

Оригинальные статьи

Научная статья

УДК 615.453.4.014.6

Научная специальность ВАК – 1.4.15. Химия твердого тела

<https://doi.org/10.17308/kcmf.2025.27/12803>

Моделирование процесса высвобождения дезлоратадина из сплавов с полиэтиленгликолем-6000 методом молекулярной динамики

Ю. А. Полковникова[✉], У. А. Тульская, В. Н. Семенов, А. И. Сливкин

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»,
Университетская пл., 1, Воронеж 394018, Российская Федерация

Аннотация

Цель статьи: Дезлоратадин – лекарственный препарат с доказанной антигистаминной активностью, в настоящее время на фармацевтическом рынке представлен только в лекарственных формах: таблетки, раствор и сироп. Существенным фактором, ограничивающим разработку новых лекарственных средств дезлоратадина, выступает его низкая растворимость в воде. Актуальным направлением фармацевтической технологии в связи с этим являются исследования по созданию лекарственных форм дезлоратадина, направленные на повышение его растворимости в воде. В настоящее время перспективным направлением в фармацевтической технологии при разработке состава лекарственного средства является применение компьютерного моделирования. Использование метода моделирования молекулярной динамики весьма актуально при разработке твердых дисперсий лекарственных средств. Целью данного исследования было проведение моделирования молекулярной динамики высвобождения дезлоратадина из сплавов с полиэтиленгликолем-6000 (соотношение дезлоратадин: полимер 1:1, 1:2, 1:5) в среду растворения.

Экспериментальная часть: Моделирование высвобождения дезлоратадина из сплавов с полиэтиленгликолем-6000 проведено методом молекулярной динамики (программа Gromacs 2023, силовое поле Amber 99). Проведены расчеты энергии ван-дер-ваальсова взаимодействия дезлоратадина с полиэтиленгликолем-6000 и с водой; доля молекул дезлоратадина, потерявших связь с полиэтиленгликолем-6000. Установлено, что средняя энергия взаимодействия дезлоратадина с полиэтиленгликолем-6000 уменьшается по мере уменьшения содержания дезлоратадина в сплаве, в то время как энергия взаимодействия с водой увеличивается.

Выводы: Проведенные исследования высвобождения дезлоратадина из сплавов с полиэтиленгликолем-6000 методом молекулярной динамики показали, что наибольшая степень высвобождения дезлоратадина была достигнута при соотношениях 1:1 ($5.47 \pm 1.11\%$), 1:2 ($5.39 \pm 0.51\%$), наименьшая – при соотношении 1:5 ($3.03 \pm 0.00\%$). Полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования твердых дисперсий «дезлоратадин – полиэтиленгликоль-6000» (соотношение 1:1).

Ключевые слова: моделирование, высвобождение, дезлоратадин, полиэтиленгликоль-6000, молекулярная динамика

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

Для цитирования: Полковникова Ю. А., Тульская У. А., Семенов В. Н., Сливкин А. И. Моделирование процесса высвобождения дезлоратадина из сплавов с полиэтиленгликолем-6000 методом молекулярной динамики Конденсированные среды и межфазные границы. 2025;27(2): 260–266. <https://doi.org/10.17308/kcmf.2025.27/12803>

For citation: Polkovnikova Yu. A., Tulskaya U., Semenov V. N., Slivkin A. I. Simulation of the process of release of desloratadine from alloys with polyethylene gly-col-6000 by the method of molecular dynamics. *Condensed Matter and Interphases*. 2025;27(2): 260–266. <https://doi.org/10.17308/kcmf.2025.27/12803>

[✉] Полковникова Юлия Александровна, e-mail: juli-polk@mail.ru
© Полковникова Ю. А., Тульская У. А., Сливкин А. И., 2025



1. Введение

Дезлоратадин, антагонист гистаминовых H1-рецепторов, имеет доказанную безопасную и эффективную неседативную антигистаминную активность, находит применение при аллергическом рините, аллергической астме и крапивнице [1, 2]. На фармацевтическом рынке дезлоратадин представлен в следующих лекарственных формах: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, раствор и сироп. Существенным фактором, ограничивающим применение дезлоратадина, является его крайне низкая растворимость в воде, которая в значительной мере снижает терапевтический эффект фармацевтических субстанций из лекарственных форм [3, 4].

В нескольких исследованиях были предприняты попытки улучшить растворимость дезлоратадина путем комплексного включения дезлоратадина с β -циклогексстрином в растворе [5].

В настоящее время для повышения растворимости и скорости растворения плохо растворимых в воде фармацевтических субстанций применяются различные подходы, такие как образование солей, солюбилизация сорасторовителями, уменьшение размера частиц или приготовление твердых дисперсий. Перспективным и актуальным направлением в фармацевтической науке представляет получение твердых дисперсий [6]. Аморфные твердые дисперсии представляют собой однофазные аморфные системы, в которых молекулы лекарственных средств молекулярно диспергированы (растворены) в полимерной матрице [7]. Получение твердых дисперсий является наиболее перспективным методом для повышения растворимости, поскольку он преодолевает ограничения указанных выше подходов, например, необходимость использования органических растворителей [8].

К классу полимерных носителей, широко используемых в технологии твердых дисперсий, относятся полиэтиленгликоли (ПЭГ) различной молекулярной массы [9, 10]. В частности, ПЭГ-6000 использован в качестве носителя для увеличения скорости растворения таких плохо растворимых в воде препаратов, как таクロимус, диклофенак, итраконазол и рофекоксиб [11–14]. Проведенный анализ литературы не выявил информации о применении ПЭГ в качестве полимеров-носителей для получения твердых дисперсий с дезлоратадином с целью повышения его растворимости в воде при создании лекарственных форм. Таким образом, разработка пероральной капсулированной ле-

карственной формы с дезлоратадином с повышенной биодоступностью расширит номенклатуру антигистаминных лекарственных препаратов, что, несомненно, является актуальной задачей развития современного фармацевтического рынка.

Перспективным направлением в фармацевтической технологии является получение и исследование твердых дисперсий с ПЭГ-6000, в том числе и методом молекулярной динамики [15]. 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 комплексообразование.

Цель работы – проведение моделирования молекулярной динамики высвобождения дезлоратадина из сплавов с ПЭГ-6000 (соотношение дезлоратадин: полимер 1:1, 1:2, 1:5) в среду растворения.

2. Экспериментальная часть

Моделирование высвобождения дезлоратадина из сплавов с ПЭГ-6000 проведено методом молекулярной динамики (программа Gromacs 2023 [16], силовое поле Amber 99). Молекулы дезлоратадина, пространственные структуры мономеров построены в программе HyperChem. Сборка полимерных цепей, параметризация силового поля для молекул компонентов моделируемых систем проведена с использованием программы ParmEd [17–19].

Молекулы ПЭГ (рисунок 1) длиной 136 мономеров с молярной массой 6,009, а также молекулы дезлоратадина в форме катиона и ионы Cl^- были включены в состав моделируемых систем (рисунок 2).

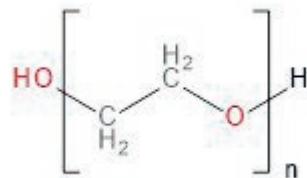


Рис. 1. Структура молекулы ПЭГ

На первом этапе работы были построены модели сплавов дезлоратадина с ПЭГ-6000. С использованием периодических граничных условий по всем осям координат производилась подготовка моделей сплавов дезлоратадина с

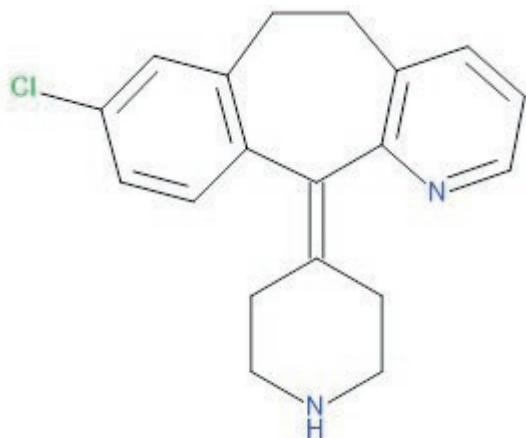


Рис. 2. Химическая структура молекулы дезлоратадина

ПЭГ-6000 путем моделирования молекулярной динамики [20, 21].

Проведен расчет энергии ван-дер-ваальсова взаимодействия (ЭВДВВ) дезлоратадина с ПЭГ-6000 и с водой; доля молекул дезлоратадина, потерявших связь с ПЭГ-6000. Молекула дезлоратадина считалась высвободившейся в воду при условии отсутствия её связывания с полимером и наличия связывания с водой.

3. Результаты и обсуждение

Приступая к обсуждению полученных в результате моделирования результатов, необходимо представить те возможные физико-химические взаимодействия, которые будут происходить при поглощении и при десорбции дезлоратадина полимером. При этом следует отметить, что мы имеем дело с гетерогенной системой, в которой полимер в полимерной (полиэтиленовой) матрице содержит полярные $-\text{OH}$ -группы, не обладающие ионообменными свойствами. Дезлоратадин при поглощении ПЭГ-6000 вступает в реакцию в виде двухзарядного катиона. Следовательно, поглощение дезлоратадина ПЭГ будет обусловлено образованием дисперсионных, индукционных и водородных связей (с участием молекулы воды, как активного реагента).

Этим и был обусловлен состав моделируемых систем (табл. 1).

Высвобождение дезлоратадина из сплава с ПЭГ-6000 1:1 происходит частично, при этом наблюдается образование ассоциатов молекул дезлоратадина в водной среде. Процент высвобождения дезлоратадина в течение первых 20 нс составляет 8 % (рис. 3), при этом ΔE в энергиях взаимодействия «Дезлоратадин – ПЭГ-6000» и «Дезлоратадин – Вода» достигает $-70; -40$ кДж/моль (рис. 4), и наблюдаются четкие переходы дезлоратадина в растворитель в отдельные временные промежутки.

Высвобождение дезлоратадина из сплава с ПЭГ-6000 в соотношении дезлоратадина с полимером 1:2 по массе происходит в небольшой степени в течение времени моделирования более 20 нс. ЭВДВВ между дезлоратадином и полимером менее -100 кДж/моль и между дезлоратадином и водой более -40 кДж/моль свидетельствуют о не высоком вовлечении дезлоратадина во взаимодействие с растворителем и значительную связь с полимером (рис. 5).

Процент высвобождения дезлоратадина в течение первых 18 нс составляет 8 % (рис. 6), хотя ΔE в энергиях взаимодействия «Дезлоратадин – ПЭГ-6000» и «Дезлоратадин – Вода» достигает $-140; -30$ кДж/моль (рис. 4), и наблюдаются четкие переходы дезлоратадина в растворитель в отдельные временные промежутки.

При соотношении дезлоратадина с ПЭГ-6000 1:5 по массе высвобождение дезлоратадина в водную среду происходит незначительно (более 3 %) (рис. 7). ЭВДВВ между дезлоратадином и полимером менее -140 кДж/моль и между дезлоратадином и водой более -30 кДж/моль свидетельствуют о незначительном вовлечении дезлоратадина во взаимодействие с растворителем и сильную связь с полимером (рис. 8).

Рассчитаны средние значения ЭВДВВ дезлоратадина с ПЭГ-6000 и с водой, а также средние значения степени высвобождения в воду из сплава с ПЭГ-6000 (табл. 2).

Таблица 1. Число молекул компонентов моделируемых систем

Вещество	Дезлоратадин-ПЭГ-6000 1:1	Дезлоратадин-ПЭГ-6000 1:2	Дезлоратадин-ПЭГ-6000 1:5
Дезлоратадин	328	164	66
Ион Cl^-	328	164	66
ПЭГ-6000	17	17	17
Вода	20056	20425	20086

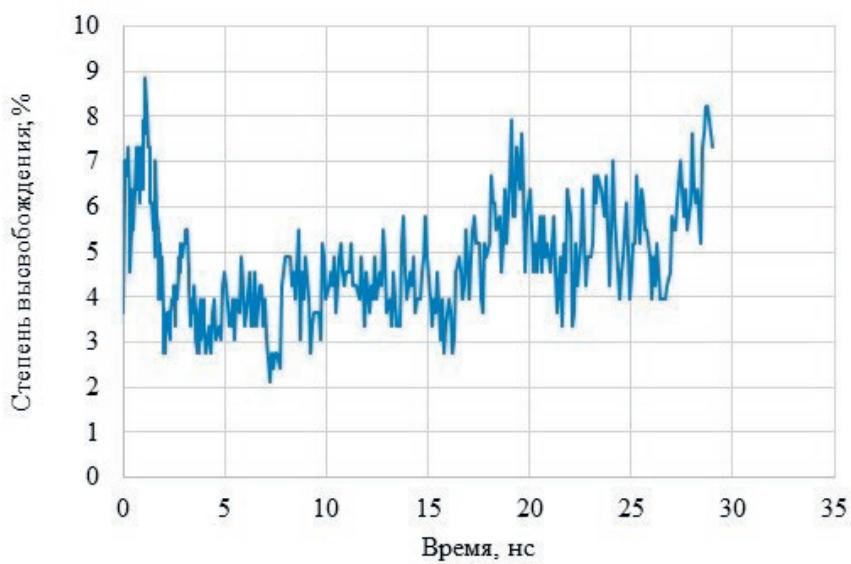


Рис. 3. Степень высвобождения молекул дезлоратадина, не связанных с ПЭГ-6000 в воде (дезлоратадин: ПЭГ-6000 1:1)

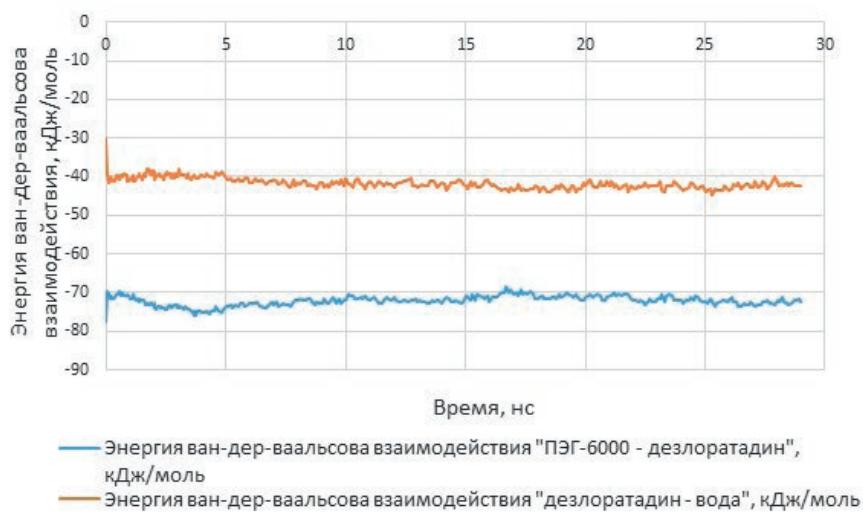


Рис. 4. ЭВДВВ дезлоратадина с ПЭГ-6000 и с водой (дезлоратадин: ПЭГ-6000 1:1)

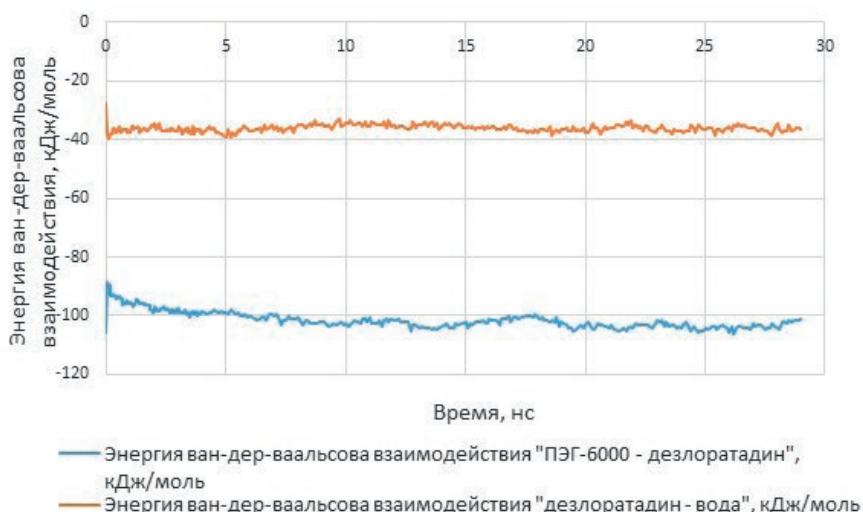


Рис. 5. ЭВДВВ дезлоратадина с ПЭГ-6000 и с водой (дезлоратадин: ПЭГ-6000 1:2)

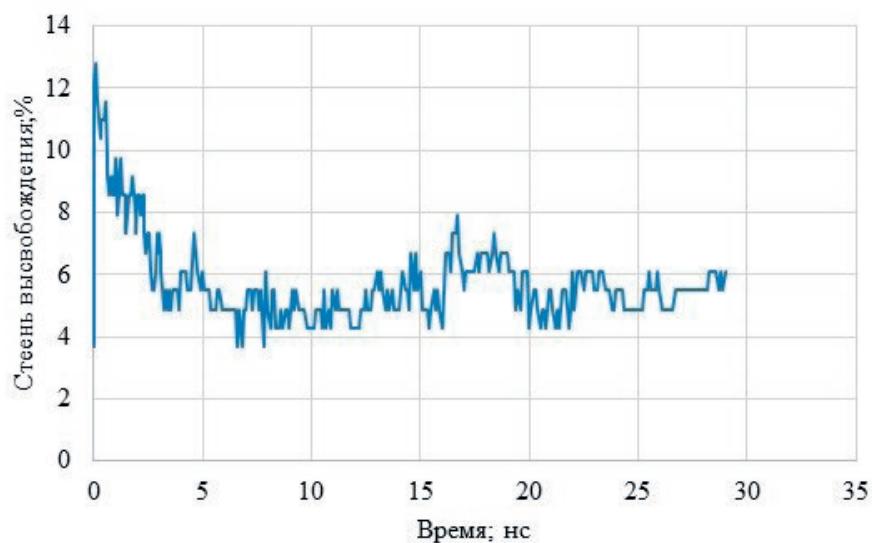


Рис. 6. Степень высвобождения молекул дезлоратадина, не связанных с ПЭГ-6000 в воде (дезлоратадин: ПЭГ-6000 1:2)

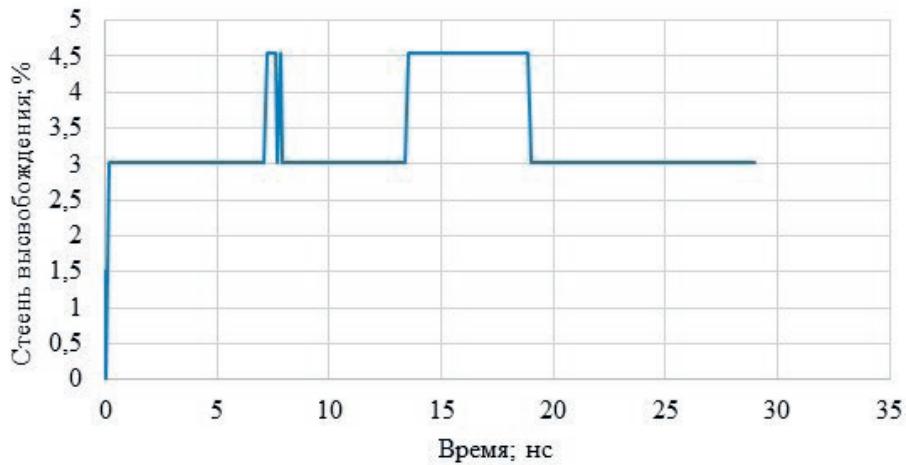


Рис. 7. Степень высвобождения молекул дезлоратадина, не связанных с ПЭГ-6000 в воде (дезлоратадин: ПЭГ-6000 1:5)

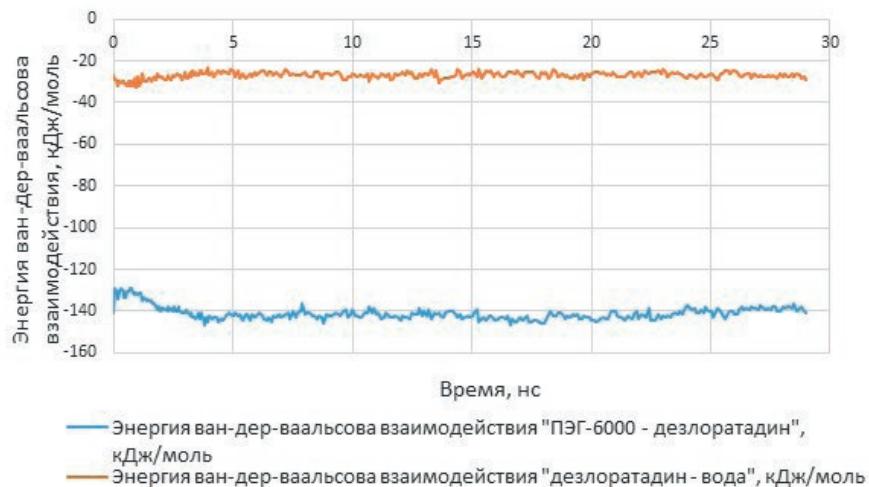


Рис. 8. ЭВДВВ дезлоратадина с ПЭГ-6000 и с водой (дезлоратадин: ПЭГ-6000 1:5)

Таблица 2. Параметры высвобождения дезлоратадина из сплавов с ПЭГ-6000

Система	Средняя ЭВДВВ дезлоратадина с ПЭГ-6000, кДж/моль	Средняя ЭВДВВ дезлоратадина с растворителем, кДж/моль	Средняя степень высвобождения, %
Дезлоратадин-ПЭГ-6000 1:1	-72.02 ± 0.87	-42.49 ± 0.78	5.47 ± 1.11
Дезлоратадин-ПЭГ-6000 1:2	-103.68 ± 1.09	-36.20 ± 0.96	5.39 ± 0.51
Дезлоратадин-ПЭГ-6000 1:5	-140.38 ± 2.02	-26.68 ± 1.11	3.03 ± 0.00

Средняя энергия взаимодействия дезлоратадина с полимерами уменьшается по мере уменьшения содержания дезлоратадина в сплаве, в то время как энергия взаимодействия с водой увеличивается. Данная тенденция свидетельствует о том, что вовлечённость дезлоратадина в процессы сольватации и десорбции уменьшается по мере уменьшения его содержания в смеси с полимером.

4. Выводы

Проведенные исследования высвобождения дезлоратадина из сплавов с ПЭГ-6000 методом молекулярной динамики показали, что наибольшая степень высвобождения дезлоратадина из ПЭГ-6000 в водную среду была достигнута при соотношении 1:1, а наименьшая – при соотношении 1:5. При соотношениях 1:1 и 1:2 средняя энергия взаимодействия дезлоратадина с ПЭГ-6000 в пересчёте на одну молекулу дезлоратадина была наибольшей (-72.02 ± 0.87 кДж/моль) и (-103.68 ± 1.09 кДж/моль) соответственно при низкой энергии взаимодействия дезлоратадина с водой (-42.49 ± 0.78 кДж/моль) и (-36.20 ± 0.96 кДж/моль) соответственно, что свидетельствует о наибольшем вовлечении дезлоратадина в процесс сольватации и десорбции при данном соотношении. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования твердых дисперсий «Дезлоратадин – ПЭГ» (соотношение 1:1). Данные компьютерного моделирования впоследствии будут использованы для установления значения характеристик результатов компьютерного моделирования, позволяющих получать твердые дисперсии дезлоратадина с заданными биофармацевтическими характеристиками.

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 этой статье.

Список литературы

- Popović G., Čakar 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>
- 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>
- Государственная фармакопея РФ XV [Электронное издание]. Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/>
- Kolašinac N., Kachrimanis K., Homšek I., Grujić B., Đurić Z., Ibrić S. Solubility enhancement of desloratadine by solid dispersion in poloxamers. *International Journal of Pharmaceutics*. 2012;436(1-2): 161–70. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.06.060>
- Vasconcelos T., Marques S., das Neves J., Sarmento B. Amorphous solid dispersions: rational selection of a manufacturing process. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2016;100: 85–101. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.01.012>
- Douroumis J. A., Zeitler S. Q. An investigation into the formations of the internal microstructures of solid dispersions prepared by hot melt extrusion. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2020;155: 147–161. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2020.08.018>
- Barea S. A., Mattos C. B., Cruz A. C., ... Koester L. S. Solid dispersions enhance solubility, dissolution, and permeability of thalidomide. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2017;43(3): 511–518. <https://doi.org/10.1080/03639045.2016.1268152>
- Zhai X., Li C., Lenon G. B., Xue C. C. L., Li W. Preparation and characterisation of solid dispersions of tanshinone IIA, cryptotanshinone and total tanshinones. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017;12(1): 85–97. <https://doi.org/10.1016/j.japs.2016.08.004>
- Bolourchian N., Mahboobian M. M., Dadashzadeh S. The effect of PEG molecular weights on dissolution behavior of simvastatin in solid dispersions. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2013;12: 11–20.
- Dos Santos K. M., Barbosa R. M., Vargas F. G. A., ... Raffin F. N. Development of solid dispersions of β -lapachone in PEG and PVP by solvent evaporation method. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2018;44(5): 750–756. <https://doi.org/10.1080/03639045.2017.1411942>

11. Polkovnikova Yu. A., Glizhova T. N., Arutyunova N. V., Sokulskaya N. N. PEG-4000 Increases solubility and dissolution rate of vincocetin in solid dispersion system *Chimica Techno Acta*. 2022;9(S): 202292S11. <https://doi.org/10.15826/chimtech.2022.9.2.S11>
12. Leonardi D., Barrera M. G., Lamas M. C., Salomón C. J. Development of prednisone: polyethylene glycol 6000 fast-release tablets from solid dispersions: solid-state characterization, dissolution behavior, and formulation parameters. *AAPS PharmSciTech*. 2007;8(4): E108. <https://doi.org/10.1208/pt0804108>
13. Fatmi S., Bournine L., Igner-Ouada M., Lahiani-Skiba M., Bouchal F., Skiba M. Amorphous solid dispersion studies of camptothecin-cyclodextrin inclusion complexes in PEG 6000. *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research*. 2015;72(1): 179–192.
14. Febriyenti F., Rahmi S., Halim A. Study of gliclazide solid dispersion systems using PVP K-30 and PEG 6000 by solvent method. *Journal of Pharmacy And Bioallied Sciences*. 2019;11(3): 262–267. https://doi.org/10.4103/jpbs.JPBS_87_18
15. Полковникова Ю. А., Сливкин А. И., Беленова А. С. Моделирование процесса высвобождения винпоцетина из сплава с ПЭГ-6000 методом молекулярной динамики. *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация*. 2022;4: 144–148. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=49963564>
16. Abraham M. J., Murtola T., Schulz R., Páll S., Smith J. C., Hess B., 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>
17. Han R., Huang T., Liu X., ... Ouyang D. Insight into the dissolution molecular mechanism of ternary solid dispersions by combined experiments and molecular simulations. *AAPS PharmSciTech*. 2019;20(7): 274. <https://doi.org/10.1208/s12249-019-1486-9>
18. 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>
19. 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>
20. 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>
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>

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

Тульская Ульяна Анатольевна, ординатор фармацевтического факультета, Воронежский государственный университет (Воронеж, Российская Федерация).

<https://orcid.org/0000-0001-5775-9884>
m.blal1996@gmail.com

Семенов Виктор Николаевич, д. х. н., профессор, заведующий кафедрой общей и неорганической химии, Воронежский государственный университет (Воронеж, Российская Федерация).

<https://orcid.org/0000-0002-4247-5667>
office@chem.vsu.ru

Сливкин Алексей Иванович, д. фарм. н., 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 02.08.2024; одобрена после рецензирования 09.09.2024; принята к публикации 16.09.2024; опубликована онлайн 25.06.2025.