



Оригинальные статьи

Научная статья

УДК 615.453.4.014.6

<https://doi.org/10.17308/kcmf.2024.26/12225>**Моделирование процесса высвобождения дезлоратадина из сплавов с поливинилпирролидоном методом молекулярной динамики**Ю. А. Полковникова[✉], М. Белал, А. И. Сливкин*Воронежский государственный университет,
Университетская пл., 1, Воронеж 394018, Российская Федерация***Аннотация**

В настоящее время перспективным направлением в фармацевтической технологии при разработке состава лекарственного средства является применение компьютерного моделирования. Молекулярная динамика значительно расширила возможности химии и некоторых других областей, обеспечив пространственное и временное разрешение, недоступное в экспериментах. Использование метода моделирования молекулярной динамики является весьма актуальным при разработке твердых дисперсий лекарственных средств. Целью данного исследования является проведение моделирования молекулярной динамики высвобождения дезлоратадина из сплавов с поливинилпирролидоном-10000 в среду растворения.

Моделирование высвобождения дезлоратадина из сплавов с поливинилпирролидоном-10000 проведено методом молекулярной динамики (программа Gromacs 2023, силовое поле Amber 99). Были рассчитаны энергии ван-дер-ваальсова взаимодействия дезлоратадина с ПВП и с водой; доля молекул дезлоратадина, потерявших связь с ПВП. Молекула дезлоратадина считалась высвободившейся в воду при условии отсутствия её связывания с полимером и наличия связывания с водой.

Установлено, что наибольшая степень высвобождения дезлоратадина из ПВП в водную среду происходит при соотношении 1:1 (24.56±2.08 %), а наименьшая – при соотношениях 1:2 и 1:5 (8.27±1.79 и 8.65±0.98 % соответственно). При соотношении 1:1 средняя энергия взаимодействия дезлоратадина с ПВП в пересчёте на одну молекулу дезлоратадина была наибольшей (–36.13±0.62 кДж/моль) при низкой энергии взаимодействия дезлоратадина с водой (–52.03±0.82 кДж/моль), что свидетельствует о наибольшем вовлечении дезлоратадина в процесс сольватации и десорбции при данном соотношении. Средняя энергия взаимодействия дезлоратадина с полимером была наименьшей при соотношении 1:5 (–52.03±0.82 кДж/моль), а с водой (–44.45±1.60 кДж/моль), данный факт свидетельствует о низкой интенсивности процесса десорбции и сольватации при данном соотношении.

Ключевые слова: высвобождение, дезлоратадин, поливинилпирролидон, молекулярная динамика

Источник финансирования: Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-25-20015, <https://rscf.ru/project/24-25-20015/>

Для цитирования: Полковникова Ю. А., Белал М., Сливкин А. И. Моделирование процесса высвобождения дезлоратадина из сплавов с поливинилпирролидоном методом молекулярной динамики. *Конденсированные среды и межфазные границы*. 2024;22(3): 496–503. <https://doi.org/10.17308/kcmf.2024.26/12225>

For citation: Polkovnikova Yu. A., Belal M., Slivkin A. I. A molecular dynamics simulation of the release of desloratadine from alloys containing polyvinylpyrrolidone. *Condensed Matter and Interphases*. 2024;26(3): 496–503. <https://doi.org/10.17308/kcmf.2024.26/12225>

✉ Полковникова Юлия Александровна, e-mail: juli-polk@mail.ru

© Полковникова Ю. А., Белал М., Сливкин А. И., 2024



Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.

1. Введение

В настоящее время большой процент лекарственных средств, представленных на фармацевтическом рынке (~ 40 %), и лекарственных средств, находящихся в стадии разработки (~ 90 %), плохо растворимы в воде [1, 2]. К малорастворимым в воде субстанциям относится дезлоратадин, который имеет доказанную безопасную и эффективную неседативную антигистаминную активность, находит применение при аллергическом рините, аллергической астме и крапивнице [3, 4]. В нескольких исследованиях были предприняты попытки улучшить растворимость дезлоратадина путем комплексного включения дезлоратадина с β -циклодекстрином в растворе [5].

Растворимость и скорость растворения плохо растворимых в воде лекарственных средств возможно повысить с применением твердых дисперсий [6, 7]. Твердые дисперсии с аморфными носителями обычно обладают более высокой растворимостью и скоростью растворения из-за высокой энергии аморфной фазы лекарственного средства [8–10]. К классу аморфных полимерных носителей, широко используемых в технологии твердых дисперсий, относятся поливинилпирролидон (ПВП), поливинилпирролидон-винилацетат и гидроксипропилметилцеллюлоза [11–13]. Проведенный анализ литературы не выявил информации о применении ПВП в качестве полимеров-носителей для получения твердых дисперсий с дезлоратадином с целью повышения его растворимости в воде при разработке мягких лекарственных форм.

Перспективным направлением в фармацевтической технологии является получение и исследование твердых дисперсий с ПВП, в том числе и методом молекулярной динамики. В настоящее время молекулярная динамика значительно расширила возможности химии и некоторых других областей, обеспечив пространственное и временное разрешение, недоступное в экспериментах [14]. Молекулярное моделирование позволяет рассчитать физические свойства систем лекарственное вещество/вспомогательное вещество без дорогостоящих экспериментов. Применение молекулярного моделирования, имеющее важное значение для оптимизации составов и прогнозирования профилей высвобождения лекарств, может дать представление о взаимодействии между лекарствами и вспомогательными веществами, включая комплексобразование. Понимание данных взаимодей-

ствий позволяет исследователям разрабатывать оптимальные составы наполнителей для повышения стабильности и биодоступности лекарственных средств [15–17].

Цель исследования: проведение моделирования молекулярной динамики высвобождения дезлоратадина из сплавов с поливинилпирролидоном-10000 (соотношение дезлоратадина: ПЭГ-6000 1:1, 1:2, 1:5 по массе) в среду растворения.

2. Экспериментальная часть

Моделирование высвобождения дезлоратадина из сплавов с ПВП-10000 проведено методом молекулярной динамики (программа Gromacs 2023 [16, 18], силовое поле Amber 99 [19]). Молекулы дезлоратадина, пространственные структуры мономеров построены в программе Nupur-Chem [20]. Сборка полимерных цепей, параметризация силового поля для молекул компонентов моделируемых систем проведена с использованием программы ParmEd [21].

В состав моделируемой системы были включены молекулы ПВП (рис. 1) длиной 90 мономеров с молярной массой 10.005 кДа (ПВП), молекулы дезлоратадина в форме катиона и ионы Cl^- (рис. 2).

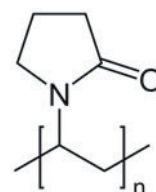


Рис. 1. Структура молекулы ПВП

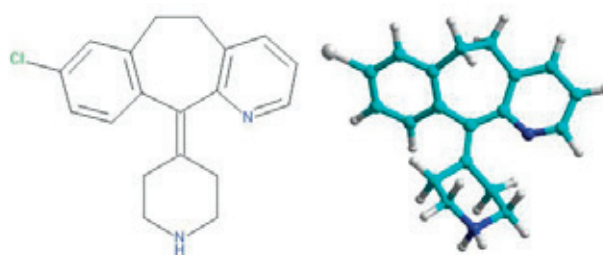


Рис. 2. Химическая структура и пространственное строение молекулы дезлоратадина

В качестве основы для изучения высвобождения дезлоратадина были построены модели сплавов дезлоратадина с ПВП. Подготовка моделей сплавов производилась путем моделирования молекулярной динамики смесей дезлоратадина с ПВП с использованием периодических граничных условий по всем осям координат [16, 22–25]. Предварительно проводилась оптимиза-

ция геометрии систем градиентным методом. Далее для смесей дезлоратадина с ПВП производилось моделирование молекулярной динамики с использованием термостатирования (термостат Берендсена) и баростатирования (баростат Берендсена, 1 атм.) [13, 23] с шагом 2 фс в течение 25 нс.

Были рассчитаны энергии ван-дер-ваальсова взаимодействия дезлоратадина с ПВП и с водой; доля молекул дезлоратадина, потерявших связь с ПВП. Молекула дезлоратадина считалась высвободившейся в воду при условии отсутствия её связывания с полимером и наличия связывания с водой.

3. Результаты и обсуждение

Молекулярные составы моделируемых систем приведены в табл. 1.

Сплав дезлоратадина с ПЭГ-6000 приготовлен в соотношениях 1:1, 1:2, 1:5 по массе, так как данные соотношения являются наиболее используемыми в технологии твердых дисперсий [11, 12].

В процессе моделирования наблюдалась частичная диффузия дезлоратадина и ПВП в воду

(табл. 2). При соотношении дезлоратадина и ПВП 1:1 часть молекул дезлоратадина теряет связь с полимером и объединяется в кластеры, а часть молекул ПВП переходит в среду растворения.

На графике (рис. 3) видно, что энергии ван-дер-ваальсова взаимодействия дезлоратадина с полимером и с растворителем стабилизируются после 20-й нс моделирования.

На рис. 4 приведён график зависимости доли молекул дезлоратадина, не связанных с полимером, от времени. В течение первых 5 нс моделирования происходит высвобождение более 30 % молекул дезлоратадина в водную среду.

При моделировании высвобождения дезлоратадина из ПВП в воду при соотношении дезлоратадина с носителем 1:2 так же наблюдается образование кластеров и частичный переход молекул полимера в растворитель (таблица 3). В процессе моделирования молекулярной динамики часть молекул дезлоратадина высвобождается в водную среду, а другая часть сохраняет связь с ПВП и взаимодействует с водой, которая проникает в сплав.

Средняя энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия дезлоратадина с ПВП приближается к

Таблица 1. Количества молекул компонентов моделируемых систем

Вещество	Дезлоратадин-ПВП 1:1	Дезлоратадин-ПВП 1:2	Дезлоратадин-ПВП 1:5
Дезлоратадин-катион	321	160	64
Ион Cl ⁻	321	160	64
ПВП	10	10	10
Вода	20264	20064	20960

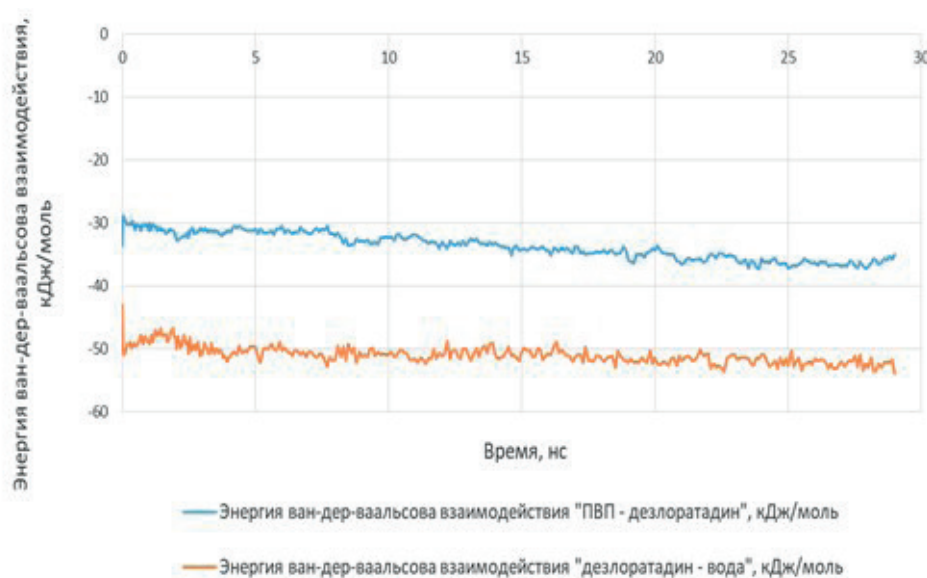


Рис. 3. Энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия дезлоратадина с ПВП и с водой (дезлоратадин: ПВП 1:1)

Таблица 2. Моделирование молекулярной динамики высвобождения дезлоратадина из сплава с ПВП 1:1 по массе в воду

Время, нс	Структура
0	
9	
19	
29	

Таблица 3. Моделирование молекулярной динамики высвобождения дезлоратадина из сплава с ПВП 1:2 по массе в воду

Время, нс	Структура
0	
9	
19	
29	

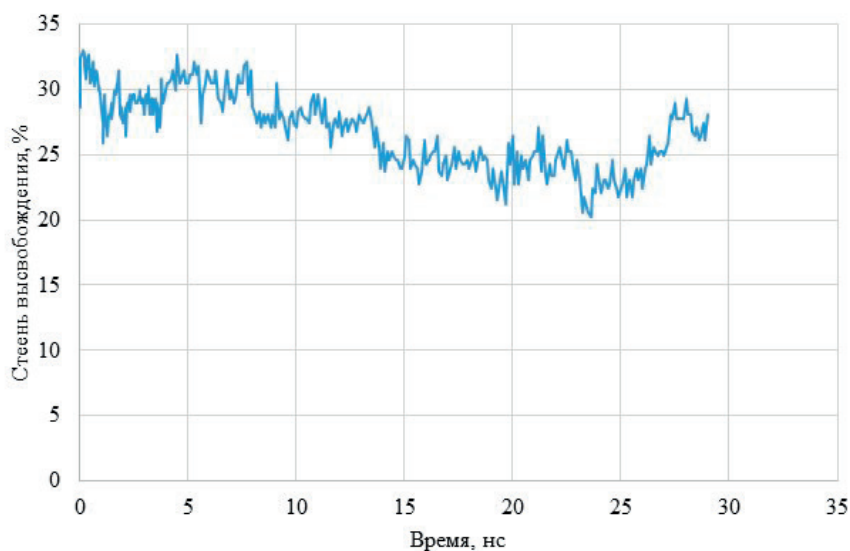


Рис. 4. Степень высвобождения дезлоратадина (дезлоратадин: ПВП 1:1)

средней энергии ван-дер-ваальсова взаимодействия дезлоратадина с водой (рис. 5).

На рис. 6 представлена информация о количестве молекул дезлоратадина, не связанных с ПВП в воде, при соотношении дезлоратадина и ПВП 1:2 по массе. Установлено, что в течение первых 25 нс моделирования происходит высвобождение более 12 % молекул дезлоратадина в водную среду.

При моделировании высвобождения дезлоратадина из ПВП в воду при соотношении дезлоратадина с носителем 1:5 в водную среду из полимера высвобождается небольшое количество отдельных молекул дезлоратадина (табл. 4).

Энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия дезлоратадина с ПВП при соотношении 1:5 стабилизируется на 20-й нс моделирования (рис. 7).

На рис. 8 приведён график зависимости доли молекул дезлоратадина, не связанных с полимером, от времени. В течение первых 25 нс моделирования происходит высвобождение более 10 % молекул дезлоратадина в водную среду.

Средние значения параметров высвобождения дезлоратадина из исследуемых комплексов с ПВП представлены в табл. 5. Согласно результатам моделирования молекулярной динамики установлено, что наибольшая степень высвобождения дезлоратадина из ПВП в водную среду была достигнута при соотношении 1:1 (24.56 ± 2.08 %), а наименьшая – при соотношениях 1:2 и 1:5 (8.27 ± 1.79 % и 8.65 ± 0.98 % соответственно). Средняя энергия взаимодействия дезлоратадина с полимером была наименьшей при соотношении 1:5 (-52.03 ± 0.82 кДж/моль), а с

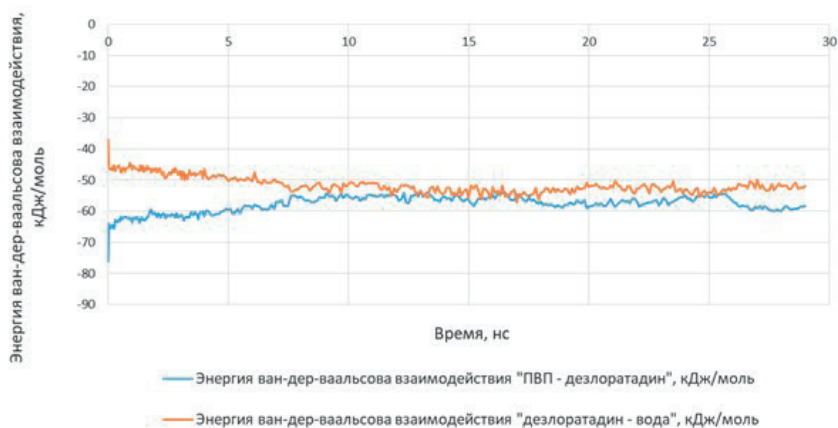


Рис. 5. Энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия дезлоратадина с ПВП и с водой (дезлоратадин: ПВП 1:2)

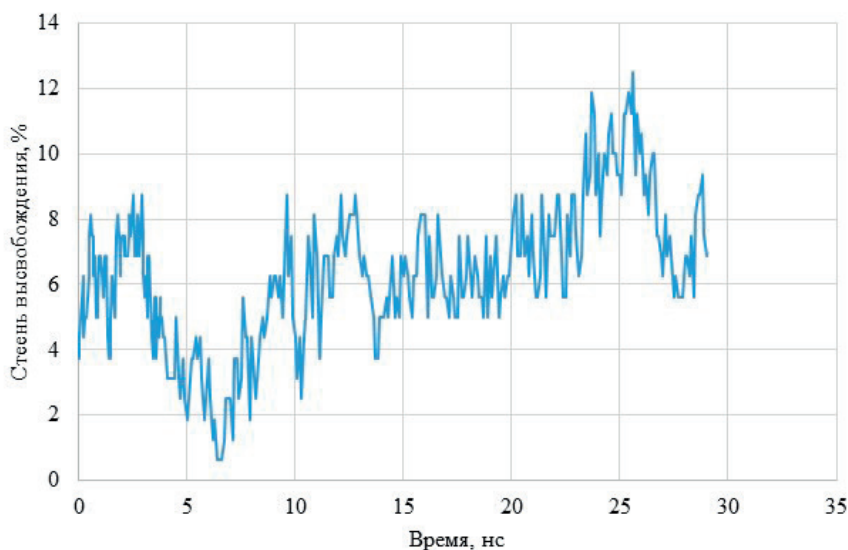
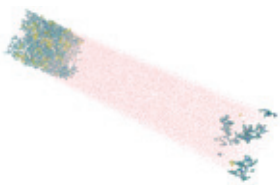
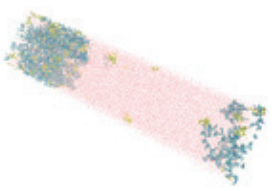
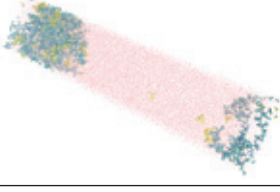
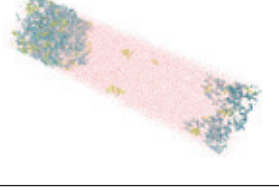


Рис. 6. Степень высвобождения дезлоратадина (дезлоратадин: ПВП 1:2)

Таблица 4. Моделирование молекулярной динамики высвобождения дезлоратадина из сплава с ПВП 1:5 по массе в воду

Время, нс	Структура	Время, нс	Структура
0		19	
9		29	

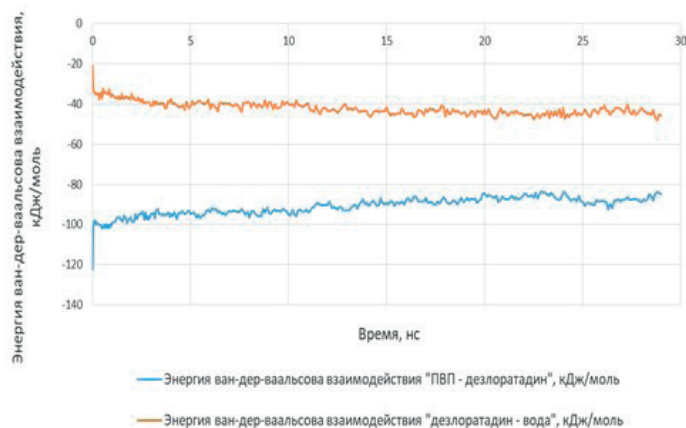


Рис. 7. Энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия дезлоратадина с ПВП и с водой (дезлоратадин: ПВП 1:5)

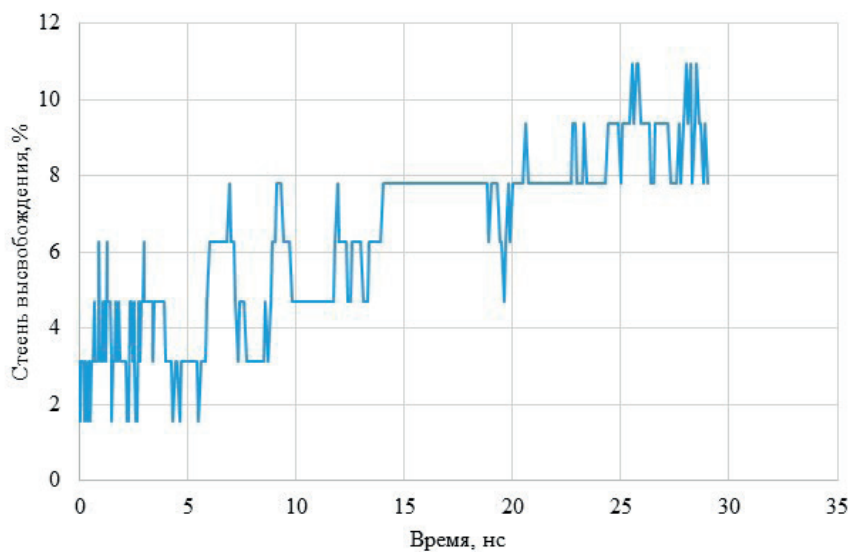


Рис. 8. Степень высвобождения дезлоратадина (дезлоратадин: ПВП 1:5)

Таблица 5. Средние значения параметров высвобождения дезлоратадина из исследуемых комплексов с ПВП

Система	Средняя энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия дезлоратадина с полимером, кДж/моль	Средняя энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия дезлоратадина с растворителем, кДж/моль	Средняя степень высвобождения, %
Дезлоратадин-ПВП 1:1	-36.13±0.62	-52.03±0.82	24.56±2.08
Дезлоратадин-ПВП 1:2	-57.26±1.59	-52.63±1.14	8.27±1.79
Дезлоратадин-ПВП 1:5	-87.07±1.86	-44.45±1.60	8.65±0.98

водой (-44.45±1.60 кДж/моль), что свидетельствует о низкой интенсивности процесса десорбции и сольватации при данном соотношении.

4. Выводы

Проведенные исследования высвобождения дезлоратадина из сплавов с ПВП методом молекулярной динамики показали, что наибольшая степень высвобождения дезлоратадина из ПВП в водную среду была достигнута при соотношении 1:1, а наименьшая - при соотношениях 1:2 и 1:5. При соотношении 1:1 средняя энергия взаимодействия дезлоратадина с ПВП в пересчёте на одну молекулу дезлоратадина была наибольшей (-36.13±0.62 кДж/моль) при низкой энергии взаимодействия дезлоратадина с водой (-52.03±0.82 кДж/моль), что свидетельствует о наибольшем вовлечении дезлоратадина в процесс сольватации и десорбции при данном соотношении.

Заявленный вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет известных финансовых конфликтов интересов или личных отношений, которые могли бы повлиять на работу, представленную в

Список литературы

1. Babu N. J., Nangia A. Solubility advantage of amorphous drugs and pharmaceutical cocrystals. *Crystal Growth & Design*. 2011;11: 2662–2679. <https://doi.org/10.1021/cg200492w>
2. Benet L. Z., Broccatelli F., Oprea T. I. BDDCS applied to over 900 drugs. *The AAPS Journal*. 2011;13: 519–547. <https://doi.org/10.1208/s12248-011-9290-9>
3. Popović G., Ćakar M., Agbaba D. Acid-base equilibria and solubility of loratadine and desloratadine in water and micellar media. *Journal of Pharmaceutical*

and Biomedical Analysis. 2009;49: 42–47. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2008.09.043>

4. DuBuske L. M. Review of desloratadine for the treatment of allergic rhinitis, chronic idiopathic urticaria and allergic inflammatory disorders. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2005;6: 2511–2523. <https://doi.org/10.1517/14656566.6.14.2511>

5. Ali S. M., Upadhyay S. K., Maheshwari A. NMR spectroscopic study of the inclusion complex of desloratadine with β -cyclodextrin in solution. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*. 2007;59: 351–355. <https://doi.org/10.1007/s10847-007-9335-y>

6. Ku M. S. Use of the biopharmaceutical classification system in early drug development. *The AAPS Journal*. 2008;10: 208–212. <https://doi.org/10.1208/s12248-008-9020-0>

7. Jatwani S., Rana A. C., Singh G., Aggarwal G. An overview on solubility enhancement techniques for poorly soluble drugs and solid dispersion as an eminent strategic approach. *ChemInform*. 2013;44(13). <https://doi.org/10.1002/chin.201313244>

8. Di L., Fish P. V., Mano T. Bridging solubility between drug discovery and development. *Drug Discovery Today*. 2012;17: 486–495. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2011.11.007>

9. Полковникова Ю. А. Высвобождение винпирролетина из твердых дисперсий с поливинилпирролидоном. *Биофармацевтический журнал*. 2021;13(4): 29–32. <https://doi.org/10.30906/2073-8099-2021-13-4-3-6>

10. Nair A. R., Lakshman Y. D., Anand V. S. K., Sree K. S. N., Bhat K., Dengale S. J. Overview of extensively employed polymeric carriers in solid dispersion technology. *AAPS PharmSciTech*. 2020;21(8): 309. <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01849-z>

11. Краснюк (мл.) И. И., Беляцкая А. В., Краснюк И. И., ... Одинцова Е. Б. Перспективы применения твердых дисперсий с поливинилпирролидоном в медицине и фармации. *Фармация*. 2016;6: 7-11. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26603689>

12. Беляцкая А. В., Краснюк (мл.) И. И., Елагина А. О., ... Канниева Д. Р. Изучение растворимости

фуразолидона из твердых дисперсий с поливинилпирролидоном. *Вестник Московского университета. Серия 2: Химия*. 2020;61(1): 52–56. Режим доступа: <https://www.chem.msu.ru/rus/vmgu/201/52.pdf>

13. Полковникова Ю. А. Моделирование процесса высвобождения винпоцетина из сплава с β -циклодекстрином. *Биофармацевтический журнал*. 2022;14(6): 16–20. <https://doi.org/10.30906/2073-8099-2022-14-6-16-20>

14. Eastman P., Swails J., Chodera J. D., Pande V. S. OpenMM 7: Rapid development of high performance algorithms for molecular dynamics. *PLOS Computational Biology*. 2017;13: 1–17. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005659>

15. Walden D. M., Bunday Y., Jagarapu A., Antontsev V., Chakravarty K., Varshney J. Molecular simulation and statistical learning methods toward predicting drug-polymer amorphous solid dispersion miscibility, stability, and formulation design. *Molecules*. 2021;26(1): 182. <https://doi.org/10.3390/molecules26010182>

16. Полковникова Ю. А., Глушко А. А., Сливкин А. И. Моделирование молекулярной динамики процесса высвобождения аминофенилмасляной кислоты из альгината натрия. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2023;22(3): 152–157. <https://doi.org/10.37903/vsgma.2023.3.20>

17. Chan T., Ouyang D. Investigating the molecular dissolution process of binary solid dispersions by molecular dynamics simulations. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018;13(3): 248–254. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2017.07.011>

18. Abraham M. J., Murtola T., Schulz R., ... Lindahl E. GROMACS: High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers. *SoftwareX*. 2015;1–2: 19–25. <https://doi.org/10.1016/j.softx.2015.06.001>

19. Sorin E. J., Pande V. S. Exploring the helix-coil transition via all-atom equilibrium ensemble simulations. *Biophysical Journal*. 2005;88(4): 2472–2493. <https://doi.org/10.1529/biophysj.104.051938>

20. Teppen J. B. HyperChem, release 2: molecular modeling for the personal computer. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*. 1992;32: 757–759. <https://doi.org/10.1021/ci00010a025>

21. Shirts M. R., Klein C., Swails J. M., ... Zhong E. D. Lessons learned from comparing molecular dynamics engines on the SAMPL5 dataset. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*. 2017;31: 147–161. <https://doi.org/10.1007/s10822-016-9977-1>

22. Bekker H. E., Dijkstra J., Renardus M. K. R., Berendsen H. J. C. An efficient, box shape independent non-bonded force and virial algorithm for molecular dynamics. *Molecular Simulation*. 1995;14: 137–152. <https://doi.org/10.1080/08927029508022012>

23. Berendsen H. J. C., Postma J. P. M., van Gunsteren W. F., Di Nola A., Haak J. R. Molecular dynamics with coupling to an external bath. *The Journal of Chemical Physics*. 1984;81(8): 3684–3690. <https://doi.org/10.1063/1.448118>

24. Braga C., Travis K. P. A configurational temperature Nosé-Hoover thermostat. *The Journal of Chemical Physics*. 2005;123(13): 134101. <https://doi.org/10.1063/1.2013227>

25. Parrinello M., Rahman A. Polymorphic transitions in single crystals: A new molecular dynamics method. *Journal of Applied Physics*. 1981;52: 7182–7190. <https://doi.org/10.1063/1.328693>

26. Полковникова Ю. А., Сливкин А. И., Глушко А. А. Моделирование молекулярной динамики процесса высвобождения аминофенилмасляной кислоты из желатина. *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация*. 2023;2: 110–116. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=54070189>

Информация об авторах

Полковникова Юлия Александровна, д. фарм. н., доцент, доцент кафедры фармацевтической технологии и фармацевтической химии фармацевтического факультета, Воронежский государственный университет (Воронеж, Российская Федерация).

<https://orcid.org/0000-0003-0123-9526>
juli-polk@mail.ru

Белал Мохамед, ординатор фармацевтического факультета, Воронежский государственный университет (Воронеж, Российская Федерация).

<https://orcid.org/0009-0004-7830-8942>
m.blal1996@gmail.com

Сливкин Алексей Иванович, д. фарм., профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии фармацевтического факультета, Воронежский государственный университет (Воронеж, Российская Федерация).

<https://orcid.org/0000-0001-6934-0837>
slivkin@pharm.vsu.ru

Поступила в редакцию 15.04.2024; одобрена после рецензирования 06.06.2024; принята к публикации 17.06.2024; опубликована онлайн 01.10.2024.