



## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Научная статья

УДК 615.453.4.014.6

doi: 10.17308/sorpchrom.2024.24/12403

### **Моделирование процесса десорбции дезлоратадина из сплавов с полиэтиленгликолем-1500 (ПЭГ) методом молекулярной динамики**

**Юлия Александровна Полковникова<sup>✉</sup>, Алексей Иванович Сливкин,  
Владимир Фёдорович Селеменев, Мохамед Белал,  
Анастасия Андреевна Головина**

Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия, juli-polk@mail.ru<sup>✉</sup>

**Аннотация.** Дезлоратадин, лекарственный препарат с доказанной антигистаминной активностью, в настоящее время на фармацевтическом рынке представлен в лекарственных формах: таблетки, раствор и сироп. Существенным фактором, ограничивающим разработку новых лекарственных средств дезлоратадина, является его низкая растворимость в воде. Весьма актуальным направлением фармацевтической технологии в связи с этим являются исследования по созданию лекарственных форм дезлоратадина, направленные на повышение его растворимости в воде, в том числе и на основе твердых дисперсий. В настоящее время перспективным направлением в фармацевтической технологии при разработке состава лекарственного средства является применение компьютерного моделирования. Цель настоящего исследования является сравнительный анализ десорбции дезлоратадина из сплавов с полиэтиленгликолем-1500 в среду растворения по результатам моделирования молекулярной динамики. Для моделирования десорбции дезлоратадина из сплавов с полимером использован метод молекулярной динамики с использованием программы Gromacs 2023, силовое поле Amber 99. Параметризация силового поля для молекул компонентов моделируемых систем, а также сборка полимерных цепей ПЭГ проведены с использованием программы ParmEd. В качестве основы для изучения десорбции дезлоратадина были построены модели сплавов дезлоратадина с полиэтиленгликолем-1500. Моделирование молекулярной динамики проводилось с использованием термостатирования и баростатирования с шагом 2 фс в течение 25 нс. По результатам моделирования рассчитаны энергии взаимодействия дезлоратадина с носителем и с растворителем в пересчете на 1 молекулу дезлоратадина, а также доля молекул дезлоратадина потерявших связь с носителем. Проведенные исследования по десорбции дезлоратадина из сплавов с полиэтиленгликолем-1500 методом молекулярной динамики показали, что наибольшая десорбция дезлоратадина достигнута с полиэтиленгликолем-1500 при соотношении 1:2.

**Ключевые слова:** десорбция, дезлоратадин, полиэтиленгликоль -1500, молекулярная динамика

**Благодарности:** исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-25-20015, <https://rscf.ru/project/24-25-20015/>

**Для цитирования:** Полковникова Ю.А., Сливкин А.И., Селеменев В.Ф., Белал М., Головина А.А. Моделирование процесса десорбции дезлоратадина из сплавов с полиэтиленгликолем-1500 (ПЭГ) методом молекулярной динамики // *Сорбционные и хроматографические процессы*. 2024. Т. 24, № 4. С. 458-469. <https://doi.org/10.17308/sorpchrom.2024.24/12403>

Original article

### **Simulation of the desorption process of desloratadine from alloys with polyethylene glycol-1500 (PEG) using the molecular dynamics method**

**Yuliya A. Polkovnikova<sup>✉</sup>, Alexey I. Slivkin, Vladimir F. Selemenev, Mohamed Belal,  
Anastasiya A. Golovina**

Voronezh State University, Voronezh, Russian Federation, juli-polk@mail.ru<sup>✉</sup>

**Abstract.** Desloratadine, a medicinal product with proved antihistamine activity, is currently present in three dosage forms on the pharmaceutical market: pills, solutions, and syrups. A significant factor hindering the development of new medicinal products based on desloratadine is its low solubility in water. It is therefore important to analyse the opportunities for creating new dosage forms of desloratadine which can be more soluble in water. Such dosage forms can be based on solid dispersions. Computer modelling is currently a promising technique used in pharmaceutical technologies to develop drug compositions. The purpose of our study was to perform a comparative analysis of the desorption process of desloratadine from alloys with polyethylene glycol-1500 into the dissolution medium based on the results of simulation of molecular dynamics. The desorption of desloratadine from alloys containing PEG was simulated by means of the molecular dynamics method using Gromacs 2023 programme, Amber 99 force field. The parametrisation of the force field for the molecules of the components in the simulated systems and the assembly of PEG polymer chains were performed using the ParmEd programme. Models of desloratadine alloys containing polyethylene glycol-1500 were built to study the desorption of desloratadine. The molecular dynamics was simulated by means of thermostatting and barostatting with a step of 2 fs for 25 ns. As a result of the simulation, we calculated the energy of interaction between desloratadine, the polymer, and the solvent per one molecule of desloratadine, and the number of desloratadine molecules that lost their bonds with PEG. The study of the desorption of desloratadine from alloys with polyethylene glycol-1500 carried out by means of the molecular dynamics method demonstrated that the maximum desorption of desloratadine with polyethylene glycol-1500 is achieved at the ratio of 1:2.

**Keywords:** desorption, desloratadine, polyethylene glycol -1500, molecular dynamics

**Acknowledgements:** the study was supported by the Russian Science Foundation, grant No. 24-25-20015, <https://rscf.ru/project/24-25-20015/>

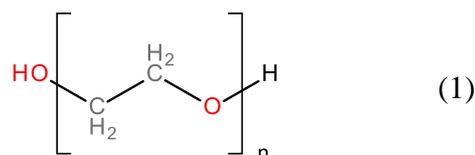
**For citation:** Polkovnikova Yu.A., Slivkin A.I., Selemenev V.F., Belal M., Golovina A.A. Simulation of the desorption process of desloratadine from alloys with polyethylene glycol-1500 (PEG) using the molecular dynamics method. *Sorbtsionnye i khromatograficheskie protsessy*. 2024. 24(4): 458-469. (In Russ.). <https://doi.org/10.17308/sorpchrom.2024.24/12403>

## Введение

Дезлоратадин, который обладает плохой растворимостью в воде [1,2], имеет доказанную безопасную и эффективную неседативную антигистаминную активность, находит применение при аллергическом рините, аллергической астме и крапивнице [3]. Существенным фактором, ограничивающим применение дезлоратадина, является его низкая растворимость в воде, которая в значительной мере снижает терапевтический эффект фармацевтических субстанций из лекарственных форм. В нескольких исследованиях были предприняты попытки улучшить растворимость дезлоратадина путем комплексного включения дезлоратадина с  $\beta$ -циклодекстрином в растворе [4, 5].

В настоящее время для повышения растворимости и скорости растворения плохо растворимых в воде фармацевтических субстанций возможно использование различных подходов, таких как образование солей, солюбилизация соразрстворителями, уменьшение размера частиц или приготовление твердых дисперсий

[6]. Таким образом, разработка пероральной капсулированной лекарственной формы с дезлоратадином с повышенной биодоступностью расширит номенклатуру антигистаминных лекарственных препаратов, что, несомненно, является актуальной задачей развития современного фармацевтического рынка. Получение твердых дисперсий является перспективным методом для повышения растворимости, поскольку он преодолевает ограничения указанных выше приемов, связанных с применением органических растворителей [7,8]. К классу полимерных носителей, широко используемых в технологии твердых дисперсий, относятся полиэтиленгликоли (ПЭГ) различной молекулярной массы [9-11]:



Консистенция ПЭГ зависит от степени полимеризации. ПЭГ-1500 представляет собой воскообразное вещество с температурой плавления 35-41°C. Характерной

особенностью ПЭГ с низкомолекулярными массами является хорошая растворимость в воде и этаноле. ПЭГ-1500 малочувствителен к изменению pH. ПЭГ-1500 не смешивается с углеводами и жирами, образуя с ними эмульсии. Ранее [12-14] исследования, проведенные по использованию дисперсий с ПЭГ-1500 для выделения различных фармацевтических препаратов, показали перспективность применения метода молекулярной динамики. В данном методе [15,16] силы, действующие на отдельные атомы, определяются через энергию силовых полей. Задаются начальные положения и скорости атомов и молекул, а затем с использованием классических уравнений движения Ньютона на незначительном временном интервале (порядка фемтосекунд  $10^{-15}$  с), рассчитываются новые положения частиц. Выполняя расчеты для большого числа временных шагов, получают траектории движения всех атомов (молекул) и создать демонстрирующую эти движения компьютерную анимацию.

Метод молекулярной динамики межфазных границ требует значительного времени работы компьютера, но эффективен для анализа сети водородных связей, а также описания индукционных, дисперсионных взаимодействий в гетерогенных системах «жидкость-твердое тело» [17]. Поэтому целью настоящего исследования явился сравнительный анализ десорбции дезлоратадина из сплавов (твердых дисперсий) с ПЭГ-1500 в воду по результатам моделирования молекулярной динамики.

### Экспериментальная часть

Для моделирования десорбции дезлоратадина из сплавов с полимером (1) был использован метод молекулярной динамики (программа Gromacs 2023 с силовым полем Amber 99 [18]. Пространственные структуры мономеров, молекулы дезлоратадина были построены в программе HyperChem [19]. Параметри-

зация силового поля для молекул компонентов моделируемых систем и сборка полимерных цепей производились в программе ParmEd [20]. В соответствии с планируемой технологией получения лекарственной формы (композит дезлоратадина с ПЭГ) моделирование проводилось в два этапа:

1. Моделирование процесса поглощения дезлоратадина полимером;
2. Моделирование десорбции дезлоратадина из композита в водную среду.

Сборка моделируемых систем проводилась с использованием программы Gromacs 2023 [21]. В состав моделируемых системы включены молекулы ПЭГ(1) длиной 34 мономера с молярной массой 1,516 кДа, молекулы и ионы дезлоратадина. Из значений рК (рис.1) следует, что дезлоратадин является прототипом и существует не только в молекулярной форме, но и в виде двух или однозарядных катионов. Расчет этих ионных форм дезлоратадина проведен по программе MarvinSketch [22].

В связи с тем, что исходным для насыщения сорбента использовался раствор дезлоратадина с pH=2 (когда последний находится в виде двухзарядного катиона), то в состав моделируемых систем включены и ионы  $Cl^-$ .

В качестве основы для изучения высвобождения дезлоратадина построены модели исходных сплавов «дезлоратадин-ПЭГ» методом молекулярной динамики. В этом случае использованы периодические граничные условия по всем осям координат [23]. Предварительно проводилась оптимизация геометрии систем градиентным методом. Далее для композитов проводилось моделирование молекулярной динамики с использованием термостатирования (термостат Берендсена) и баростатирования (баростат Берендсена, 1 атм.) [24] с шагом 2 фс в течение 25 пс. При этом температура линейно снижалась от 700 К до 298 К.

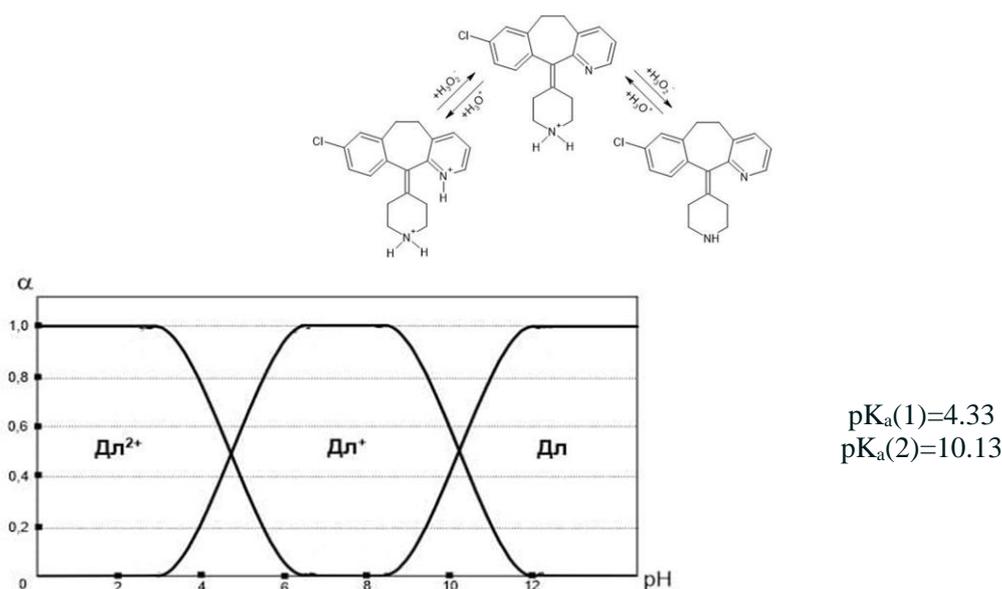


Рис. 1. Химическая структура дезлоратадина и его ионные формы в зависимости от pH раствора

Fig. 1. Chemical structure of desloratadine and its ionic forms depending on the pH value of the solution

Для моделирования десорбции дезлоратадина из композита (лекарственной формы) были собраны модели систем, состоящих из двух фаз:

1. Сплав двухзарядного катиона дезлоратадина с ПЭГ-1500 соответствующего состава;

2. Вода – бидистиллят (pH=7).

Далее производилось термодинамическое уравнивание (4 нс) и моделирование молекулярной динамики с использованием термостатирования (термостат Нозе-Гувера [25,26], 310 К) и баростатирования (баростат Парринелло-Рамана [27], 1 атм.) с шагом моделирования 2 фс в течение 25 нс.

По результатам моделирования методом молекулярной динамики рассчитывались энергии взаимодействия ионов дезлоратадина с ПЭГ и с дистиллятом воды (в пересчете на 1 молекулу дезлоратадина). Также рассчитывалась доля ионов дезлоратадина, потерявших связь с ПЭГ-1500. В качестве критерия потери связи с полимером использовалось межатомное расстояние с порогом 0,5 нм для всех атомов дезлоратадина и ПЭГ-1500, а также минимальное межатомное расстояние между атомами ионов дезлоратадина

и молекул воды (пороговое значение 0,3 нм). Ионы дезлоратадина считались десорбированными из полимера в воду (при условии отсутствия связывания ионов дезлоратадина с полимером и наличия связывания с водой). Далее рассчитывались средние значения полученных параметров и их стандартные отклонения.

### Обсуждение результатов

Приступая к обсуждению полученных в результате моделирования результатов, необходимо представить те возможные физико-химические взаимодействия, которые будут происходить при поглощении и при десорбции дезлоратадина сорбентом. При этом следует отметить, что имеет место гетерогенная система, в которой сорбент в полимерной (полиэтиленовой) матрице содержит полярные –ОН-группы, не обладающие ионообменными свойствами. Сорбат (дезлоратадин) при поглощении ПЭГ-1500 вступает в реакцию в виде двухзарядного катиона (см. схему 1 и рис. 1). Следовательно, поглощение дезлоратадина ПЭГ обусловлено

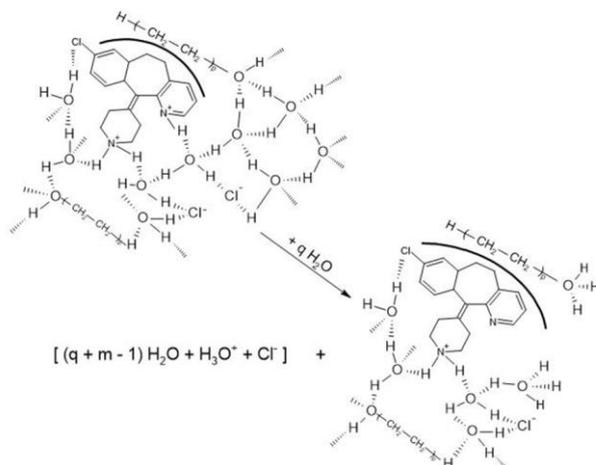
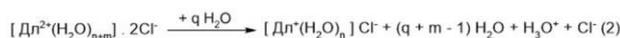


Рис. 2. Один из возможных вариантов десорбции дезлоратадина из фазы ПЭГ-1500 водой  
 Fig. 2. One of the possible options for desorption of desloratadine from the PEG-1500 phase with water

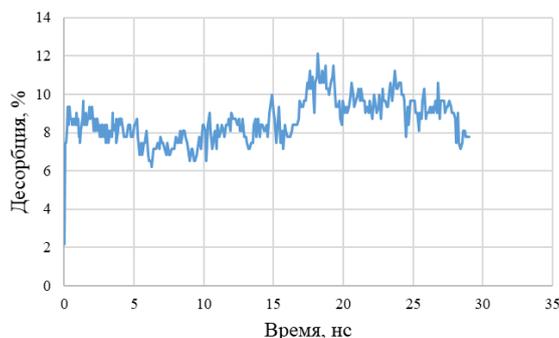


Рис.3. Оценка доли ионов дезлоратадина, не связанных с ПЭГ-1500, в воде при соотношении дезлоратадина и ПЭГ-1500 1:1 по массе  
 Fig. 3. Estimation of the share of desloratadine ions unbound with PEG-1500 in water for the mass ratio of desloratadine and PEG-1500 equal to 1:1

образованием дисперсионных, индукционных и водородных связей (с участием молекулы воды, как активного реагента).

Один из возможных вариантов образования ассоциатов «Дезлоратадин<sup>2+</sup> (Дл<sup>2+</sup>) -ПЭГ» приведен на верхней части рис. 2. Ассоциат (клатрат) имеет три адсорбированных центра, два из которых обусловлены ион-молекулярными взаимодействиями гидратированных катионных групп дезлоратадина с полярными –ОН– группами ПЭГ. Третий адсорбированный центр представлен дисперсионными связями между гидрофобными поверхностями дезлоратадина и полиэлектролитными цепями ПЭГ-1500 [17, 22, 28]. Об-

разование подобных кластеров описывается и рассматривается с точки зрения супрамолекулярной химии [17, 28].

Процесс десорбции двухзарядного катиона дезлоратадина (Дл<sup>2+</sup>) из фазы ПЭГ-1500 водой представлен схемой (2) и нижней частью рис. 2. Десорбцию эту можно представить как поэтапный процесс. Во-первых, десорбция Дл<sup>2+</sup> из избытка воды сопровождается превращением последнего в однозарядный катион Дл<sup>2+</sup>, так как при pH=7 происходит депротонизация дезлоратадина=N<sup>+</sup>H-группы пиридинового кольца (рис. 1). Во-вторых, происходит перестройка гидратных ассоциатов в фазе сорбента, связанная с частичной дегидратацией системы. При этом



Рис.4. Энергия взаимодействия дезлоратадина с ПЭГ–1500 и с водой при соотношении дезлоратадина и ПЭГ–1500 1:1 по массе  
 Fig. 4. Energy of interaction between desloratadine and PEG-1500 as well as with water for the mass ratio of desloratadine and PEG-1500 equal to 1:1

Время, нс	Структура	Время, нс	Структура
0		14	
9		29	

Рис5. Моделирование молекулярной динамики десорбции дезлоратадина из сплава с ПЭГ-1500 1:1 по массе в воду  
 Fig.5. Molecular dynamics simulation of the desorption of desloratadine from the alloy with PEG-1500 1:1 by weight into water

вместе с  $H_2O$  фазу ПЭГ покидают ион  $Cl^-$  и ион гидроксония  $H_3O^+$ , в сорбенте остаются только два сорбционных центра. Данный эффект и должен привести к десорбции дезлоратадина из ПЭГ (рис. 3). Для осуществления этого процесса необходимо затратить определенную энергию, которая (по определению) должна превышать разницу между энергией взаимодействия ( $E_1$ ) «Дл<sup>2+</sup>-ПЭГ» и энергией взаимодействия ( $E_2$ ) «Дл<sup>2+</sup>-H<sub>2</sub>O» (рис.4). Эта разница при соотношении [Дл<sup>2+</sup>-ПЭГ]=1:1 составляет величину  $\Delta E=38$  кДж/моль, что дает возможность осуществить частичное выделение дезлоратадина из полимера (рис.5). Вызвано

это тем, что устойчивость рассматриваемой системы определяется в основном энтропийной составляющей [17,28]. Можно полагать, что энергии 38 кДж/моль недостаточно для эффективной десорбции однозарядных ионов дезлоратадина из ПЭГ.

Заслуживает внимания, что величины энергии взаимодействия дезлоратадина как с полимером, так и с водой отрицательны. Данный факт свидетельствует в пользу самоорганизованного процесса при вытеснении Дл<sup>2+</sup> из гетерогенной фазы избытком воды [17,28]. В процессе десорбции дезлоратадина из ПЭГ-1500 (при соотношении 1:2) происходит более

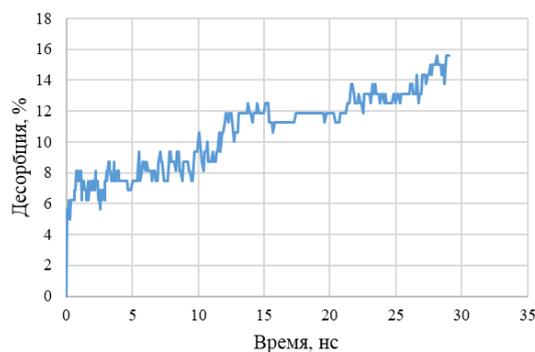


Рис. 6. Оценка доли ионов дезлоратадина, не связанных с ПЭГ–1500, в воде при соотношении дезлоратадина и ПЭГ–1500 1:2 по массе  
 Fig. 6. Estimation of the share of desloratadine ions unbound with PEG-1500 in water for the mass ratio of desloratadine and PEG-1500 equal to 1:2

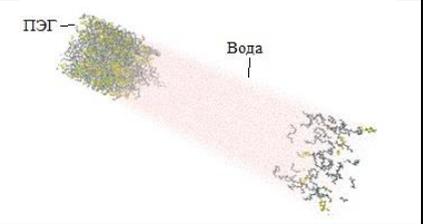
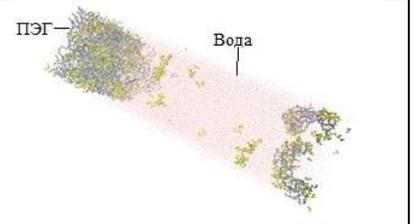
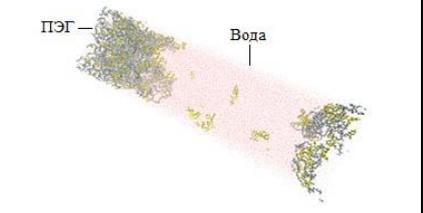
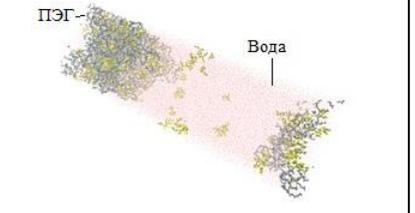
Время, нс	Структура	Время, нс	Структура
0		14	
9		29	

Рис.7. Моделирование молекулярной динамики десорбции дезлоратадина из сплава с ПЭГ-1500 1:2 помассевводу

Fig.7. Molecular dynamics simulation of the desorption of desloratadine from the alloy with PEG-1500 1:2 by weight into water

полная его миграция в водную фазу (рис.6, 7). Это демонстрирует восходящий характер кривой десорбции катионов Дл, а количество их, перешедших в воду в течение 29 нс, достигает 16% (рис. 6). Разница в энергиях взаимодействия «Дл<sup>2+</sup> -ПЭГ» и «Дл<sup>2+</sup> -Н<sub>2</sub>О» (рис. 8) ΔE=80 кДж/моль.

Результаты моделирования десорбции дезлоратадина при соотношении его к ПЭГ 1:5 представлены на рис. 9. Характер десорбции катионов Дл<sup>+</sup> идентичен градиентному элюированию компонента, когда по высоте слоя сорбента образуются отдельные хроматографические

зоны целевого вещества [28]. Степень десорбции Дл<sup>2+</sup> в течение 29 нс составляет всего 3% (рис. 9), хотя ΔE в энергиях взаимодействия «Дл<sup>2+</sup> -ПЭГ» и «Дл<sup>2+</sup> -Н<sub>2</sub>О» достигает 130 кДж/моль (рис. 10), и наблюдаются четкие переходы дезлоратадина в растворитель (рис. 11) в отдельные временные промежутки. В исходном полимере полиэлектролитные цепи имеют структуру «клубка», которая соответствует наименьшему значению энтропии [28,29] (рис. 12). Контакт ПЭГ с водными растворами дезлоратадина приводит систему в неравновесное состояние,

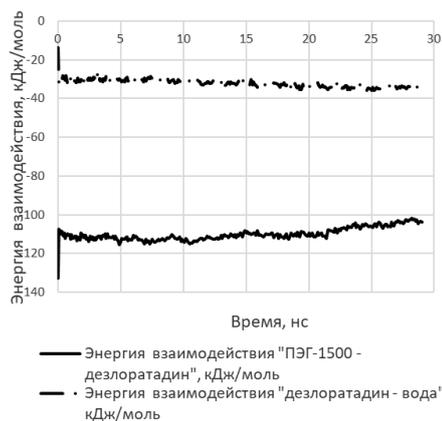


Рис.8. Энергия взаимодействия дезлоратадина с ПЭГ–1500 и с водой при соотношении дезлоратадина и ПЭГ-1500 1:2 по массе

Fig. 8. Energy of interaction between desloratadine and PEG-1500 as well as with water for the mass ratio of desloratadine and PEG-1500 equal to 1:2

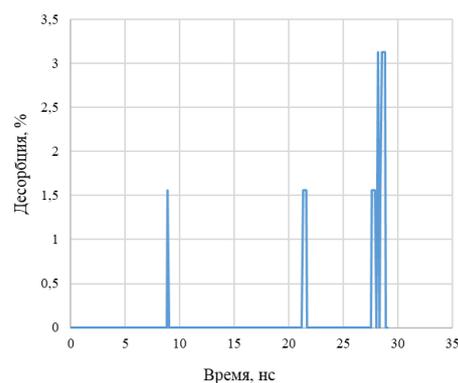


Рис. 9. Оценка доли ионов дезлоратадина, не связанных с ПЭГ–1500, в воде при соотношении дезлоратадина и ПЭГ-1500 1:5 по массе

Fig. 9. Estimation of the share of desloratadine ions unbound with PEG-1500 in water for the mass ratio of desloratadine and PEG-1500 equal to 1:5



Рис.10. Энергия взаимодействия дезлоратадина с ПЭГ-1500 и с водой при соотношении дезлоратадина и ПЭГ-1500 1:5 по массе

Fig. 10. Energy of interaction between desloratadine and PEG-1500 as well as with water for the mass ratio of desloratadine and PEG-1500 equal to 1:5

сопровождается набуханием сорбента, «распряжением» отдельных сегментов полиэлектролитных цепей и ростом энтропии до максимума. Элюирование катионов  $Dл^{2+}$  водой приводит к частичной потере воды сорбентом, «свертыванию» сегментов цепи в полимере (фактически росту упорядоченности) и уменьшению энтропийной составляющей (нисходящие ветви на кривых рис. 12). В наименьшей мере указанные эффекты проявляются для системы с соотношением  $[Dл^{2+} - ПЭГ]=1:1$ ; так имеется

большое количество сорбционных центров узлов «связывания» полиэлектролитных цепей) (рис.2). Процессы фиксации катионов  $Dл^{2+}$  в матрице полимера, частичная дегидратация ПЭГ при депротонизации двухзарядных катионов дезлоратадина антибатны процессу набухания сорбента. Поэтому энтропийный фактор ( $\Delta S$ ) в наименьшей мере (по сравнению с другими системами) проявляется для системы  $[Dл^{2+} - ПЭГ]=1:1$ .



Рис. 11. Моделирование молекулярной динамики десорбции дезлоратадина из сплава с ПЭГ-1500 1:5 по массе в воду

Fig. 11. Molecular dynamics simulation of the desorption of desloratadine from the alloy with PEG-1500 1:5 by weight into water

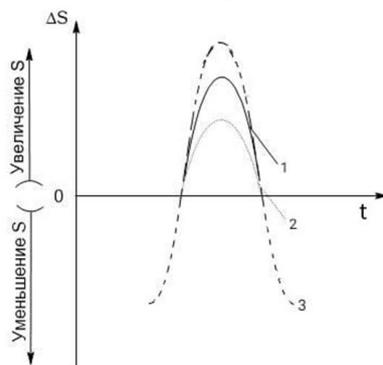


Рис. 12. Влияние процессов сорбции / десорбции катионов дезлоратадина на изменение энтропии  $\Delta S$  в системе «ПЭГ -  $H_2O$ »: 1-, 2-, 3- соотношение «Дл : ПЭГ» (1:1), (1:2), (1:5) по массе соответственно

Fig. 12. The influence of the processes of sorption / desorption of desloratadine cations on the change in entropy  $\Delta S$  in the "PEG -  $H_2O$ " system: 1-, 2-, 3- ratio "Dl: PEG" (1:1), (1:2), (1 :5) by weight, respectively

Таблица 1. Средние значения параметров десорбции дезлоратадина из исследуемых комплексов с полимерами

Table 1. Average values of desorption parameters of desloratadine from the studied complexes with polymers

Система	Средняя энергия взаимодействия дезлоратадина с полимером, кДж/моль	Средняя энергия взаимодействия дезлоратадина с растворителем, кДж/моль	Средняя степень десорбции, %
Дезлоратадин-ПЭГ-1500 1:1	$-71.36 \pm 0.77$	$-42.11 \pm 0.73$	$9.33 \pm 0.82$
Дезлоратадин-ПЭГ-1500 1:2	$-105.81 \pm 2.30$	$-34.30 \pm 0.77$	$13.30 \pm 1.05$
Дезлоратадин-ПЭГ-1500 1:5	$-150.12 \pm 2.33$	$-24.15 \pm 1.56$	$0.36 \pm 0.85$

### Заклучение

По результатам проведённого моделирования процесса десорбции дезлоратадина из ПЭГ в водную среду рассчитаны средние значения энергии взаимодействия катионов собрата с полимером и

$H_2O$ , а также средние значения десорбции дезлоратадина по данным после 20 нс моделирования (табл. 1).

Полученные результаты доказывают перспективность использования твердых



дисперсий «дезлоратадин – ПЭГ» (соотношение 1:1) в лечебной практике. Наряду с этим, десорбция катионов дезлоратадина водой из композита с соотношением  $[Дл^{2+} - ПЭГ]=1:2$  позволяет получить лекарственный препарат в форме твердой дисперсии и раствора.

### Список литературы/References

1. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XV [Electronic edition]. Access mode: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/> (In Russ.)

2. Popović G., Čakar M., Agbaba D. Acid-base equilibria and solubility of loratadine and desloratadine in water and micellar media, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2009; 49: 42-47. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2008.09.043>

3. DuBuske L.M. Review of desloratadine for the treatment of allergic rhinitis, chronic idiopathic urticaria and allergic inflammatory disorders, *Expert Opin. Pharmacother.* 2005; 6: 2511-2523. <https://doi.org/10.1517/14656566.6.14.2511>

4. Ali S.M., Upadhyay S.K., Maheshwari A. NMR spectroscopic study of the inclusion complex of desloratadine with  $\beta$ -cyclodextrin in solution, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 2007; 59: 351-355. <https://doi.org/10.1007/s10847-007-9335-y>

5. Vasconcelos T., Marques S., das Neves J., Sarmiento B. Amorphous solid dispersions: Rational selection of a manufacturing process, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2016; 100: 85-101. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.01.012>

6. Douroumis J.A., Zeitler S.Q. An investigation into the formations of the internal microstructures of solid dispersions prepared by hot melt extrusion, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2020; 155: 147-161. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2020.08.018>

7. Barea S.A., Mattos C.B., Cruz A.C., Chaves V.C., Pereira R.N., Simões C.M., Kratz J.M., Koester L.S. Solid dispersions enhance solubility, dissolution, and permeability of thalidomide, *Drug Dev Ind Pharm.*

### 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.

2017; 43(3): 511-518. <https://doi.org/10.1080/03639045.2016.1268152>

8. Liu X., Zhang Z., Jiang Y., Hu Y., Wang Z., Liu J., Feng R., Zhang J., Huang G. Novel PEG-grafted nanostructured lipid carrier for systematic delivery of a poorly soluble anti-leukemia agent Tamibarotene: characterization and evaluation, *Drug Deliv.* 2015; 22(2): 223-9. <https://doi.org/10.3109/10717544.2014.885614>

9. Le Khanh H.P., Haimhoffer Á., Nemes D., Józsa L., Vasvári G., Budai I., Bényei A., Ujhelyi Z., Fehér P., Bácskay I. Effect of Molecular Weight on the Dissolution Profiles of PEG Solid Dispersions Containing Ketoprofen, *Polymers.* 2023; 15(7): 1758. <https://doi.org/10.3390/polym15071758>

10. Bolourchian N. Mahboobian M.M., Dadashzadeh S. The effect of PEG molecular weights on dissolution behavior of simvastatin in solid dispersions, *Iran J Pharm Res.* 2013; 12: 11-20.

11. Eastman P., Swails J., Chodera J.D., McGibbon R.T., Zhao Y., Beauchamp K.A., Wang L.P., Simmonett A.C., Harrigan M.P., Stern C.D. OpenMM 7: Rapid Development of High Performance Algorithms for Molecular Dynamics, *PLoS Comput. Biol.* 2017; 13: 1-17. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005659>

12. 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>

13. Chan T., Ouyang D. Investigating the molecular dissolution process of binary solid



- dispersions by molecular dynamics simulations, *Asian J Pharm Sci.* 2018; 13(3): 248-254. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2017.07.011>
14. Ortiz A.C., Yañez O., Salas-Huenuleo E., Morales J.O. Development of a Nanostructured Lipid Carrier (NLC) by a Low-Energy Method, Comparison of Release Kinetics and Molecular Dynamics Simulation, *Pharmaceutics.* 2021; 13(4): 531. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13040531>
15. Fița A.C., Secăreanu A.A., Muscu A.M., Ozon E.A., Sarbu I., Atkinson I., Rusu A., Mati E., Anuta V., Pop A.L. The Influence of the Polymer Type on the Quality of Newly Developed Oral Immediate-Release Tablets Containing Amiodarone Solid Dispersions Obtained by Hot-Melt Extrusion, *Molecules.* 2022; 27(19): 6600. <https://doi.org/10.3390/molecules27196600>
16. Polkovnikova Yu.A., Koryanova K.N., Vasilevskaya E.S. The influence of solid dispersions with PEG-1500 on the nature of the release of vinpocetine, *Russian Journal of Biopharmaceuticals.* 2019; 11(5): 62-69 (In Russ.)
17. Smirnova T.D., Shtykov S.N. Energy transfer in nanosystems: application in luminescent analysis. Nanoobjects and nanotechnologies in chemical analysis. 2015; 20: 123-150. (In Russ.)
18. Abraham M.J., Murtola T., Schulz R, Páll S, Smith JC, 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>
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. Polkovnikova Yu.A., Glizhova T.N., Arutyunova N.V., Sokulskaya N.N. PEG-4000 Increases solubility and dissolution rate of vinpocetin in solid dispersion system, *Chimica Techno Acta.* 2022; 9(S): 202292S11. <https://doi.org/10.15826/chimtech.2022.9.2.S11>
21. Teppen J.B. HyperChem, release 2: molecular modeling for the personal computer, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 1992; 32: 757-759.
22. Selemenev V.F., Rudakova L.V., Rudakov O.B., Belanova N.A., Mironenko N.V. Vitamins as objects of food chemistry and pharmacology. Voronezh. Publishing-polygraphcenter "Scientific Book". 2022. 212 p. (In Russ.)
23. Shirts M.R., Klein C., Swails J.M., Yin J., Gilson M.K., Mobley D.L., Case D.A., Zhong E.D. Lessons learned from comparing molecular dynamics engines on the SAMPL5 dataset, *J. Comput. Aided Mol. Des.* 2017; 31: 147-161. <https://doi.org/10.1007/s10822-016-9977-1>
24. 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, *Mol. Sim.* 1995; 3; 14: 137-152. <https://doi.org/10.1080/08927029508022012>
25. Berendsen H.J.C., Postma J.P.M., van Gunsteren W.F., DiNola A., Haak J.R. Molecular dynamics with coupling to an external bath, *J. Chem. Phys.* 1984; 81: 3684-3690. <https://doi.org/10.1063/1.448118>
26. 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>
27. Parrinello M., Rahman A. Polymorphic transitions in single crystals: A new molecular dynamics method, *J. Appl. Phys.* 1981; 52: 7182-7190. <https://doi.org/10.1063/1.328693>
28. Selemenev V.F., Rudakova L.V., Rudakov O.B., Belanova N.A., Mironenko N.V., Butyrskaya E.V. Lipidomics. Voronezh. Publishing-polygraphcenter "Scientific Book". 2023. 316 p. (In Russ.)
29. Morice P. Surface and interphase boundaries. From the nanoscale to the global scale. M: BINOM. Knowledge Laboratory. 2015. 540 p. (In Russ.)



### Информация об авторах / Information about the authors

**Ю.А. Полковникова** – д. фарм. н., доцент кафедры фармацевтической технологии и фармацевтической химии, Воронежский государственный университет, Воронеж, Российская Федерация

**А.И. Сливкин** – д. фарм.н, зав. кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии, Воронежский государственный университет, Воронеж, Российская Федерация

**В.Ф. Селеменев** – д.х.н., проф. каф. аналитической химии, Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия

**М. Белал** – ординатор фармацевтического факультета, Воронежский государственный университет, Воронеж, Российская Федерация

**А.А. Головина** – студент фармацевтического факультета, Воронежский государственный университет, Воронеж, Российская Федерация

**Y.A. Polkovnikova**– DSc in Pharmacy, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Technology and Pharmaceutical Chemistry, Voronezh State University, Voronezh, Russian Federation, e-mail: [juli-polk@mail.ru](mailto:juli-polk@mail.ru)

**A.I. Slivkin**– DSc in Pharmacy, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmaceutical Technology, Voronezh State University, Voronezh, Russian Federation, e-mail: [slivkin@pharm.vsu.ru](mailto:slivkin@pharm.vsu.ru)

**V.F. Selemenev** – DSci in chemistry, Voronezh State University, Voronezh, Russia, e-mail: [common@chem.vsu.ru](mailto:common@chem.vsu.ru)

**M. Belal**– resident Faculty of Pharmacy, Voronezh State University, Voronezh, Russian Federation, e-mail: [m.blal1996@gmail.com](mailto:m.blal1996@gmail.com)

**A.A. Golovina** – student of the Faculty of Pharmacy, Voronezh State University, Voronezh, Russian Federation, e-mail: [golovina.anas2013@gmail.com](mailto:golovina.anas2013@gmail.com)

*Статья поступила в редакцию 21.06.2024; одобрена после рецензирования 03.09.2024; принята к публикации 04.09.2024.*

*The article was submitted 21.06.2024; approved after reviewing 03.09.2024; accepted for publication 04.09.2024.*