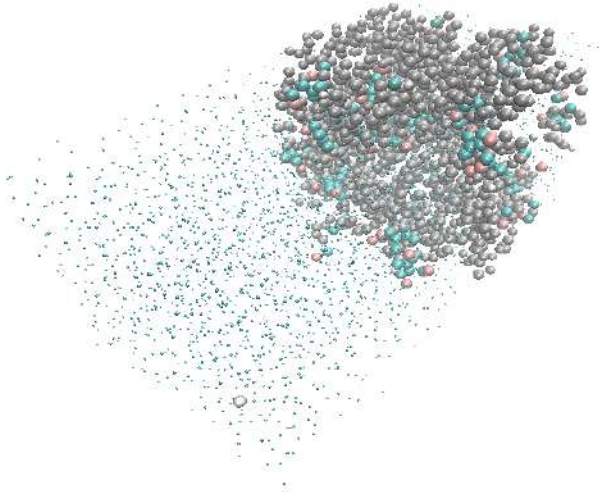
Оценка доли молекул винпоцетина, не связанных с β-циклодекстрином, в воде при pH 2,0 при соотношении винпоцетина и β-циклодекстрина 1:2 по массе

При моделировании системы, содержащей винпоцетин и β-циклодекстрин в соотношении 1:5 по массе, в кислой среде существенного высвобождения молекул винпоцетина в воду не наблюдалось (табл. 6.21).

**Моделирование молекулярной динамики высвобождения винпоцетина
из сплава с β -циклодекстрином 1:5 по массе в воду с pH 2,0**

Время, нс	Изображение системы
0	
20	

Время, нс	Изображение системы
40	
60	

Время, нс	Изображение системы
80	
100	

Стабилизация энергии ван-дер-ваальсова взаимодействия винпоцетина с носителем для системы из винпоцетина с β -циклодекстрином в соотношении 1:5 по массе наблюдалась после 70 нс времени моделирования (рис. 6.26).

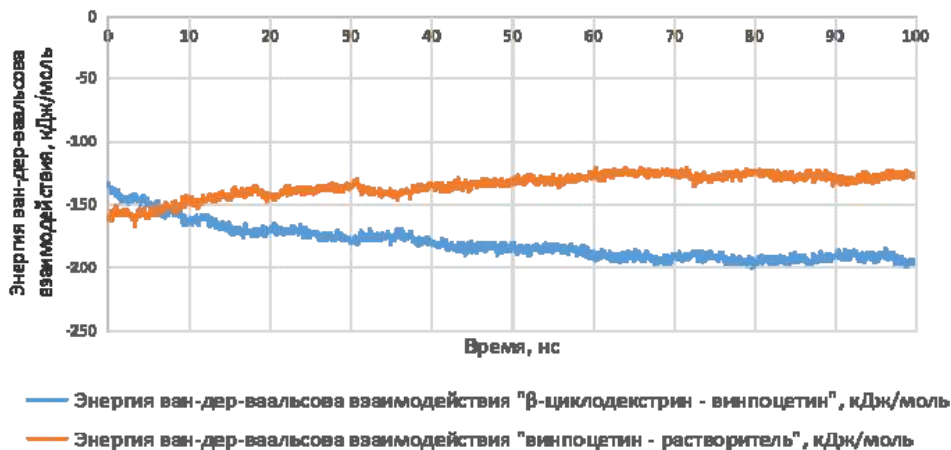


Рис. 6.26

Энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия винпоцетина с β -циклодекстрином и с растворителем (водой) при pH 2,0 в пересчете на одну молекулу винпоцетина при соотношении винпоцетина и β -циклодекстрина 1:5 по массе

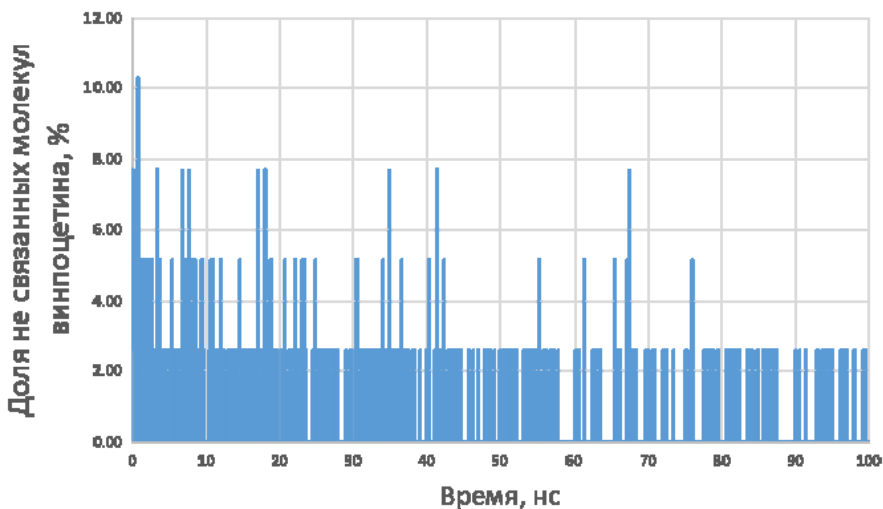


Рис. 6.27

Оценка доли молекул винпоцетина, не связанных с β -циклодекстрином, в воде при pH 2,0 при соотношении винпоцетина и β -циклодекстрина 1:5 по массе

6.5. Моделирование процесса высвобождения винпоцетина из сплава с поливинилпирролидоном

Цель исследования: определить оптимальное соотношение винпоцетина и поливинилпирролидоном (ПВП) в лекарственной форме (1:2 или 1:5) по результатам моделирования молекулярной динамики высвобождения действующего вещества в водную среду.

Сборка моделируемых систем производилась с использованием программы Gromacs 2019. В состав моделируемой системы были включены молекулы ПВП (рис. 6.28) длиной 83 мономера с молярной массой 9,227 кДа.

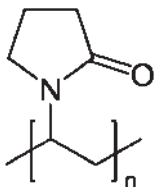


Рис. 6.28

Структура молекулы ПВП

Моделирование молекулярной динамики высвобождения винпоцетина из ПВП осуществлялось в течение 100 нс с использованием программы Gromacs 2019 в силовом поле Gromos 54a7. Параметризация фрагмента молекулы ПВП производилась с использованием интернет-сервиса Automatic Topology Builder, после чего производилась сборка молекулы полимера из 83-х мономеров с использованием программы Assemble. В таблице 6.22 приведены молекулярные составы моделируемых систем.

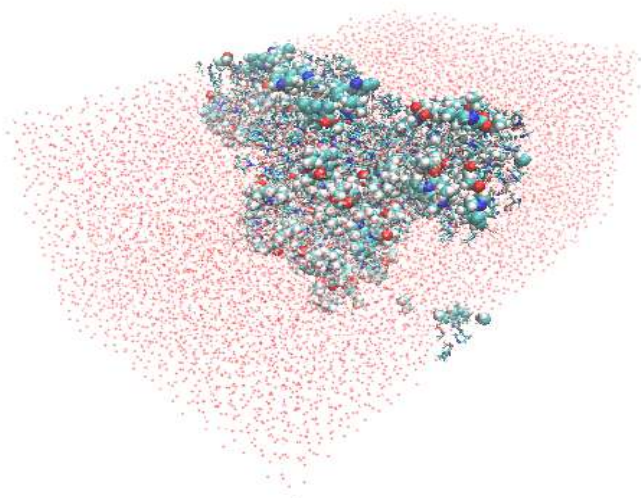
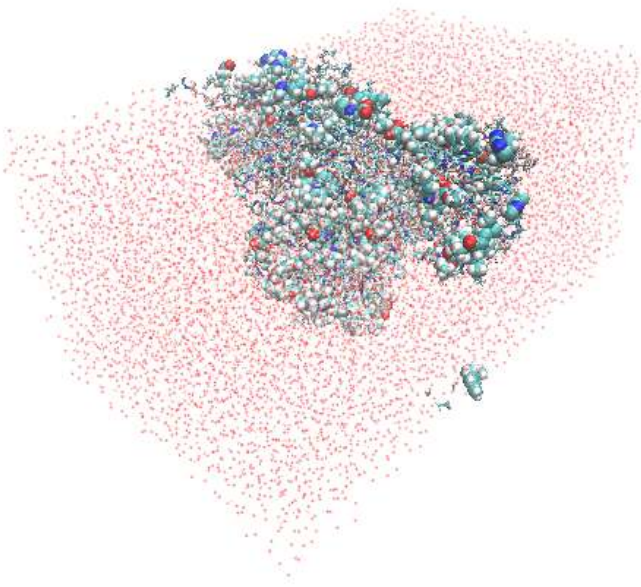
Таблица 6.22

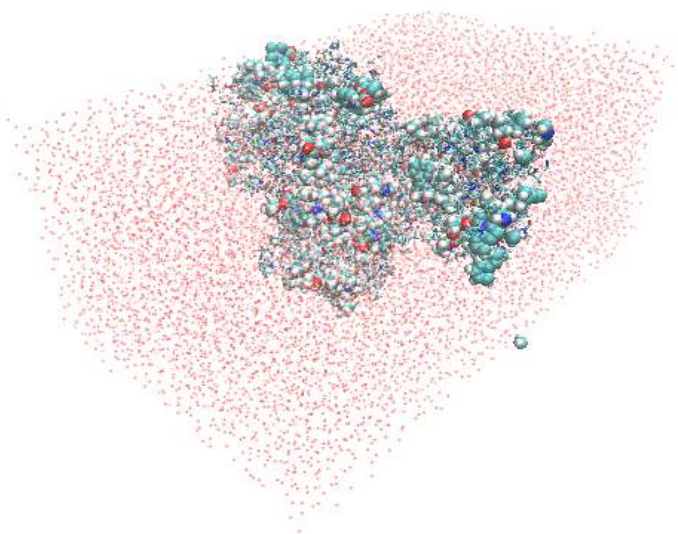
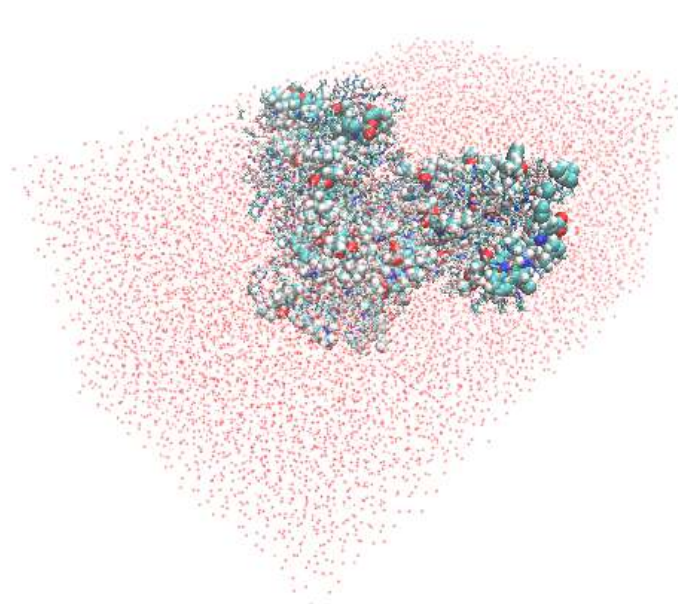
Количества молекул компонентов моделируемых систем при изучении высвобождения винпоцетина в водную среду из сплава с ПВП

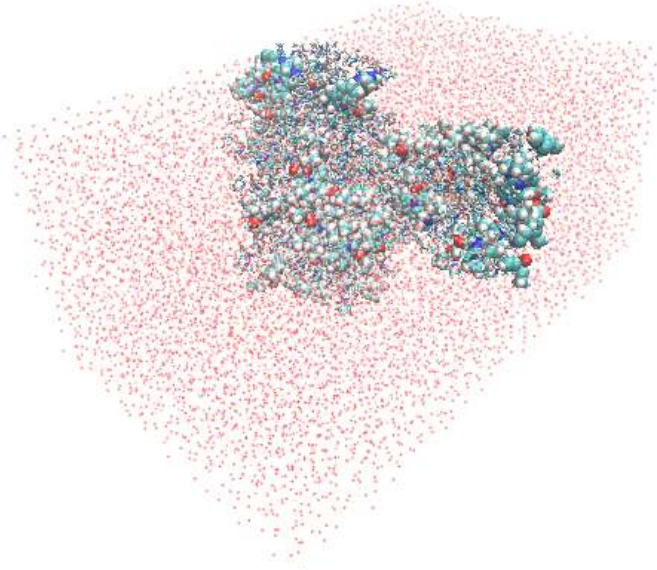
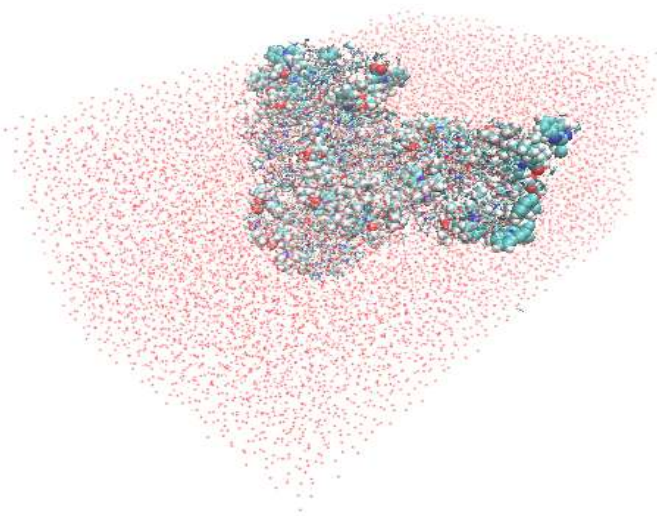
Вещество	Винпоцетин — ПВП 1:2	Винпоцетин — ПВП 1:5	Винпоцетин-катион — ПВП 1:2	Винпоцетин-катион — по ПВП 1:5
Винпоцетин	53	21	—	—
Винпоцетин-катион	—	—	52	21
Ион Cl ⁻	—	—	52	21
ПВП	4	4	4	4
Вода	14 408	13 144	16 929	13 557

При моделировании высвобождения винпоцетина из ПВП в соотношении 1:2 в нейтральной среде не наблюдалось выхода молекул вещества в водную среду (табл. 6.23).

**Моделирование молекулярной динамики высвобождения
винпоцетина из сплава с ПВП 1:2 по массе**

Время, нс	Изображение системы
0	
20	

Время, нс	Изображение системы
40	
60	

Время, нс	Изображение системы
80	
100	

Энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия винпоцетина с ПВП стабилизировалась на этапе термодинамического уравнивания и оставалась стабильной в процессе основного этапа моделирования (рис. 6.29).

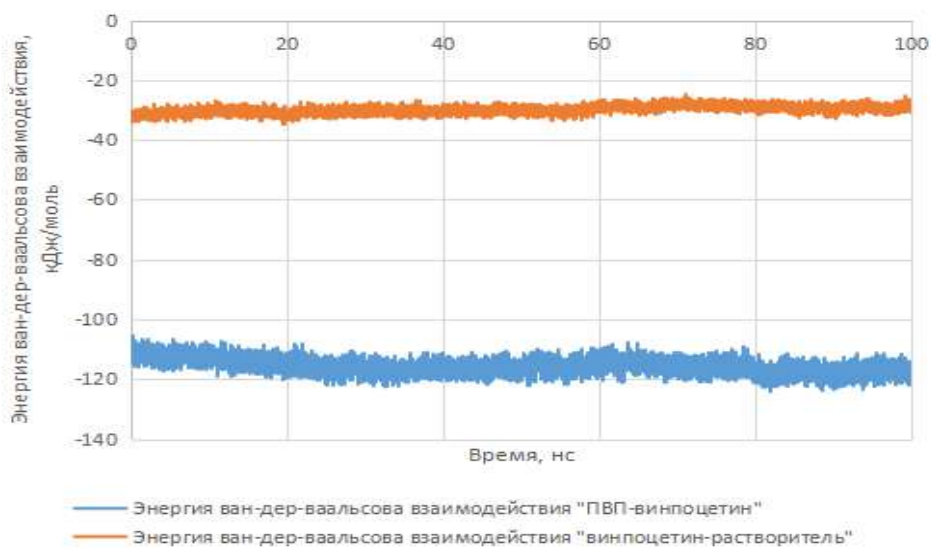


Рис. 6.29

Энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия винпоцетина с ПВП и с растворителем (водой) в пересчете на одну молекулу винпоцетина при соотношении винпоцетина и ПВП 1:2 по массе

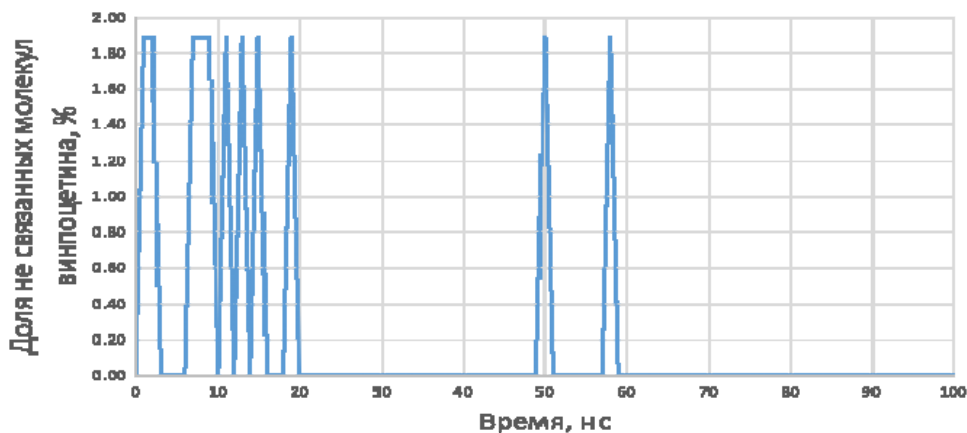
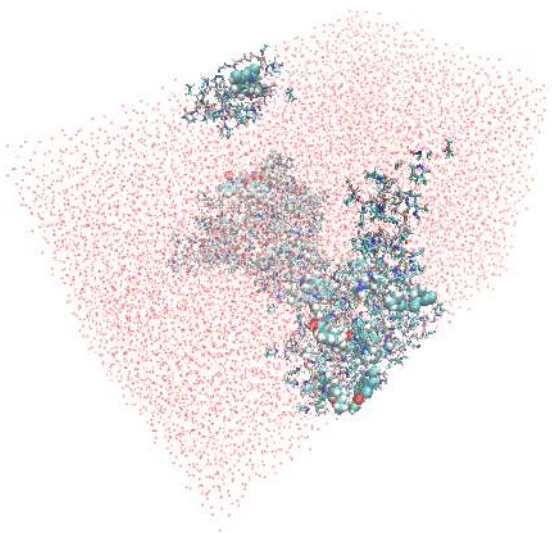
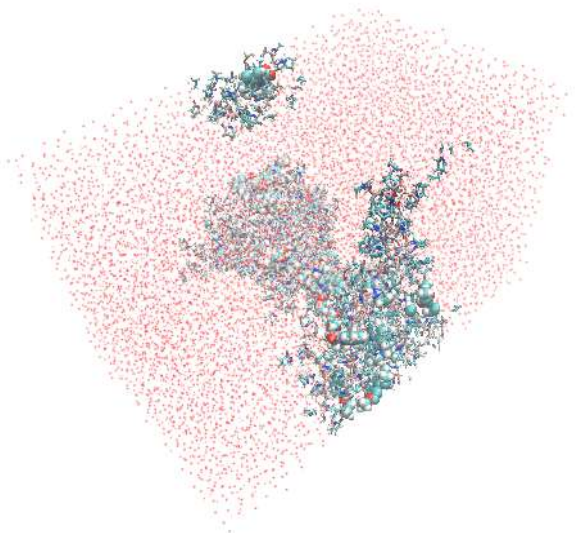


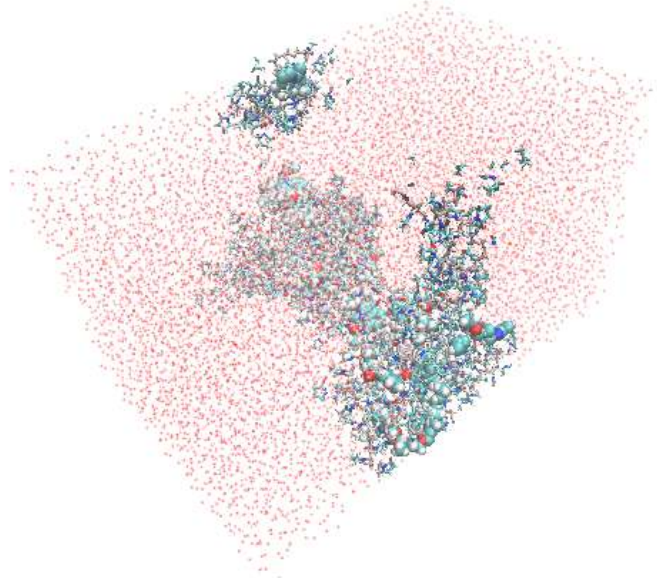
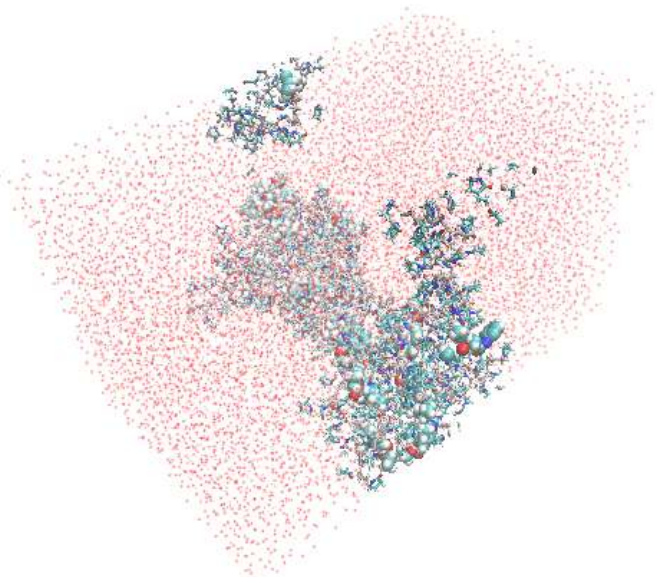
Рис. 6.30

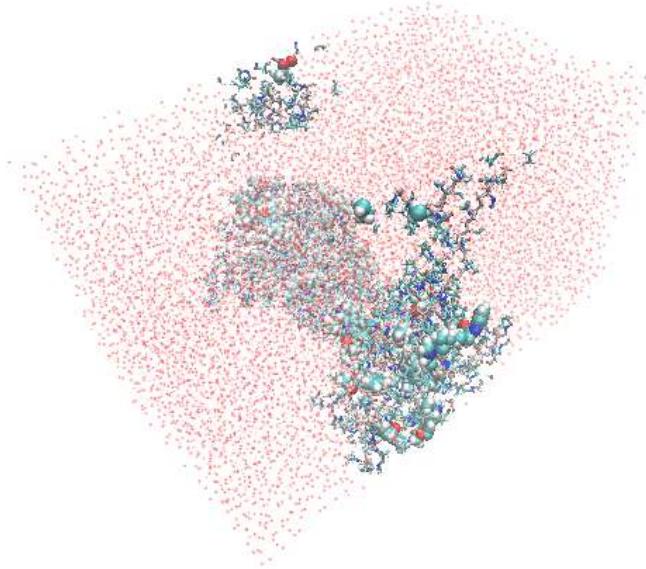
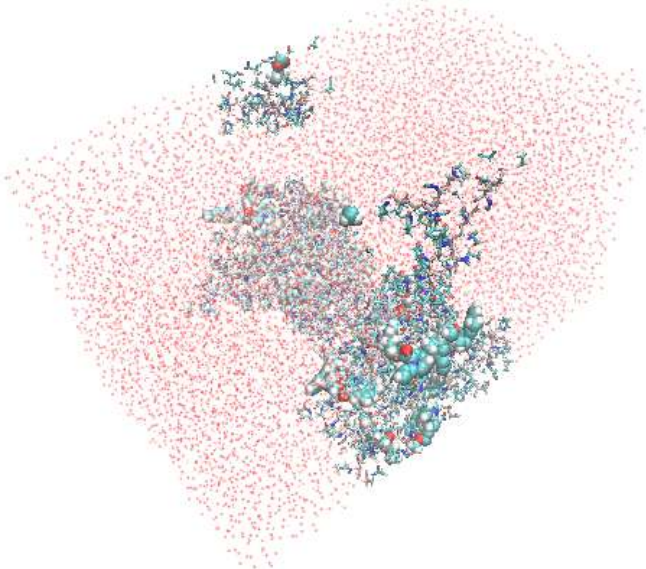
Оценка доли молекул винпоцетина, не связанных с ПВП, в воде при соотношении винпоцетина и ПВП 1:2 по массе

При моделировании высвобождения винпоцетина из сплава с ПВП в соотношении 1:5 по массе в нейтральной среде так же не наблюдалось высвобождение молекул вещества в растворитель (табл. 6.24).

**Моделирование молекулярной динамики высвобождения винпоцетина
из сплава с ПВП 1:5 по массе**

Время, нс	Изображение системы
0	
20	

Время, нс	Изображение системы
40	 A 3D visualization of a molecular dynamics simulation at 40 nanoseconds. The system is contained within a diamond-shaped periodic boundary box. It features a large, diffuse cloud of small red spheres representing water molecules. Superimposed on this are several protein molecules, depicted as blue and cyan sticks with red and white spheres representing specific atoms. The proteins are clustered together in the center-right area of the box.
60	 A 3D visualization of the same molecular dynamics simulation at 60 nanoseconds. The overall composition is similar to the 40 ns snapshot, with a large water cloud and protein clusters. However, the spatial arrangement of the protein molecules and the local density of the water molecules show slight changes, indicating the dynamic nature of the system over time.

Время, нс	Изображение системы
80	
100	

Энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия винпоцетина с ПВП стабилизировалась на этапе термодинамического уравнивания и оставалась стабильной в процессе основного этапа моделирования (рис. 6.32).

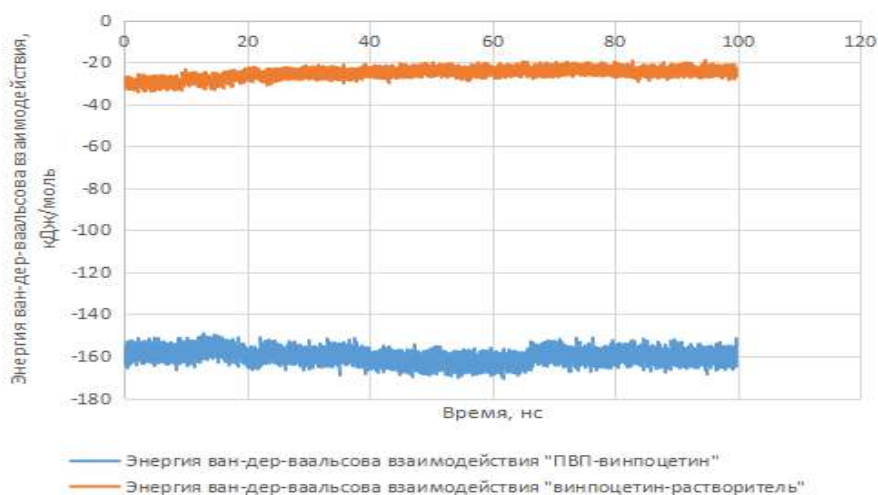


Рис. 6.31

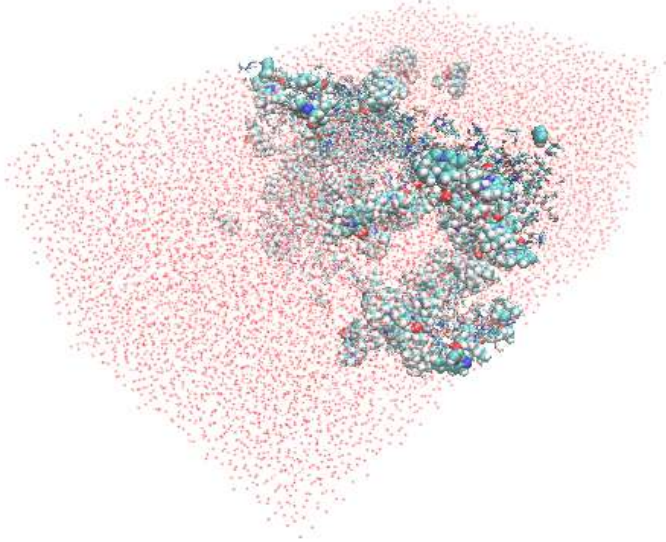
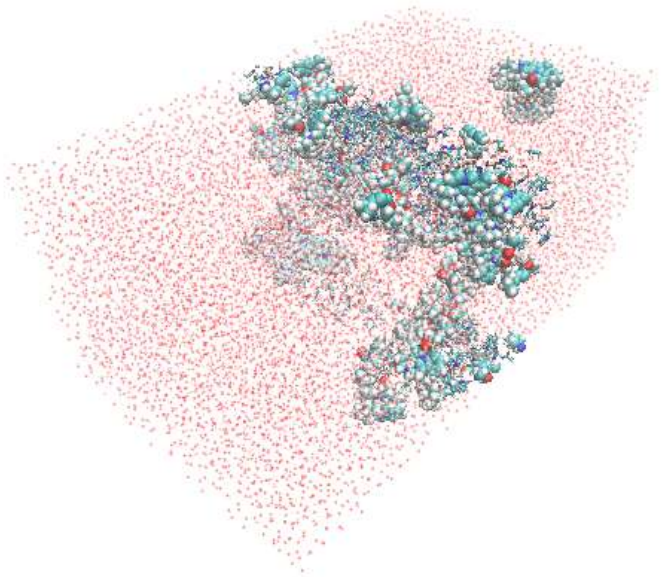
Энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия винпоцетина с ПВП и с растворителем (водой) в пересчете на одну молекулу винпоцетина при соотношении винпоцетина и ПВП 1:5 по массе

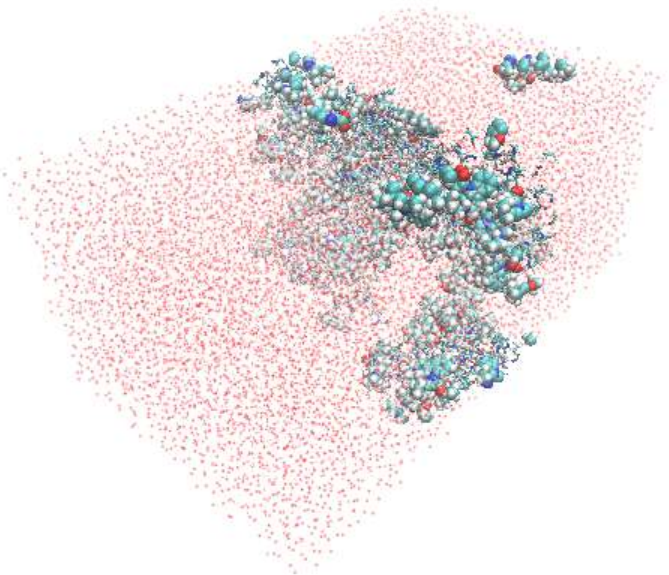
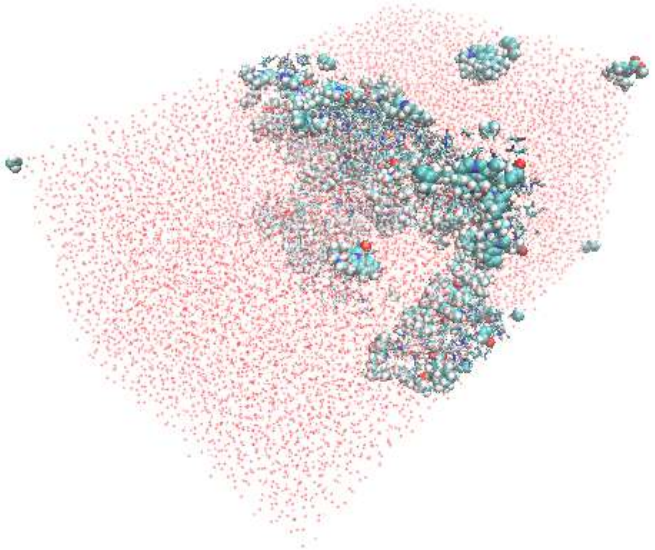
При моделировании молекулярной динамики высвобождения винпоцетина из ПВП в соотношении 1:2 в кислой среде наблюдалось стабильное высвобождение части молекул вещества в растворитель.

Таблица 6.25

Моделирование молекулярной динамики высвобождения винпоцетина из сплава с ПВП 1:2 по массе с pH 2,0

Время, нс	Изображение системы
0	

Время, нс	Изображение системы
20	
40	

Время, нс	Изображение системы
60	
80	

Время, нс	Изображение системы
100	

Энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия винпоцетина с ПВП стабилизировалась на этапе термодинамического уравнивания и оставалась стабильной в процессе основного этапа моделирования (рис. 6.32).

При моделировании высвобождения винпоцетина из ПВП в соотношении 1:5 в кислой среде существенного высвобождения молекул винпоцетина в растворитель в течение времени моделирования не наблюдалось (табл. 6.26).

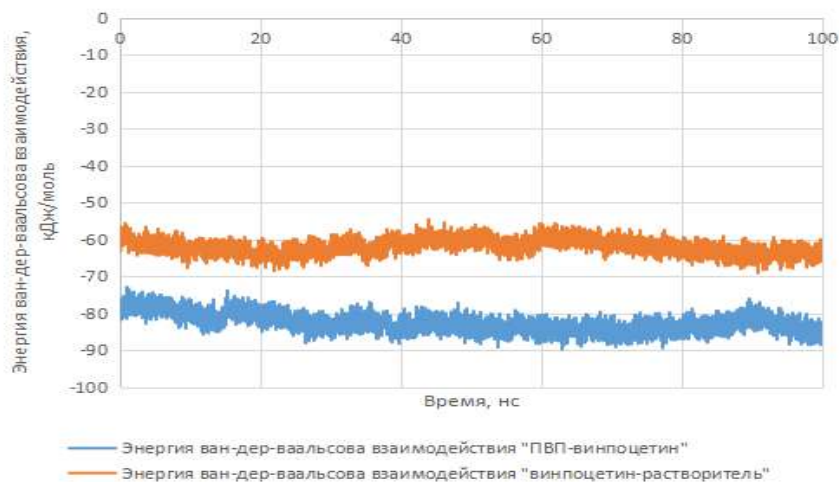


Рис. 6.32

Энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия винпоцетина с ПВП и с растворителем (водой) при pH 2,0 в пересчете на одну молекулу винпоцетина при соотношении винпоцетина и ПВП 1:2 по массе

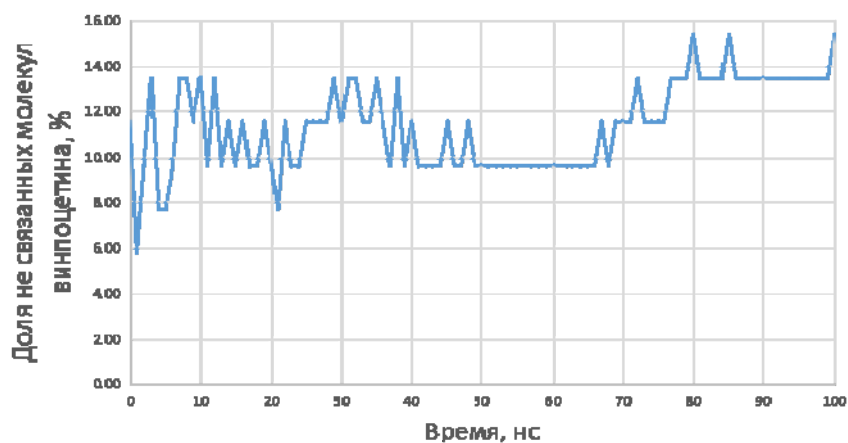


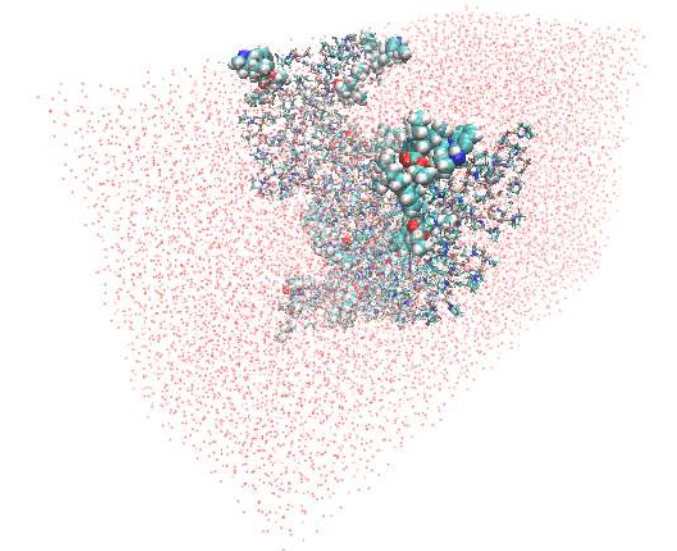
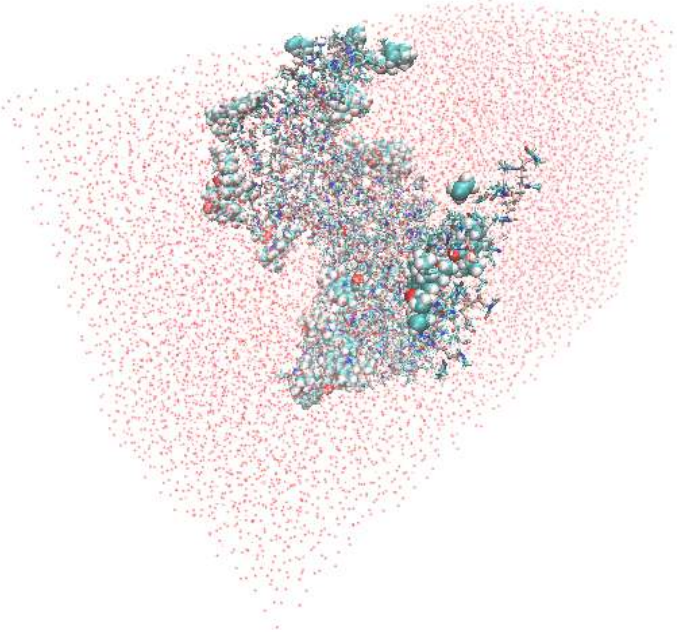
Рис. 6.33

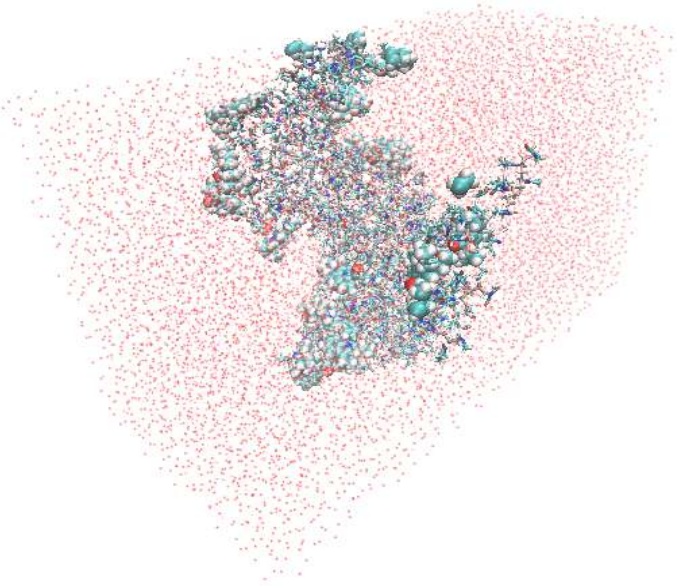
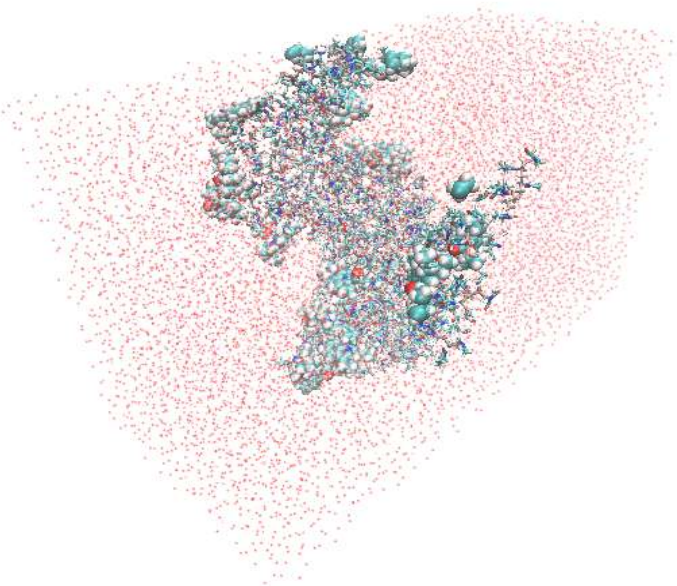
Оценка доли молекул винпоцетина, не связанных с ПВП, в воде при pH 2,0 при соотношении винпоцетина и ПВП 1:2 по массе

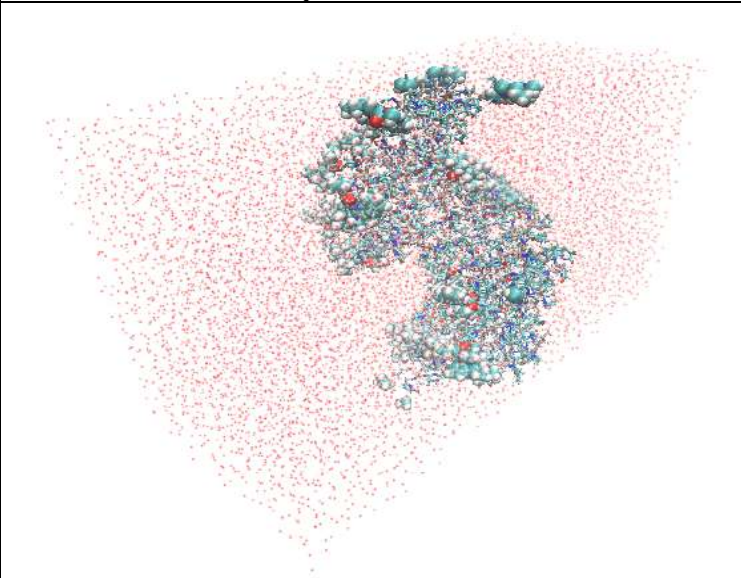
Таблица 6.26

Моделирование молекулярной динамики высвобождения винпоцетина из сплава с ПВП 1:5 по массе с pH 2,0

Время, нс	Изображение системы
0	

Время, нс	Изображение системы
20	 A 3D visualization of a molecular system at 20 ns. The system consists of a dense cluster of atoms, with carbon atoms shown in light blue, oxygen in red, and hydrogen in white. The cluster is surrounded by a large, diffuse cloud of pinkish-red particles, likely representing a solvent or a specific simulation environment. The overall shape is somewhat irregular and elongated.
40	 A 3D visualization of the same molecular system at 40 ns. The central cluster of atoms (carbon in light blue, oxygen in red, hydrogen in white) remains, but its position and orientation within the surrounding pinkish-red particle cloud have shifted compared to the 20 ns snapshot. The distribution of the surrounding particles also appears slightly more dispersed.

Время, нс	Изображение системы
60	
80	

Время, нс	Изображение системы
100	

Энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия винпоцетина с ПВП стабилизировалась на этапе термодинамического уравнивания и оставалась стабильной в процессе основного этапа моделирования (рис. 6.34).

По результатам проведенных вычислительных экспериментов были рассчитаны средние значения ван-дер-ваальсовых энергий связывания винпоцетина с носителями и с растворителем, а также средняя доля молекул винпоцетина, не связанных с носителем (табл. 6.27).

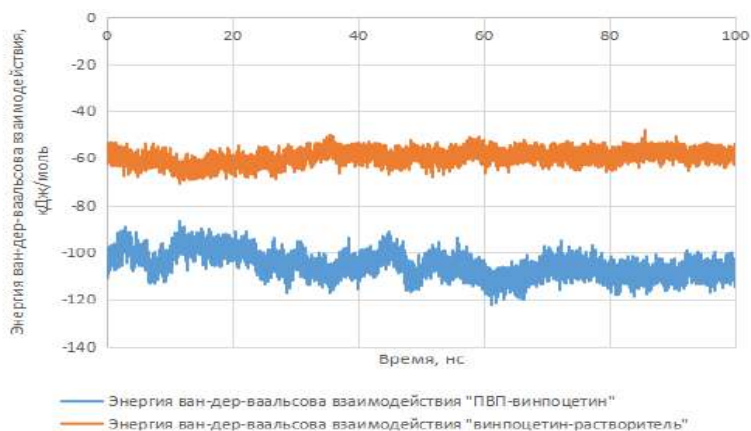


Рис. 6.34

Энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия винпоцетина с ПВП и с растворителем (водой) при pH 2,0 в пересчете на одну молекулу винпоцетина при соотношении винпоцетина и ПВП 1:5 по массе

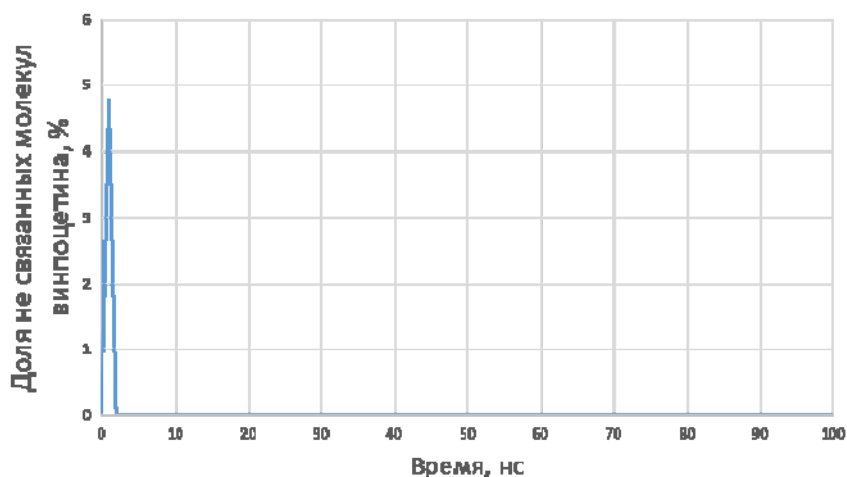


Рис. 6.35

Оценка доли молекул винпоцетина, не связанных с ПВП, в воде при pH 2,0 при соотношении винпоцетина и ПВП 1:5 по массе

Таблица 6.27

Средние значения параметров высвобождения винпоцетина из исследуемых комплексов с полимерами

Система	Средняя энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия винпоцетина с полимером, кДж/моль	Средняя энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия винпоцетина с растворителем, кДж/моль	Средняя доля молекул винпоцетина, не связанных с носителем, %
Винпоцетин — ПЭГ-4000 1:2	-57,88±3,80	-106,25±4,75	15,274±3,44
Винпоцетин — ПЭГ-4000 1:5	-97,74±6,93	-116,21±7,64	2,060±2,24
Винпоцетин — ПЭГ-4000 1:2 pH 2,0	-88,58±4,18	-173,95±5,60	5,893±1,00
Винпоцетин — ПЭГ-4000 1:5 pH 2,0	-120,51±8,41	-165,37±6,10	1,898±2,06
Винпоцетин — ПЭГ-6000 1:2	-69,24±4,56	-108,15±5,24	8,837±3,05
Винпоцетин — ПЭГ-6000 1:5	-98,54±6,40	-113,09±5,88	2,622±2,63
Винпоцетин — ПЭГ-6000 1:2 pH 2,0	-90,97±4,15	-172,08±4,79	5,931±2,17
Винпоцетин — ПЭГ-6000 1:5 pH 2,0	-117,86±5,80	-166,59±5,18	1,912±2,02
Винпоцетин — β-циклодекстрин 1:2	-183,98±1,81	-85,60±2,16	0,539±0,73
Винпоцетин — β-циклодекстрин 1:5	-206,59±3,18	-87,22±2,21	0,092±0,48
Винпоцетин — β-циклодекстрин 1:2 pH 2,0	-158,68±1,82	-130,70±2,73	2,559±1,29
Винпоцетин — β-циклодекстрин 1:5 pH 2,0	-192,22±2,65	-127,04±2,49	0,275±0,86
Винпоцетин — ПВП 1:2	-115,85±2,68	-29,88±1,32	0,205±0,59
Винпоцетин — ПВП 1:5	-160,11±2,85	-25,44±2,27	0,000±0,00
Винпоцетин — ПВП 1:2 pH 2,0	-82,71±2,53	-62,02±2,04	11,386±1,94
Винпоцетин — ПВП 1:5 pH 2,0	-105,57±5,10	-59,47±2,77	0,047±0,47

Полученные данные показывают, что значения энергий ван-дер-ваальсова взаимодействия между винпоцетином и полимером, а также винпоцетином и водой для ПЭГ-4000 и ПЭГ-6000 как при соотношении 1:2, так и при соотношении 1:5 сходны. Это свидетельствует о том, что сродство винпоцетина к данным полимерам сходно. Основное отличие в характере высвобождения винпоцетина из ПЭГ-4000 и ПЭГ-6000 заключается в том, что в нейтральной среде при высвобождении из ПЭГ-4000 образуются кластеры молекул винпоцетина, в то время как при высвобождении из ПЭГ-6000 в нейтральной среде образования кластеров не наблюдается.

Наиболее прочное связывания винпоцетина по результатам моделирования наблюдается для β -циклодекстрина, а доля молекул высвободившихся из данного носителя минимальна.

Высвобождение винпоцетина из ПВП в существенном количестве происходит только в кислой среде и при соотношении винпоцетина с полимером 1:2 по массе.

Для всех носителей наблюдается повышенное высвобождение молекул винпоцетина в кислой среде и при увеличении соотношения в сплаве в сторону винпоцетина.

Выводы к главе 6

При pH 6,8 ПЭГ-1500 способствует солюбилизации винпоцетина и существенно повышает его растворимость в воде. Высвобождение винпоцетина в воду происходит в более полной мере при использовании соотношения винпоцетина с полиэтиленгликолем 1:5 по сравнению с соотношением 1:2. При pH 2,0 винпоцетин высвобождается в воду более эффективно по сравнению с pH 6,8.

При pH 2,0 различие между эффективностью солюбилизации винпоцетина ПЭГ-1500 при соотношениях 1:2 и 1:5 есть, но не столь значительное, как при pH 6,8.

ПЭГ-6000 является более эффективным солюбилизатором винпоцетина по сравнению с ПЭГ-4000.

Эффективность высвобождения винпоцетина из β -циклодекстрина значительно ниже по сравнению с ПЭГ и ПВП.

Равновесие при высвобождении винпоцетина из исследуемых носителей наступает быстрее при соотношении винпоцетина с носителем 1:5, по сравнению с соотношением 1:2.

Эффективность высвобождения винпоцетина при pH 2,0 выше для всех исследуемых носителей по сравнению с высвобождением в нейтральной среде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В монографии проведено компьютерное моделирование процессов высвобождения лекарственных веществ из оболочек микрокапсул, из образцов ТД, образования липосом из соевого лецитина, адсорбции винпоцетина на поверхности кремния и оксида кремния в различных средах методом молекулярной механики mm⁺.

Создание и дальнейшее совершенствование таких систем позволит получать высокоэффективные лекарственные препараты направленного действия, не требующие сложной схемы приема, простые в употреблении.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Адамсон, А.* Физическая химия поверхностей / А. Адамсон. — М. : Мир, 1979. — 564 с.
2. *Бродская, Е. Н.* Компьютерное моделирование мицеллярных систем / Е. Н. Бродская // Коллоидный журнал. — 2012. — Т. 74, № 2. — С. 167–186.
3. *Бродская, Е. Н.* Молекулярное моделирование двойного слоя мицелл / Е. Н. Бродская, О. В. Семашко, Г. В. Муджикова // Коллоидный журнал. — 2012. — Т. 74, № 2. — С. 132–136.
4. *Буслаев, П. И.* Моделирование биологических мембран методом молекулярной динамики: использование метода главных компонент для анализа конформационных изменений молекул липидов / П. И. Буслаев, С. В. Грудинин. — М. : МФТИ, 2014. — 97 с.
5. *Воронков, А. В.* Новая математическая модель для прогнозирования эндотелиопротекторной активности веществ на основе молекулярного докинга / А. В. Воронков, А. А. Глушко // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. — 2013. — № 3. — С. 42–47.
6. Выбор гидрофобной оболочки для микрокапсулирования винпоцетина / Ю. А. Полковникова, А. А. Глушко, И. Ю. Михайловская, Ё. С. Кариева // Фармация и фармакология. — 2017. — 5 (4). — С. 344–367.
7. *Глушко, А. А.* Молекулярные мишени для поиска веществ, обладающих эндотелиопротекторными свойствами (обзорная статья) / А. А. Глушко, А. В. Воронков, М. В. Черников // Биоорганическая химия. — 2014. — Т. 40, № 5. — С. 515–527.
8. *Глушко, А. А.* Новая методика математического моделирования процесса жидкостной экстракции на основе молекулярной динамики / А. А. Глушко, С. В. Халилова // в сборнике : Беликовские чтения материалы IV Всероссийской научно-практической конференции. Пятигорск. — 2015. — С. 60–62.
9. Использование компьютерного дизайна при разработке лекарственных препаратов на кафедре фармацевтической технологии / С. О. Лосенкова, А. В. Погребняк, К. И. Максименкова, С. И. Пархомец // Смоленский медицинский альманах. — 2015. — № 2. — С. 85–91.
10. Компьютерное моделирование как один из современных методов прогнозирования в фармацевтической технологии / С. О. Лосенкова, А. В. Погребняк, Ю. А. Морозов, Э. Ф. Степанова // Фармация и фармакология. — 2014. — № 6 (7). — С. 105–113.
11. *Кролевец, А. А.* Применение нано- и микрокапсулирования в фармацевтике и пищевой промышленности. Ч. 2. Характеристика инкапсулирования / А. А. Кролевец, Ю. А. Тырсин, Е. Е. Быковская // Вестник Российской академии наук. — 2013. — № 1. — С. 77–84.
12. Методы и достижения компьютерного моделирования клетки / А. С. Чиряпкин, А. А. Глушко, В. С. Чиряпкин, Т. А. Гендугов // Бюллетень науки и практики. — 2019. — Т. 5, № 5. — С. 128–135.

13. Механохимическое получение и свойства твердых дисперсий, образующих водорастворимые супрамолекулярные системы / А. В. Душкин, Е. С. Метелева, Ю. С. Чистяченко, С. С. Халиков // *Фундаментальные исследования*. — 2013. — № 1–3. — С. 741–749.

14. Микро- и наночастицы из альгината и хитозана для трансмукозальной доставки белка / Е. А. Киржанова, М. А. Печенкин, Н. Б. Демина, Н. Г. Балабушевич // *Вестник Московского университета. Сер. 2: Химия*. — 2016. — Т. 57, № 2. — С. 103–111.

15. *Минкин, В. И.* Строение молекул / В. И. Минкин, Б. Я. Симкин, Р. М. Миняев. — Ростов-на-Дону : Феникс, 1997. — 560 с.

16. Многоцентровая программа по оценке эффективности и безопасности новой схемы терапии больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью / А. А. Скоромец, М. М. Танащян, Е. И. Чуканова, Е. И. Петрова // *Ліки України*. — 2010. — № 4. — С. 56–57.

17. Моделирование и анализ молекулярной динамики систем «кремний — растворитель — винпоцетин» и «диоксид кремния — растворитель — винпоцетин» / Ю. А. Полковникова, А. С. Леньшин, А. А. Глушко, О. М. Хишова // *Разработка и регистрация*. — 2017. — № 4 (21). — С. 32–37.

18. Моделирование молекулярной динамики системы «желатин — винпоцетин» / Ю. А. Полковникова, А. И. Сливкин, К. Н. Корянова [и др.] // *Биофармацевтический журнал*. — 2018. — Т. 10, № 5. — С. 40–45.

19. Молекулярное моделирование двойного слоя мицелл / О. В. Семашко, С. В. Буров, Г. В. Муджигова, Е. Н. Бродская // *Вестник Казанского технологического университета*. — 2010. — № 1. — С. 132–136.

20. *Муджигова, Г. В.* Исследование механизма мицеллообразования в неполярных средах / Г. В. Муджигова, Е. Н. Бродская // *Коллоидный журнал*. — 2011. — Т. 73, № 5. — С. 672–679.

21. Нанотехнологии в медицине и фармацевтике / А. И. Марахова, В. Ю. Жилкина, О. А. Сацкевич, Я. М. Станишевский // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. — 2015. — № 1 (10). — С. 72–78.

22. *Невидимов, А. В.* Изучение возможности формирования сферических обратных мицелл поверхностно-активным веществом цилиндрической формы в присутствии воды / А. В. Невидимов, В. Ф. Разумов // *Прикладная математика и фундаментальная информатика*. — 2016. — № 3. — С. 101–107.

23. *Невидимов, А. В.* К вопросу о выборе оптимальной стратегии исследования обратных мицелл методом молекулярной динамики / А. В. Невидимов, В. Ф. Разумов // *Коллоидный журнал*. — 2013. — Т. 75, № 2. — С. 213.

24. *Оганесян, Э. Т.* Использование квантово-химических параметров для прогнозирования антирадикальной активности родственных структур, содержащих циннамоильный фрагмент. I. Производные коричной кислоты, халкона и флаванона / Э. Т. Оганесян, С. С. Шатохин, А. А. Глушко // *Фармация и фармакология*. — 2019. — Т. 7, № 1. — С. 53–66.

25. Оптические характеристики различных структур пористого кремния / А. С. Леньшин, В. М. Кашкаров, П. В. Середин [и др.] // *Журнал технической физики*. — 2014. — Т. 84, № 2. — С. 70–75.

26. *Пантюхин, А. В.* Разработка оптимальной технологии и исследование процесса микрокапсулирования гидрофобных веществ / А. В. Пантюхин // Вестник Воронежского Государственного университета. Сер.: Химия. Биология. Фармация. — 2006. — № 2. — С. 338–339.

27. Перспективы применения твердых дисперсий с поливинилпирролидоном в медицине и фармации / И. И. Краснюк (мл.), А. В. Беляцкая, И. И. Краснюк [и др.] // Фармация. — 2016. — 63 (6). — С. 7–11.

28. Повышение растворимости ангиопротектора методом твердых дисперсий / Р. У. Хабриев, В. А. Попков, В. Ю. Решетняк [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. — 2009. — Т. 43, № 8. — С. 45–49.

29. *Погребняк, А. В.* Квантово-химическое моделирование процесса сорбции лекарственных веществ и иммобилизации фитокомпонентов в лекарственных формах / А. В. Погребняк, Э. Ф. Степанова // Химико-фармацевтический журнал. — 2003. — Т. 37, № 7. — С. 36–40.

30. *Погребняк, А. В.* Комбинированный метод прогнозирования биологической активности на основе сравнительного анализа молекулярного поля и метода потенциальных функций (MSPACE) / А. В. Погребняк, А. А. Глушко // Биомедицинская химия. — 2004. — Т. 50, № S1. — С. 38–41.

31. *Покровская, Т. М.* Расчет возможного взаимного влияния компонентов в комбинированных таблетках противовоспалительного действия методами молекулярного моделирования и квантовой химии / Т. М. Покровская, А. В. Погребняк, Э. Ф. Степанова // Кубанский научный медицинский вестник. — 2009. — № 1. — С. 87–91.

32. *Полковникова, Ю. А.* Использование пористого кремния в качестве перспективного носителя лекарственных веществ / Ю. А. Полковникова // Вестник Воронежского государственного университета. Сер.: Химия. Биология. Фармация. — 2017. — № 4. — С. 124–129.

33. *Полковникова, Ю. А.* Изучение возможности использования натрия альгината в микрокапсулировании винпоцетина / Ю. А. Полковникова, А. А. Глушко // Научные ведомости Бел. ГУ. Сер.: Медицина, фармация. — 2017. — Вып. 40. — № 26 (275). — С. 176–184.

34. *Полковникова, Ю. А.* Взаимодействие липосом с винпоцетином с плоской клеточной мембраной / Ю. А. Полковникова, К. Н. Корянова, А. И. Сливкин // Биофармацевтический журнал. — 2019. — Т. 11, № 4. — С. 47–53.

35. *Полковникова, Ю. А.* Влияние твердых дисперсий с ПЭГ-1500 на характер высвобождения винпоцетина / Ю. А. Полковникова, К. Н. Корянова, Е. С. Василевская // Биофармацевтический журнал. — 2019. — Т. 11, № 5. — С. 62–69.

36. *Полковникова, Ю. А.* Выбор пленкообразователей при микрокапсулировании винпоцетина / Ю. А. Полковникова, А. А. Глушко // Фармация и фармакология. — 2018. — 6 (2). — С. 197–210.

37. *Полковникова, Ю. А.* Высвобождение винпоцетина из микрокапсулированной формы / Ю. А. Полковникова, А. И. Сливкин // Химико-фармацевтический журнал. — 2016. — Т. 50, № 8. — С. 56–58.

38. *Полковникова, Ю. А.* Гидрофильная оболочка в технологии микрокапсулирования винпоцетина / Ю. А. Полковникова, К. Н. Корянова, А. А. Глушко // в сборнике: Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции сборник научных трудов. — Пятигорск, 2018. — С. 39–42.

39. *Полковникова, Ю. А.* Квантово-химическое моделирование десорбции винпоцетина с поверхности частиц кремния и диоксида кремния / Ю. А. Полковникова, А. С. Леньшин, А. И. Сливкин // Химико-фармацевтический журнал. — 2019. — Т. 53, № 2. — С. 57–61.

40. *Полковникова, Ю. А.* Математическое моделирование процесса высвобождения винпоцетина из микрокапсул методом молекулярной динамики / Ю. А. Полковникова, К. Н. Корянова, Е. С. Василевская // Биофармацевтический журнал. — 2018. — № 3. — С. 34–40.

41. *Полковникова, Ю. А.* Нано- и микрочастицы лекарственных веществ нейротропного действия : монография / Ю. А. Полковникова ; Воронежский государственный университет. — Воронеж : Издат. дом ВГУ, 2018. — 256 с.

42. Прогнозирование вспомогательного комплекса в технологии ректальных лекарственных форм и оптимизация его оценки / И. Я. Куль, Э. Ф. Степанова, А. Ю. Саенко [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. — 2013. — № 5 (5). — С. 54–57.

43. Прогнозирование и экспериментальное определение примесей и продуктов деструкции в фармацевтической композиции гипотензивного действия / Е. В. Компанцева, А. В. Бабьяк, Ю. В. Мудрецова, А. А. Глушко // Фармация и фармакология. — 2013. — № 1. — С. 18–23.

44. Распределенные вычислительные системы для моделирования белковых структур в фармации и медицине / А. С. Чиряпкин, А. А. Глушко, В. С. Чиряпкин, Т. А. Гендугов // Международный научно-исследовательский журнал. 2019. — № 5–1 (83). — С. 104–107.

45. *Сидоренко, О. Е.* Моделирование полимерных цепей, пришитых к поверхности липосомы методом самосогласованного поля при условии низкой плотности пришивки / О. Е. Сидоренко, Г. В. Шаталов, А. С. Шестаков // Вестник Воронежского государственного университета. Сер.: Химия. Биология. Фармация. — 2016. — № 4. — С. 19–25.

46. Современные достижения компьютерного моделирования вирусных частиц / А. С. Чиряпкин, А. А. Глушко, В. С. Чиряпкин, Т. А. Гендугов // Бюллетень науки и практики. — 2019. — Т. 5, № 6. — С. 44–50.

47. Структура интерполимерных комплексов на основе натрия альгината и хитозана / О. С. Бровко, И. А. Паламарчук, Н. А. Вальчук [и др.] // Известия Уфимского научного центра Российской академии наук. — 2016. — № 3–1. — С. 19–22.

48. *Темнов, В. А.* Технология продуктов пчеловодства. — М. : Колос, 1967. — 192 с.

49. *Формалев, В. Ф.* Численные методы : учебник / В. Ф. Формалев, Д. Л. Ревизников ; под ред. А. И. Кибзуна. — М. : ФИЗМАТЛИТ, 2004. — 400 с.

50. *Халилова, С. В.* Моделирование процесса жидкостной экстракции биологически активных веществ методом молекулярной динамики в программе

Биюэврика / С. В. Халилова // Сборник материалов VI Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация — потенциал будущего». — Санкт-Петербург, 2016. — С. 118–120.

51. Чехонин, В. П. Медицинские наночастицы и наноконтейнеры в диагностике и векторной терапии заболеваний ЦНС / В. П. Чехонин, В. П. Баклаушев, Д. А. Кузнецов // Вестник РГМУ. — 2010. — № 4. — С. 10–15.

52. Чиряпкин, А. С. Изучение сродства N-ацильных производных 2-оксо-1-пирролидинацетамида к сайту связывания NMDA-рецептора методом молекулярного докинга / А. С. Чиряпкин, А. А. Глушко, И. П. Кодониди // *Juvenis Scientia*. — 2019. — № 3. — С. 4–6.

53. *Abd Elbary, A.* Reversed phase liquid chromatographic determination of vinpocetine in human plasma and its pharmacokinetic application / A. Abd Elbary, N. Foda // *Anal Lett*. — 2002. — V. 35. — P. 1041–1054.

54. *Abel, S.* Structure, Stability, and Hydration of a Polypeptide in AOT Reverse Micelles / S. Abel [et. al.] // *J. Phys. Chem. B*. — 2004. — V. 108. — P. 19458.

55. *Agnihotri, S. A.* Controlled release of clozapine through chitosan microparticles prepared by a novel method / S. A. Agnihotri, T. M. Aminabhavi // *Journal of Controlled Release*. — 2004. — V. 96, № 2. — P. 245–259.

56. *Antipina, A. Y.* Molecular-level insight into the interactions of DNA with phospholipid bilayers: barriers and triggers / A. Y. Antipina, A. A. Gurtovenko // *RSC Advances*. — 2016. — V. 6, № 43. — P. 36425–36432.

57. *Arivazhagan, M.* Vibrational spectroscopic (FTIR and FT-Raman), first-order hyperpolarizability, HOMO, LUMO, NBO, Mulliken charge analyses of 2-ethylimidazole based on Hartree-Fock and DFT calculations / M. Arivazhagan [et. al.] // *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. — 2015. — V. 134. — P. 493–501.

58. *Arroyo, S. T.* Molecular dynamics simulation of acetamide solvation using interaction energy components: Application to structural and energy properties / S. T. Arroyo, J. A. Sansón Martín, A. Hidalgo García // *Chemical Physics*. — 2006. — V. 327. — P. 187–192.

59. *Aubert-Pouessel, A.* Preparation of PLGA of PLGA microparticles by an emulsion extraction process using glycofurol as polymer solvent / A. Aubert-Pouessel, M.-K. Venier-Julienne // *Pharm. Res*. — 2004. — V. 21 — P. 2384–2391.

60. *Balabushevich, N. G.* Encapsulation of proteins by layer-by-layer adsorption of polyelectrolytes onto protein aggregates: Factors regulating the protein release / N. G. Balabushevich, G. B. Sukhorukov, N. A. Moroz // *Biotechnology and Bioengineering*. — 2001. — V. 76. — P. 207.

61. *Batra, I.* Electronically-responsive delivery from a calcified mesoporous silicon structure / I. Batra, J. L. Coffey, L. T. Canham // *Biomed Microdevices*. — 2006. — V. 8. — P. 93–97.

62. *Berendsen, H. J. C.* Molecular dynamics with coupling to an external bath / H. J. C. Berendsen [et. al.] // *J Chem Phys*. — 1984. — V. 81 (8). — P. 3684–90.

63. *Berkowitz, M. L.* Aqueous Solutions next to Phospholipid Membrane Surfaces: Insights from Simulations / M. L. Berkowitz, D. L. Bostick, S. Pandit // *Chem. Rev*. — 2006. — V. 106 (4). — P. 1527–1539.

64. *Bisia, O.* Porous silicon: a quantum sponge structure for silicon based optoelectronics / O. Bisia, S. Ossicini, L. Pavesi // *Surf Sci Rep.* — 2000. — V. 38 (1–3). — P. 1–126.
65. *Bobyl, A.* Porous-Semiconductor-Based Hydrogen-Permeable Membrane / A. Bobyl [et. al.] // *Ind. Eng. Chem. Res.* — 2007. — V. 46 (8). — P. 2263–2267.
66. *Bykov, D.* Efficient implementation of the analytic second derivatives of hartree-fock and hybrid dft energies: a detailed analysis of different approximations / D. Bykov [et. al.] // *Mol Phys.* — 2015. — V. 113 (13). — P. 1961–1987.
67. *Chugunov, A. O.* Liquid but Durable: Molecular Dynamics Simulations Explain the Unique Properties of Archaeal-Like Membranes. / A. O. Chugunov [et. al.]. // *Sci. Rep.* — 2014. — V. 4. — P. 7462.
68. *Cornell, W. D.* A Second Generation Force Field for the Simulation of Proteins, Nucleic Acids, and Organic Molecules / W. D. Cornell [et. al.] // *J Am Chem Soc.* — 1995. — V. 117 (19). — P. 5179–5197.
69. *David, C. C.* Principal component analysis: a method for determining the essential dynamics of proteins / C. C. David, D. J. Jacobs // *Methods Mol. Biol.* — 2014. — V. 1084. — P. 193–226.
70. *De Vries, A. H.* Molecular Dynamics Simulation of the Spontaneous Formation of a Small DPPC Vesicle in Water in Atomistic Detail / A. H. De Vries, A. E. Mark, S. J. Marrink // *J. Am. Chem. Soc.* — 2004. — V. 126 (14). — P. 4488–4489.
71. *Degiacomi, M. T.* Easy setup of molecular dynamics simulations of polymeric mixtures with Assemble / M. T. Degiacomi, V. Erastova, M. R. Wilson // *Computer Physics Communications.* — 2016. — V. 202. — P. 304–309.
72. Silica-based systems for oral delivery of drugs, macromolecules and cells / R. Diab, N. Canilho, I. A. Pavel [et. al.] // *Advances in Colloid and Interface Science.* — 2017. — V. 249. — P. 346–362.
73. *Dongfei, Liu.* Porous silicon-based multicomposites for drug delivery. Academic dissertation / Liu Dongfei. — Helsinki : University of Helsinki, 2014.
74. *Du Plessis, M.* A decade of porous silicon as nano-explosive material / M. Du Plessis // *Propellants Explos Pyrotech.* — 2014. — V. 39. — P. 348–364.
75. *Duncan, R.* Polymer-drug conjugates: towards a novel approach for the treatment of endocrine-related cancer / R. Duncan [et. al.] // *Endocr Relat Cancer.* — 2005. — V. 12 (1). — P. 189–199.
76. *Dwiastuti, R.* Molecular Dynamics Simulations and Empirical Observations on Soy Lecithin Liposome Preparation / R. Dwiastuti [et. al.] // *Indones. J. Chem.* — 2016. — V. 16. — P. 222–228.
77. *Edlund, U.* Degradable polymer microspheres for controlled drug delivery / U. Edlund, A. C. Albertsson // *Advances in Polymer Science.* — 2002. — V. 157. — P. 67–112.
78. *El-Gibaly, I.* Development and in vitro evaluation of novel floating chitosan microcapsules for oral use: comparison with non-floating chitosan microspheres / I. El-Gibaly // *Int J Pharm.* — 2002. — V. 249, № 1–2. — P. 7–21.

79. *Emami, F. S.* Force Field and a Surface Model Database for Silica to Simulate Interfacial Properties in Atomic Resolution / F. S. Emami [et. al.] // Chem Mater. — 2014. — V. 26 (8). — P. 2647–2658.

80. *Emsley, J.* Structure of the Integrin $\alpha 2\beta 1$ -binding Collagen Peptide / J. Emsley [et. al.] // J. Mol. Biol. — 2004. — V. 335. — P. 1019–1028.

81. *Ensign, D. L.* Heterogeneity Even at the Speed Limit of Folding: Large-scale Molecular Dynamics Study of a Fast-folding Variant of the Villin Headpiece / D. L. Ensign, P. M. Kasson, V. S. Pande // J. Mol. Biol. — 2007. — V. 374 (3). — P. 806–816.

82. *Farid, D.* Effect of hydrophilic excipients and compression pressure on physical properties and release behaviour of aspirin-tableted microcapsules / D. Farid, N. Bolourtchian, A. Nokhodchi // J. Pharm. and Pharmacol. — 1998. — V. 50. — P. 150.

83. *Fekete, S.* Dose-related concentrations of neuro-/psychoactive drugs expected in blood of children and adolescents / S. Fekete, C. Hiemke, M. Gerlach // Ther Drug Monit. — 2019. — V. 42, № 2. — P. 315–324.

84. *Feller, S. E.* Molecular dynamics simulations of lipid bilayers / S. E. Feller // COCIS. — 2000. — V. 5 (3). — P. 217–23.

85. *Fodi, B.* Simulation of Surface Excess Concentrations for a Binary Hydrocarbon Mixture on Graphite / B. Fodi, R. Hentschke // J. Mol. Med. — 1997. — V. 3. — P. 315.

86. *Freitas, S.* Microencapsulation by solvent extraction/evaporation: reviewing the state of the art of microsphere preparation process technology / S. Freitas, H. P. Merkle, B. Gander // J. of Controlled Release. — 2005. — V. 102. — P. 313–332.

87. *Goh, C. H.* Alginates as a useful natural polymer for microencapsulation and therapeutic applications / C. H. Goh, P. W. S. Heng, L. W. Chan // Carbohydr Polym. — 2012. — V. 88. — P. 1–12.

88. *Golob, S.* Improving Biopharmaceutical Properties of Vinpocetine Through Cocrystallization / S. Golob [et. al.] // J Pharm Sci. — 2016. — V. 105 (12). — P. 3626–3633.

89. *Greiner, M.* Modeling complex and multi-component food systems in molecular dynamics simulations on the example of chocolate conching / M. Greiner, [et. al.] // Food Funct. — 2014. — V. 5 (2). — P. 235–42.

90. *Grossi, C.* Development of blood-brain barrier permeable nanoparticles as potential carriers for salvianolic acid B to CNS / C. Grossi [et. al.] // Planta Med. — 2017. — V. 83 (5). — P. 382–391.

91. *Han, K. N. D.* Water diffusion in zeolite membranes: Molecular dynamics studies on effects of water loading and thermostat / K. N. D. Han [et. al.] // Journal of Membrane Science. — 2015. — V. 495. — P. 322–333.

92. *Hernandez, M.* Surface anhased fluorescence of anti-tumoral durg emodin adsorbed on silver nanoparticles and loaded on porous silicon / M. Hernandez, G. Recio, R. J. Martin-Palma // Nanoscale Research Letters. — 2012. — V. 7. — P. 47–54.

93. *Hess, B.* GROMACS 4: Algorithms for Highly Efficient, Load-Balanced, and Scalable Molecular Simulation / B. Hess [et. al.] // *J. Chem. Theory Comput.* — 2008. — V. 4 (3). — P. 435–447.
94. *Hindmarch, I.* Calcium antagonist activity of vinpocetine in several models of cerebral ischemia / I. Hindmarch // *Drug Dev. Res.* — 1998. — V. 14 (3–4). — P. 297–304.
95. *Hou, G.* Studies on the interactions between ginsenosides and liposome by equilibrium dialysis combined with ultrahigh performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry / G. Hou [et. al.] // *Journal of Chromatography B.* — 2013. — V. 923–924. — P. 1–7.
96. *Hsu, P-C.* CHARMM-GUI Martini Maker for Modeling and Simulation of Complex Bacterial Membranes with Lipopolysaccharides / P-C. Hsu [et. al.] // *J. Comput. Chem.* — 2017. — V. 38 (27). — P. 2354–2363.
97. *Hua, L.* Preparation, evaluation, and NMR characterization of vinpocetine microemulsion for transdermal delivery / L. Hua [et. al.] // *Drug Dev Ind Pharm.* — 2004. — V. 30. — P. 657–666.
98. *Hyvönen, M. T.* Molecular dynamics simulation of sphingomyelin bilayer / M. T. Hyvönen, P. T. Kovanen // *J. Phys. Chem. B.* — 2003. — V. 107 (34). — P. 9102–9108.
99. In vitro antioxidant properties of pentoxifylline, piracetam, and vinpocetine / B. Horvath, Z. Marton, R. Halmosi [et. al.] // *Clinical Neuropharmacology.* — 2002. — Vol. 25. — P. 37–42.
100. *Islam, S.* Chitin and Chitosan: Structure, Properties and Applications in Biomedical Engineering / S. Islam, M. A. Rahman Bhuiyan, M. N. Islam // *Journal of Polymers and the Environment.* — 2017. — V. 25. — P. 854–866.
101. *Jampilek, J.* Preparation of silica nanoparticles loaded with nootropics and their in vivo permeation through blood–brain barrier / J. Jampilek [et. al.] // *Biomed Res Int.* — 2015. — V. 2015. — P. 812673.
102. *Jarvis, K. L.* Surface chemistry of porous silicon and implications for drug encapsulation and delivery applications / K. L. Jarvis, T. J. Barnes, C. A. Prestidge // *Adv. Colloid. Interface Sci.* — 2012. — V. 175. — P. 25–38.
103. *Jelic, V.* Treatment of mild cognitive impairment: rationale, present and future strategies / V. Jelic // *Acta Neurol. Scand.* — 2003. — Vol. 107 (179). — P. 83–93.
104. *Jo, S.* CHARMM-GUI: A Web-based Graphical User Interface for CHARMM / S. Jo [et. al.] // *J. Comput. Chem.* — 2008. — V. 29. — P. 1859–1865.
105. *Jórárt, B.* Performance of the general amber force field in modeling aqueous POPC membrane bilayers / B. Jórárt, T. A. Martinek // *J. Comput. Chem.* — 2007. — V. 28 (12). — P. 2051–2058.
106. *Kaasalainen, M.* Electrostatic interaction on loading of therapeutic peptide GLP-1 into porous silicon nanoparticles / M. Kaasalainen [et. al.] // *Langmuir.* — 2015. — V. 31. — P. 1722–1729.
107. *Kaoui, B.* Computer simulations of drug release from a liposome into the bloodstream / B. Kaoui // *Eur Phys J E Soft Matter.* — 2018. — V. 41 (2). — P. 20.

108. *Karsa, D. R.* Chemical aspects of drug delivery systems / D. R. Karsa, R. A. Tephnenon // The Royal Society of Chemistry. Cambridge. — 1996. — V. 1. — P. 161.
109. *Kashyout, A. H.* Impact of Congo red dye in nano-porous silicon as pH-sensor / A. H. Kashyout [et. al.] // Sens Actuators B Chem. — 2015. — V. 216. — P. 279–285.
110. *Kinnari, P.* Comprasion of mesoporous silicon and non-ordered mesoporous silica materialc as drug carriers for itraconazole / P. Kinnari, E. Makila, J. Salonen // Int. J. Pharm. — 2011. — V. 414. — P. 148–156.
111. *Kino, S.* Sustained release microsphere preparation containing antipsychotic drug / S. Kino, T. Osajima, H. Mizuta // J. Pharm. and Pharmacol. — 2000. — V. 12. — P. 421–430.
112. *Kiss, B.* Mechanism of action of vinpocetine / B. Kiss, E. Karpati // Acta Pharm Hung. — 1996. — Vol. 66 (5). — P. 213–214.
113. *Kovalainen, M.* Development of porous silicon nanocarriers for parenteral peptide delivery / M. Kovalainen [et. al.] // Mol Pharm. — 2013. — V. 10. — P. 353–359.
114. *Krasaekoopt, W.* The influence of coating materials on some properties of alginate beads and survivability of microencapsulated probiotic bacteria / W. Krasaekoopt, B. Bhandari, H. Deeth // Int. Dairy J. — 2004. — V. 14. — P. 737–743.
115. *Krishnan, T. V. S.* A molecular dynamics study on the effect of thermostat selection on the physical behavior of water molecules inside single walled carbon nanotubes / T. V. S. Krishnan, J. Babu, S. Sathian // Journal of Molecular Liquids. — 2013. — V. 188. — P. 42–48.
116. *Kumar, B. P.* Microparticulate Drug Delivery System: A Review / B. P. Kumar [et. al.] // Indian Journal of Pharmaceutical Science & Research. — 2011. — V. 1. — P. 19–37.
117. *Kumar, D. Ss.* Porous silicon — a novel biomaterial for drug delivery / D. S. Kumar, D. Banji, B. Madhavi // International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. — 2009. — V. 1. — P. 8–16.
118. *Landfester, K.* Miniemulsions for nanoparticle synthesis / K. Landfester // Top Curr Chem. — 2003. — V. 227. — P. 75–124.
119. *Lee, H.* A coarse-grained model for polyethylene oxide: conformation and hydrodynamics / H. Lee [et. al.] // J. Phys. Chem. B. — 2009. — V. 113. — P. 13186–13194.
120. *Lenavai, B. A.* Vinca alcaloid enhances morphological dinamics of dendritic spines of neocortical layer 2/3 pyramidal cells / B. A. Lenavai, T. Zelles, B. A. Rozsa // Brain Res Bull. — 2003. — Vol. 59 (4). — P. 257–260.
121. *Lenshin, A. S.* Preparation and degradation of the optical properties of nano-, meso- and macroporous silicon / A. S. Lenshin [et. al.] // Materials Science in Semiconductor Processing, February. — 2015. — V. 30. — P. 25–30.
122. *Lenshin, A. S.* Study of the deposition process of vinpocetine on the surface of porous silicon / A. S. Lenshin, Yu. A. Polkovnikova, P. V. Seredin // Results in Physics. — 2016. — № 6. — P. 337–338.

123. *Leo, D.* Confined water/oil interface. Molecular dynamics study / D. Leo, J. Maranon // *J. Mol. Struct. (Theochem)*. — 2004. — V. 672 (1–3). — P. 221–29.
124. *Leonard, F.* Low pressure mediated enhancement of nanoparticle and macromolecule loading into porous silicon structures / F. Leonard [et. al.] // *Mesoporous Biomater.* — 2014. — V. 1. — P. 44–48.
125. *Leopold, C. S.* Coated dosage forms for colon-specific drug delivery / C. S. Leopold // *Pharma Science Technology Today*. — 1999. — V. 2. — P. 197–204.
126. *Li, J.* Preparation of porcine hemoglobin microcapsules of chitosan-sodium alginate / J. Li, J. J. Zhang, X. J. Zhao // *Frontiers of Chemistry in China*. — 2007. — V. 2, № 3. — P. 315–317.
127. *Li, M.* Microencapsulation by solvent evaporation: State of the art for process engineering approaches (review) / M. Li, O. Rouand, D. Poncelet // *International J. of Pharmaceutics*. — 2008. — V. 363. — P. 26–39.
128. *Limnell, T.* Drug delivery formulations of ordered and nonordered mesoporous silica: comparison of three drug loading methods / T. Limnell [et. al.] // *J Pharm Sci.* — 2011. — V. 100. — P. 3294–3306.
129. *Lin, W. C.* pH-Sensitive polyelectrolyte complex gel microspheres composed of chitosan/sodium tripolyphosphate/dextran sulfate: swelling kinetics and drug delivery properties / W. C. Lin, D. G. Yu, M. C. Yang // *Colloid Surface B: Bio-interfaces*. — 2005. — Vol. 19544, № 2–3. — P. 143–151.
130. *Liu, D.* Co-delivery of a hydrophobic small molecule and a hydrophilic peptide by porous silicon nanoparticles / D. Liu [et. al.] // *J Control Release*. — 2013. — V. 170. — P. 268–278.
131. *López, C. A.* Computational microscopy of cyclodextrin mediated cholesterol extraction from lipid model membranes / C. A. López, A. H. de Vries, S. J. Marrink // *Scientific Reports*. — 2013. — V. 3. — P. 2071.
132. *Lyubartsev, A. P.* Recent development in computer simulations of lipid bilayers / A. P. Lyubartsev, A. L. Rabinovich // *Soft Matter*. — 2010. — V. 1 (1). — P. 25–39.
133. *Magdassi, S.* Method of preparing natural-oil-containing emulsions and microcapsules and its uses / S. Magdassi, K. Mumeuoglu, U. Bach // *Eur. J. Pharm. And Biopharm.* — 1997. — V. 15. — P. 15–20.
134. *Mäkilä, E.* Influence of surface chemistry on ibuprofen adsorption and confinement in mesoporous silicon microparticles / E. Mäkilä, H. Kivelä, N. Shrestha // *Langmuir*. — 2016. — V. 32. — P. 13020–13029.
135. *Malde, A. K.* An Automated force field Topology Builder (ATB) and repository: version 1.0 / A. K. Malde [et. al.] // *Journal of Chemical Theory and Computation*. — 2011. — V. 7. — P. 4026–4037.
136. *Marrink, S. J.* The MARTINI force field: Coarse grained model for biomolecular simulations / S. J. Marrink [et. al.] // *Journal of Physical Chemistry B*. — 2007. — V. 111. — P. 7812–7824.
137. *Martinsen, A.* Alginate as immobilization material: 1. correlation between chemical and physical properties of alginate gel beads / A. Martinsen, C. Skjak-Braek, Smidsrod // *Biotechnol Bioeng.* — 1989. — V. 33. — P. 79–89.

138. *Moretti, R.* Behavior in subcortical vascular dementia with sight pathologies: visual hallucinations as a consequence of precocious gait imbalance and institutionalization / R. Moretti [et. al.] // *Neurol Sci.* — 2020. — V. 13. — P. 378–383.
139. *Mortazavian, A.* Principles and methods of microencapsulation of probiotic microorganisms / A. Mortazavian [et. al.] // *Iranian J. of Biotechnology.* — 2007. — V. 5. — P. 3–22.
140. *Mukhopadhyay, P.* Distribution of Pentachlorophenol in Phospholipid Bilayers: A Molecular Dynamics Study / P. Mukhopadhyay, H. J. Vogel, D. P. Tieleman // *Biophys. J.* — 2004. — V. 86 (1). — P. 337–345.
141. *Ndesendo, V. M.* Microencapsulation of Chloroquine Diphosphate by Eudragit RS100 / V. M. Ndesendo [et. al.] // *J. Microencapsulation.* — 1996. — V. 13. — P. 1–8.
142. *Nikghalb, L. A.* Solid Dispersion: Methods and Polymers to increase the solubility of poorly soluble drugs / L. A. Nikghalb [et. al.] // *Journal of Applied Pharmaceutical Science.* — 2012. — V. 2 (10). — P. 170–175.
143. *Nissinen, T.* Facile synthesis of biocompatible superparamagnetic mesoporous nanoparticles for imageable drug delivery / T. Nissinen [et. al.] // *Microporous Mesoporous Mater.* — 2014. — V. 195. — P. 2–8.
144. *Overgaard, S.* Immobilization of hybrids cells in chitosan alginate beads / S. Overgaard [et. al.] // *The Canad. J. Chem. Eng.* — 1991. — V. 69. — P. 439–443.
145. *Ozyazici, M.* Micromeritic Studies on Nicardipine Hydrochloride Microcapsules / M. Ozyazici, F. Sevgi, G. Ertan // *Int. J. Pharm.* — 1996. — V. 138. — P. 25–35.
146. *Pandit, S. A.* Mixed Bilayer Containing Dipalmitoylphosphatidylcholine and Dipalmitoylphosphatidylserine: Lipid Complexation, Ion Binding, and Electrostatics / S. A. Pandit, D. Bostick, M. L. Berkowitz // *Biophys. J.* — 2003. — V. 85 (5). — P. 3120–3131.
147. Patent US: 8623399 B (2014). Methods pf producing mesoporous drug delivery implants / L. Canham; T. Leigh, C. P. Barrett, T. I. Cox.
148. Patent US: 9023896 B (2015). Porous silicon drug-eluting particles / P. Ashton, H. Guo, J. Chen, L. Canham.
149. *Haasler, T.* Pharmacological modulation of transmitter release by inhibition of pressure-dependent potassium currents in vestibular hair cells / T. Haasler [et. al.] // *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* — 2009. — V. 380 (6). — P. 531–540.
150. *Phuong, T.* Overview of the Manufacturing Methods of Solid Dispersion Technology for Improving the Solubility of Poorly Water-Soluble Drugs and Application to Anticancer Drugs / T. Phuong [et. al.] // *Pharmaceutics.* — 2019. — V. 11. — P. 132.
151. *Pochert, A.* Diffusion and Molecular Exchange in Hollow Core-Shell Silica Nanoparticles / A. Pochert [et. al.] // *Langmuir.* — 2015. — V. 31. — P. 10285–10295.
152. *Polkovnikova, Y.* Identification of phenibut in microcapsules by spectroscopic technique in ir- and UV-ranges / Yu. A. Polkovnikova [et. al.] // *European Journal of Natural History.* — 2016. — № 3. — P. 41–43.

153. *Polkovnikova, Y.* Quantum–chemical calculation of the free energy of binding of vinpocetine molecules with surface of silicon and silicon dioxide / Y. Polkovnikova [et. al.] // *Marmara Pharm J.* — 2018. — V. 22 (4). — P. 474–483.
154. *Polkovnikova, Y.* Quantum-chemical free energy calculation of vinpocetine molecule release from sodium alginate / Y. Polkovnikova, K. Koryanova, H. A. Jeewantha // *Marmara Pharm J.* — 2018. — V. 22 (3). — P. 443–449.
155. *Polkovnikova, Y. A.* Porous silicon nanoparticles containing neurotropic drugs / Y. A. Polkovnikova [et. al.] // *Inorg Mater.* — 2017. — V. 53 (5). — P. 477–483.
156. *Prior, S.* Gentamicin encapsulation in PLA: PLGA microspheres in view of treating *Brucella* infections / S. Prior [et. al.] // *International J. of Pharmaceutics.* — 2000. — V. 196. — P. 115–125.
157. *Pronk, S.* GROMACS 4.5: a high-throughput and highly parallel open source molecular simulation toolkit / S. Pronk [et. al.] // *Bioinformatics.* — 2013. — V. 29 (7). — P. 845–854.
158. *Qi, Y.* CHARMM-GUI Martini Maker for Coarse-Grained Simulations with the Martini Force Field / Y. Qi [et. al.] // *J. Chem. Theory Comput.* — 2015. — V. 11. — P. 4486–4494.
159. *Raghuvanshi, S.* Recent Advances in Delivery Systems and Therapeutics of Cinnarizine: A Poorly Water Soluble Drug with Absorption Window in Stomach / S. Raghuvanshi, K. Pathak // *J. Drug Delivery.* — 2014. — DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/479246>. — URL: <https://www.hindawi.com/journals/jdd/2014/479246/>.
160. *Ramakrishnan, S. K.* Molecular Mechanism of Selective Binding of Peptides to Silicon Surface / S. K. Ramakrishnan [et. al.] // *J. Chem. Inf. Model.* — 2014. — V. 54 (7). — P. 2117–2126.
161. *Rezos, G.* Nanostructured Silicon — applications in drug delivery. Innovations / G. Rezos // *Innovations in Pharmaceutical Technology.* — 2005. — V. 2. — P. 64–67.
162. *Ribeiroa, L.* In vitro controlled release of vinpocetine-cyclodextrin-tartaric acid multicomponent complexes from HPMC swellable tablets / L. Ribeiroa, D. C. Ferreirab, F. J. B. Veiga // *J. Control. Rel.* — 2005. — V. 103. — P. 325–339.
163. *Riikonen, J.* Determination of physical state of drug molecules in mesoporous silicon with different surface chemistries / J. Riikonen [et. al.] // *Langmuir.* — 2009. — V. 25 — P. 6137–6142.
164. *Riikonen, J.* Systematic in vitro and in vivo study on porous silicon to improve the oral bioavailability of celecoxib / J. Riikonen [et. al.] // *Biomaterials.* — 2015. — V. 52. — P. 44–55.
165. *Sameer, S.* A review on solid dispersion / S. Sameer, S. Raviraj, L. Y. Baghe // *Int. J. Pharm. Life Sci.* — 2011. — V. 2 (9). — P. 1078–1095.
166. *Schmid, N.* Definition and testing of the GROMOS force-field versions 54A7 and 54B7 / N. Schmid [et. al.] // *Eur. Biophys J.* — 2011. — V. 40. — P. 843–56.
167. *Sedghi, M.* Atomistic molecular dynamics simulations of crude oil/brine displacement in calcite mesopores / M. Sedghi, M. Piri, L. Goual // *Langmuir.* — 2016. — V. 32 (14) — P. 3375–84.

168. *Siu, S. W. I.* Biomolecular simulations of membranes: Physical properties from different force fields / S. W. I. Siu [et. al.] // *J. Chem. Phys.* — 2008. — V. 128 (12). — P. 125103.

169. *Teppen, J. B.* HyperChem, release 2: molecular modeling for the personal computer / J. B. Teppen // *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* — 1992. — V. 32. — P. 757 — 759.

170. *Van Der Spoel, D.* GROMACS: Fast, flexible, and free / D. Van Der Spoel [et. al.] // *J. Comput. Chem.* — 2005. — V. 26 (16). — P. 1701–1718.

171. *Xie, J. Y.* Molecular dynamics simulations of lipid membranes with lateral force: Rupture and dynamic properties / J. Y. Xie, J. H. Ding, M. Karttunen // *Biochimica et Biophysica Acta.* — 2014. — V. 1838. — P. 994–1002.

172. *Zhao, Q.* Computer-Aided Formulation Design for a Highly Soluble Lutetin-Cyclodextrin Multiple-Component Delivery System / Q. Zhao, N. Miriyala, Y. Su // *Mol. Pharm.* — 2018. — V. 15 (4). — P. 1664–1673.

173. *Zheng, H.* Molecular dynamics simulation on the interfacial features of phenol extraction by TBP/dodecane in water / H. Zheng [et. al.] // *Computational and Theoretical Chemistry.* — 2011. — V. 970. — P. 66–72.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .	3
ГЛАВА 1. МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ СОСТАВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМПЬЮТЕРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ.....	4
ГЛАВА 2. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МИКРОКАПСУЛИРОВАНИЯ СУБСТАНЦИИ ВИНПОЦЕТИНА ДЛЯ СОЗДАНИЯ КАПСУЛИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ .	7
2.1. Моделирование молекулярной динамики системы «альгинат натрия — винпоцетин»	7
2.2. Квантово-химический расчет свободной энергии высвобождения молекулы винпоцетина из альгината натрия.....	17
2.3. Моделирование высвобождения винпоцетина из альгината натрия с оболочкой из хитозана в растворителе.....	19
2.4. Моделирование молекулярной динамики системы «желатин — винпоцетин»	25
2.5. Квантово-химический расчет свободной энергии высвобождения молекулы винпоцетина из желатина в растворителе	31
2.6. Моделирование молекулярной динамики системы «сплав пчелиного воска и масла какао — винпоцетин».....	32
2.7. Квантово-химический расчет свободной энергии высвобождения молекулы винпоцетина из сплава пчелиного воска и масла какао в растворителе .	37
ГЛАВА 3. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МИКРОКАПСУЛИРОВАНИЯ СУБСТАНЦИИ ФЕНИБУТА ДЛЯ СОЗДАНИЯ КАПСУЛИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ .	40
3.1. Моделирование молекулярной динамики процесса высвобождения фенибута из альгината натрия.....	43
3.2. Моделирование молекулярной динамики процесса высвобождения фенибута из желатина	53
3.3. Моделирование высвобождения фенибута из смеси альгината натрия с хитозаном	62
ГЛАВА 4. ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ НАПРАВЛЕННОЙ ДОСТАВКИ ВИНПОЦЕТИНА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЛИПОСОМ НА ОСНОВЕ СОЕВОГО ЛЕЦИТИНА .	72
4.1. Моделирование процесса сборки липосомы из фосфолипидов соевого лецитина в присутствии винпоцетина методом молекулярной динамики.....	73
4.1.1. Моделирование процесса сборки липосомы из соевого лецитина в водной среде	73
4.1.2. Моделирование диффузии винпоцетина из спиртового раствора в водную среду с липосомой .	78
4.2. Моделирование молекулярной динамики высвобождения винпоцетина из липосомы в водной среде	82
4.3. Моделирование взаимодействия липосомы с винпоцетином с плоской клеточной мембраной методом молекулярной динамики .	87
ГЛАВА 5. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОЗДАНИЯ И ИЗУЧЕНИЯ НА ОСНОВЕ ПОРИСТОГО КРЕМНИЯ СИСТЕМ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ	94
5.1. Моделирование и анализ молекулярной динамики систем «кремний — растворитель — винпоцетин» и «диоксид кремния — растворитель — винпоцетин»	95
5.2. Квантово-химический расчет свободной энергии связывания молекулы винпоцетина с поверхностью частицы кремния и диоксида кремния из растворителей	105

5.3. Квантово-химический расчет энергии активации десорбции винпоцетина с поверхности частиц кремния и диоксида кремния в растворителе.	109
--	-----

ГЛАВА 6. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИЗУЧЕНИЯ ТВЕРДЫХ ДИСПЕРСИЙ ВИНПОЦЕТИНА ДЛЯ СОЗДАНИЯ КАПСУЛИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ	118
6.1. Теоретическое изучение процесса высвобождения винпоцетина из полиэтиленгликоля-1500 в воду	118
6.2. Моделирование процесса высвобождения винпоцетина из сплава с полиэтиленгликолем-4000	126
6.3. Моделирование процесса высвобождения винпоцетина из сплава с ПЭГ -6000	142
6.4. Моделирование процесса высвобождения винпоцетина из сплава с β -циклодекстрином	159
6.5. Моделирование процесса высвобождения винпоцетина из сплава с поливинилпирролидоном.	177
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	195
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	196

Юлия Александровна ПОЛКОВНИКОВА
**ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ СОЗДАНИЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
НЕЙРОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ**
Монография

Зав. редакцией
медицинской литературы *В. Л. Михалева*
Ответственный редактор *Т. С. Спирина*
Подготовка макета *Т. С. Симонова*
Корректор *В. А. Иутин*
Выпускающий *Т. А. Быченкова*

ЛР № 065466 от 21.10.97
Гигиенический сертификат 78.01.10.953.П.1028
от 14.04.2016 г., выдан ЦГСЭН в СПб

Издательство «ЛАНЬ»
lan@lanbook.ru; www.lanbook.com
196105, Санкт-Петербург, пр. Юрия Гагарина, д. 1, лит. А
Тел./факс: (812) 336-25-09, 412-92-72
Бесплатный звонок по России: 8-800-700-40-71

Подписано в печать 08.04.21.
Бумага офсетная. Гарнитура Школьная. Формат 70×100 ¹/₁₆.
Печать офсетная. Усл. п. л. 17,23. Тираж 30 экз.

Заказ № 397-21.

Отпечатано в полном соответствии с качеством
предоставленного оригинал-макета в АО «Т8 Издательские Технологии».
109316, г. Москва, Волгоградский пр., д. 42, к. 5.