

ВЫСВОБОЖДЕНИЕ ФЕНИБУТА ИЗ АЛЬГИНАТ-ХИТОЗАНОВЫХ МИКРОКАПСУЛ

Ю. А. Полковникова, А. И. Сливкин

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»

Поступила в редакцию 25.03.2021г.

Аннотация Исследован процесс высвобождения фенибута из микрокапсул с оболочкой альгинат натрия - хитозан. Фенибут является производным гамма-аминомасляной кислоты, основные функции которой заключаются в участии в нейромедиаторных и метаболических процессах в мозге.

В качестве оболочки микрокапсул часто используется водорастворимый и биodeградируемый полимер – альгинат натрия. Лекарственные препараты, капсулированные в оболочку из альгината натрия, значительно более устойчивы к действию факторов окружающей среды, а приобретенная ими способность образовывать устойчивые нанодисперсные суспензии, визуально не отличающиеся от истинных растворов, может служить источником для создания новых лекарственных форм. 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.

Цель исследования: моделирование методом молекулярной динамики процесса высвобождения фенибута из смеси альгината натрия с хитозаном в растворителе.

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. Параметризация моделей производилась с помощью интернет-сервиса Automated Topology Builder. Для построения моделей молекул полимеров использована программа Assemble!. Сборка моделируемых систем производилась с использованием программы Gromacs 2019.

Установлено незначительное высвобождение вещества в воду из смеси альгината натрия с хитозаном при pH 6.8. Высвобождение фенибута из смеси альгината натрия с хитозаном в воду при pH 2.0 составляет 12.67 ± 8.05 %.

Ключевые слова: фенибут, микрокапсулы, альгинат натрия, хитозан, молекулярная динамика

В условиях современного общества с высоким темпом жизни и обилием стрессовых ситуаций тенденция к нарастанию частоты разного рода психических нарушений является одной из ведущих медико – социальных проблем [1]. Около 15% жизни взрослого населения занимает тревога [2]. Тактика лечения патологической тревоги включает лекарственные средства, способствующие снижению тревоги и нормализации психовегетативных нарушений, повышению стрессоустойчивости организма [3].

Основным тормозным медиатором ЦНС является гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), оказывающая физиологические эффекты через ионотропные ГАМК-А и метаболитные ГАМК-В рецепторы. Оба типа рецепторов вовлечены в ре-

гуляцию наших эмоций, памяти, поведения, сна [4]. Сегодня в медицинской практике успешно применяются циклические и линейные аналоги ГАМК, одним из которых является фенибут [5-7].

В настоящее время перспективным направлением исследований является инкапсулирование лекарственных средств нейротропного действия [8-11]. Наиболее общим названием для последних трех направлений является микрокапсулирование, поэтому подготовленные таким образом материалы называют микрокапсулами. Метод инкапсулирования использован для самых различных химических веществ: лекарственные препараты различных фармакологических групп, БАДы, косметические средства, краска для принтеров [12].

В качестве оболочки часто используется водорастворимый и биodeградируемый полимер –аль-

гинат натрия [13-14]. 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 [15-17].

Цель исследования: моделирование методом молекулярной динамики процесса высвобождения фенибута из смеси альгината натрия с хитозаном в растворителе.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Для моделирования высвобождения фенибута из полимерных носителей был использован метод молекулярной динамики в силовом поле GROMOS 54a7 с использованием программы Gromacs 2019 [18,19].

Модели молекул компонентов моделируемых систем были построены с помощью программы Hyper Chem 8.0.1. Параметризация моделей производилась с помощью интернет-сервиса Automated Topology Builder (ATB) (<http://atb.uq.edu.au/>) [20]. Для построения моделей молекул полимеров использована программа Assemble! [21].

Сборка моделируемых систем производилась с использованием программы Gromacs 2019. В состав моделируемой системы были включены молекулы фенибута в форме цвиттер-иона, либо его катионы, молекулы альгината натрия длиной 240 мономеров с молярной массой 42.0 кДа, молекулы альгиновой кислоты длиной 240 мономеров с молярной массой 42.3 кДа, молекулы хитозана длиной 240 мономеров с молярной массой 38.7 кДа, молекулы хитозана-катиона длиной 240 мономеров с молярной массой 38.9 кД.

Для изучения высвобождения фенибута из микрокапсул были построены модели сплавов исследуемого вещества со 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 К) и баростатирования

(баростат Берендсена, 1 атм.) [22] 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.

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, 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) и с растворителями в пересчете на 1 молекулу вещества. Так же 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 таблице 1.

Таблица 1
Количества молекул компонентов моделируемых систем

Вещество	Альгинат натрия – хитозан - вода	Альгиновая кислота – хитозан-катион - вода
Фенибут	30	-
Фенибут-катион	-	30
Ион Cl ⁻	-	270
Ион Na ⁺	240	-
Альгинат натрия	1	-
Альгиновая кислота	-	1
Хитозан	1	-
Хитозан-катион	-	1
Вода	14289	13986

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

При моделировании высвобождения фенибута из смеси альгината натрия с хитозаном в водную среду при pH 6.8 наблюдается незначительное высвобождение молекул вещества в растворитель. При

этом происходит значительное изменение в конформационной структуре молекулы альгината натрия.

На графике динамики ван-дер-ваальсова взаимодействия фенибута с полимерами (рис. 1) видно, что энергии взаимодействия незначительно изменяются до 40 нс.

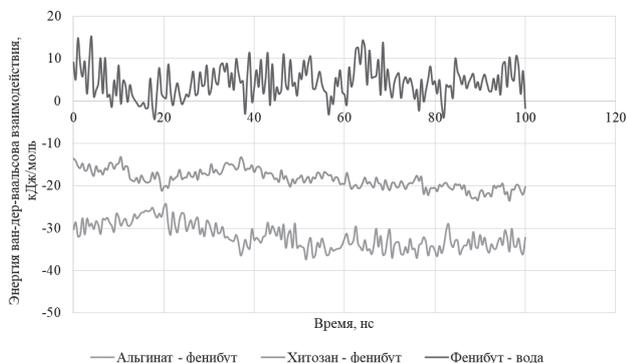


Рис. 1. Энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия фенибута с альгинатом натрия, с хитозаном и с водой в пересчете на одну молекулу фенибута

При моделировании высвобождения фенибута из смеси альгиновой кислоты с хитозаном-катионом в водной среде (рН 2.0) наблюдается частичный переход молекул вещества в растворитель.

Энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия фенибута с альгиновой кислотой, хитозаном-катионом и растворителем (водой) претерпевает небольшие колебания в течение 100 нс (рис. 2).

Доля молекул фенибута, не связанных с альгиновой кислотой и с хитозаном, в течение 100 нс снижалась, что связано с конформационной перестройкой полимеров (рис. 3).

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 (таблица 2).

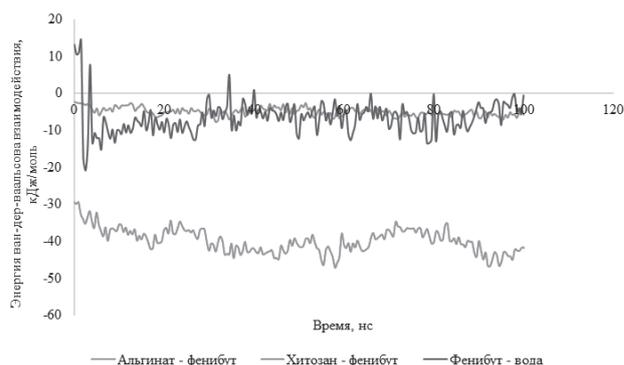


Рис. 2. Энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия фенибута с альгиновой кислотой, хитозаном и водой при рН 2.0 в пересчете на одну молекулу фенибута

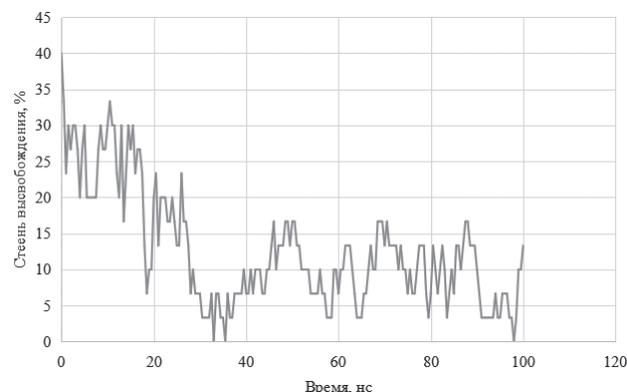


Рис. 3. Оценка доли молекул фенибута, не связанных с альгиновой кислотой, а также с хитозаном в воде при рН 2.0

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Высвобождение фенибута из альгината натрия наиболее эффективно происходит в воду при рН 2,0 (13.90 ± 3.39 %). 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

Таблица 2

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 (рН = 6.8)	-31.90 ± 3.04	-18.40 ± 2.19	4.45 ± 3.81	0.55 ± 1.24
Альгиновая кислота - хитозан-катион - фенибут-катион - вода (рН = 2.0)	$-39.80 \pm 3,34$	$-4.96 \pm 1,10$	-6.53 ± 4.57	12.67 ± 8.05

образования коллоидной системы, содержащей молекулы фенибута связанные с полимером.

2. 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 ± 5.08 %).

3. При высвобождении фенибута из смеси альгината натрия с хитозаном наибольшая доля молекул вещества высвобождается из смеси альгината натрия и хитозана и в меньшей степени в воду при pH 2.0 (12.67 ± 8.05 %). Высвобождение вещества в воду из смеси альгината натрия с хитозаном при pH 6.8 происходит в незначительной степени.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ding J., Li J., Shirui Mao // Asian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2015. Vol. 10, pp. 114 – 120.
- Logoyda L., Korobko D., Zarivna N. 2nd Chemical Engineering and Chemical Technologies Conference, October 23–25, 2014, Istanbul, 2014 pp. 141–153.
- Бородкина Л.Е., Молодавкин Г.М., Тюренков И.Н. // Экспер. и клин. фармакол. 2009. Т. 72. № 1. С. 57-59.
- Тюренков И.Н., Перфилова В.Н. // Экспер. и клин. фармакол. 2011. Т. 74. № 2. С. 47-52.
- Тюренков И.Н., Бородкина Л.Е., Багметова В.В., Берестовицкая В.М., Васильева О.С. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015. Т. 160. № 10. С. 468-473.
- Калуев А.В., Натт Д.Д. // Экспер. и клин. фармакол. 2004. Т. 67. № 6. С. 3-7.
- Lapin I. // CNS Drug Reviews. 2001. Vol. 7, pp. 471–481.
- Гилевская К.С., Игнатович Ж.В., Голубева М.Б., Королева Е.В., Агабеков В.Е. // Хим.- фарм. журнал. 2017. Т.51. № 10. С. 42-47.
- El-Gibaly I. // Int. J. Pharm. 2002. Vol. 249 (1–2), pp. 7–21.
- Goh C.H., Heng P.W.S., Chan L.W. // Carbohydr Polym. 2012. Vol. 88, pp. 1–12.
- Lin W.C., Yu D.G., Yang M.C. Colloid Surface B: Biointerfaces. 2005. Vol. 19544(2–3), pp. 143–151.
- Mano J.F. Adv Eng Mater. 2008. Vol. 10, pp. 515–27.
- Chan E.S., Wong S.L., Lee P.P., Lee J.S., Ti .TB., Zhang Z., Poncelet D., Ravindra P., Phan S.H., Yim ZH. Carbohydr. Polym. 2011. Vol. 83(1), pp. 225–232.
- Xu J., Li S., Tan J., Luo G. Chem Eng Technol. 2008. Vol. 31, pp. 1223–1226.
- Белова С.В., Бабушкина И.В., Гладкова Е.В., Мамонова И.А., Карякина Е.В., Коршунов Г.В. // Дальневосточный медицинский журнал. 2014. №3. С. 79-82.
- Tzi Bun Ng, Jack Ho Wong, Wai Yee Chan // Mar. Drugs 2015. Vol. 13(8), pp. 5156-5186.
- Islam S., Rahman Bhuiyan M.A., Islam M.N. // Journal of Polymers and the Environment. 2017; Vol. 25, pp. 854-866.
- Arroyo S.T., Sansón Martín J.A., Hidalgo García A. // Chemical Physics. 2006. Vol. 327, pp. 187-192.
- Schmid N., Eichenberger A. P., Choutko A., Riniker S., Winger M., Mark A.E., Gunsteren W. F. // Eur. Biophys. J. 2011. Vol. 40, pp. 843-56.
- Malde A.K. Zuo L., Breeze M., Stroet M., Poger D., Nair P.C., Oostenbrink C., Mark A.E. // Journal of Chemical Theory and Computation. 2011. Vol. 7, pp. 4026-4037.
- Degiacomi M.T., Erastova V., Wilson M.R. // Computer Physics Communications. 2016. Vol.202, pp. 304-309.
- Berendsen H. J. C, Postma J. P. M., Gunsteren W. F., DiNola A., Haak J. R. // J. Chem. Phys. 1984. Vol. 81, pp.3684–3690.

*Воронежский государственный университет
Полковникова Ю.А., к. фармацевт. н., доцент
кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии
E-mail: juli-polk@mail.ru*

*Сливкин А.И., д.фармацевт. н., профессор,
зав. кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии,
E-mail: slivkin@pharm.vsu.ru*

*Voronezh State University
Polkovnikova Yu. A., PhD., Associate Professor
of the department of pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology
E-mail: juli-polk@mail.ru*

*Slivkin A.I., PhD., DSci., professor, head.
department of pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology
E-mail: slivkin@pharm.vsu.ru*

RELEASE OF PHENIBUT FROM ALGINATE-CHITOSAN MICROCAPSULES

Yu. A. Polkovnikova, A. I. Slivkin

Voronezh State University

Abstract. The process of release of phenibut from microcapsules with a sodium alginate - chitosan shell has been studied. Phenibut is a derivative of gamma-aminobutyric acid, the main functions of which are to participate in neurotransmitter and metabolic processes in the brain.

A water-soluble and biodegradable polymer, sodium alginate, is often used as a shell for microcapsules. Medicinal preparations encapsulated in a sodium alginate shell are much more resistant to the action of environmental factors, and the acquired ability to form stable nanodispersed suspensions, visually indistinguishable from true solutions, can serve as a source for creating new dosage forms. In recent years, all over the world, more and more importance is attached to the use of complexes with chitin and chitosan. Research is being conducted on their quantitative and qualitative analysis, as well as the production of these polymers, physicochemical properties and the possibility of expanding the use of chitin and chitosan in medicine.

Objective of the study: molecular dynamics simulation of the release of phenibut from a mixture of sodium alginate with chitosan into solvents.

To simulate the release of phenibut from polymer carriers, we used the method of molecular dynamics in a force field GROMOS 54a7 using the Gromacs 2019 software. Models of the molecules of the components of the simulated systems were built using the Hyper Chem 8.0.1 software. The models were parameterized using the Automated Topology Builder Internet service. The Assemble! Program was used to build models of polymer molecules. The assembly of the simulated systems was carried out using the Gromacs 2019 program.

An insignificant release of the substance into water from a mixture of sodium alginate with chitosan at pH 6.8 was found. When phenibut is released from a mixture of sodium alginate with chitosan, the largest fraction of the substance molecules is released from a mixture of sodium alginate and chitosan into ethanol ($28.29 \pm 7.25\%$) and, to a lesser extent, into water at pH 2.0 ($12.67 \pm 8, 05\%$).

Keywords: phenibut, microcapsules, sodium alginate, chitosan, molecular dynamics

REFERENCES

1. Ding J., Li J., Shirui Mao, Asian Journal of Pharmaceutical Sciences, 2015, Vol. 10, pp. 114–120.
2. Logoyda L., Korobko D., Zarivna N. 2nd Chemical Engineering and Chemical Technologies Conference, October 23–25, 2014, Istanbul, 2014 pp. 141–153.
3. Borodkina L.E., Molodavkin G.M., Tyurenkov I.N., Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology, 2009, T. 72, No. 1, pp. 57-59.
4. Tyurenkov I.N., Perfilova V.N., Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology, 2011, Vol. 74, No. 2, pp. 47-52.
5. Tyurenkov I.N., Borodkina L.E., Bagmetova V.V., Berestovitskaya V.M., Vasilyeva O.S., Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 2015, Vol. 160, No. 10, pp. 468-473.
6. Kaluev A.V., Nutt D.D., Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. 2004, Vol. 67, No. 6, pp. 3-7.
7. Lapin I., CNS Drug Reviews, 2001, Vol. 7, pp. 471–481.
8. Gilevskaya K.S., Ignatovich Zh.V., Golubeva M.B., Koroleva E.V., Agabekov V.E., Pharmaceutical Chemistry Journal, 2017, Vol.51, No. 10, pp. 42-47.
9. El-Gibaly I., Int. J. Pharm. 2002, Vol. 249 (1–2), pp. 7–21.
10. Goh C.H., Heng P.W.S., Chan L.W. // Carbohydr Polym. 2012, Vol. 88, pp. 1–12.
11. Lin W.C., Yu D.G., Yang M.C. Colloid Surface B: Biointerfaces, 2005, Vol. 19544(2–3), pp. 143–151.
12. Mano J.F. Adv Eng Mater., 2008. Vol. 10, pp. 515–27.
13. Chan E.S., Wong S.L., Lee P.P., Lee J.S., Ti .TB., Zhang Z., Poncelet D., Ravindra P., Phan S.H., Yim ZH. Carbohydr. Polym., 2011, Vol. 83(1), pp. 225–232.
14. Xu J., Li S., Tan J., Luo G., Chem Eng Technol., 2008, Vol. 31, pp. 1223–1226.
15. Belova S.V., Babushkina I.V., Gladkova E.V., Mamonova I.A., Karjakina E.V., Korshunov G.V., Far Eastern medical journal, 2014, № 3, pp. 79-82.
16. Tzi Bun Ng, Jack Ho Wong, Wai Yee Chan,

Mar. Drugs, 2015, Vol. 13(8), pp. 5156-5186.

17. Islam S., Rahman Bhuiyan M.A., Islam M.N., Journal of Polymers and the Environment, 2017; Vol. 25, pp. 854-866.

18. Arroyo S.T., Sansón Martín J.A., Hidalgo García A., Chemical Physics, 2006, Vol. 327, pp. 187-192.

19. Schmid N., Eichenberger A. P., Choutko A., Riniker S., Winger M., Mark A.E., Gunsteren W. F., Eur. Biophys. J., 2011, Vol. 40, pp. 843-56.

20. Malde A.K. Zuo L., Breeze M., Stroet M., Poger D., Nair P.C., Oostenbrink C., Mark A.E., Journal of Chemical Theory and Computation, 2011, Vol. 7, pp. 4026-4037.

21. Degiacomi M.T., Erastova V., Wilson M.R., Computer Physics Communications, 2016. Vol.202, pp. 304-309.

22. Berendsen H. J. C, Postma J. P. M., Gunsteren W. F., DiNola A., Haak J. R., J. Chem. Phys., 1984, Vol. 81, pp. 3684–3690.