

МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССА ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ВИНПОЦЕТИНА ИЗ СПЛАВА С ПЭГ-6000 МЕТОДОМ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ

Ю. А. Полковникова, А. И. Сливкин, А. С. Беленова

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»

Поступила в редакцию 12.09.2022 г.

Аннотация. Разработка лекарственных препаратов с использованием полиэтиленгликолей является перспективным направлением в современной фармацевтической науке и практике, направлении оптимизации биофармацевтических характеристик лекарственных препаратов, создания новых лекарственных препаратов, так и совершенствования фармацевтической технологии. Полиэтиленгликоли нашли широкое применение в качестве носителя при получении твердых дисперсий наряду с растворимыми полимерными матрицами на основе поливинилпирролидона, метилцеллюлозы, а также относительно простых веществ, как, мочевины, лактозы. Твердые дисперсные системы все больше привлекают внимание в плане повышения биодоступности труднорастворимых лекарственных веществ в качестве возможной формообразующей основы для разработки новых рациональных лекарственных форм.

В настоящей работе проведены исследования по определению оптимального соотношения винпоцетина и ПЭГ-6000 в твердой дисперсии (1:2 или 1:5) по результатам моделирования в рамках молекулярной динамики, связанной с высвобождением реагента в водную среду.

Для моделирования высвобождения винпоцетина из его сплава с ПЭГ-6000 была применена методика крупнозернистой молекулярной динамики в силовом поле Martini 2.2 с использованием компьютерной программы Gromacs 2018. Результаты моделирования показали, что при pH 6.8 ПЭГ-6000 способствует сольubilизации винпоцетина и тем самым значительно повышает его растворимость в воде. Полученные данные показывают, что значения энергий ван-дер-ваальсового взаимодействия между винпоцетином и полимером, а также винпоцетином и водой как при соотношении 1:2, так и при соотношении 1:5 близки.

Цель исследования: определить оптимальное соотношение винпоцетина и ПЭГ-6000 в твердой дисперсии (1:2 или 1:5) по результатам моделирования молекулярной динамики высвобождения действующего вещества в водную среду.

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

Отмечено повышенное высвобождение молекул винпоцетина в кислой среде и при увеличении соотношения в сплаве в сторону винпоцетина.

Ключевые слова: винпоцетин, твердая дисперсионная система, ПЭГ-6000, высвобождение

Винпоцетин — вазоактивный и ноотропный препарат, который оказался полусинтетическим производным алкалоида растения барвинок обыкновенный. Винпоцетин относят к типу соединений, практически нерастворимых в воде [1]. Это создает определенные проблемы в обеспечении биодоступности, в частности скорости достижения его терапевтической концентрации в крови.

В последнее время в связи с повышением биодоступности малорастворимых лекарственных

средств твердые дисперсные системы привлекают все большее внимание как новая формотворческая основа для создания новых рациональных лекарственных форм [2,3]. Твердые дисперсии — это би- или многокомпонентные системы, состоящие из лекарственных средств и носителя, представляющие собой высоко диспергированную твердую фазу вещества или твердые растворы с частичным образованием комплексов переменного состава с материалом носителя [4]. Получение твердых дисперсий рассматривается как один из

наиболее эффективных способов уменьшения размеров частиц до значений коллоидного и/или молекулярного уровня [5-10]. Твердые дисперсии имеют большое значение при создании пероральных твердых лекарственных форм с повышенной скоростью растворения слаборастворимых в воде фармацевтических веществ. Таким образом, применение твердых дисперсий способствует повышению биодоступности при пероральном приеме лекарственных средств. В качестве носителей для их получения применяются растворимые полимерные матрицы на основе поливинилпирролидона, полиэтиленгликолей, β -циклодекстрина метилцеллюлозы и др., а также относительно простые вещества, например, мочевины, лактоза [11-13].

Цель исследования: определить оптимальное соотношение винпоцетина и ПЭГ-6000 в твердой дисперсии (1:2 или 1:5) по результатам моделирования молекулярной динамики высвобождения действующего вещества в водную среду.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Для моделирования высвобождения винпоцетина из сплавов с полимерами был использован метод крупнозернистой молекулярной динамики в силовом поле Martini 2.2 с использованием программы Gromacs 2019, а также силовое поле GROMOS 54a7 [14,15].

В качестве основы для изучения высвобождения винпоцетина были построены модели сплавов данного вещества с полимером ПЭГ-6000. Подготовка моделей сплавов производилась путем моделирования молекулярной динамики смесей винпоцетина с основами. В процессе моделирования были использованы периодические граничные условия по всем осям координат. Предварительно проводилась оптимизация геометрии систем градиентным методом. Далее производилось моделирование молекулярной динамики с использованием термостатирования (термостат Берендсена, 400 К) и баростатирования (баростат Берендсена, 1 атм.) с шагом 2.5 фс в течение 50 нс [16].

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

- Сплав винпоцетина с ПЭГ-6000
- Вода.

В таблице 1 представлены молекулярные составы моделируемых систем для данного полимера.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

На основании данных по моделированию молекулярной динамики были рассчитаны энергии ван-дер-ваальсова взаимодействия (далее E) винпоцетина с растворителем и с носителем в пересчете на 1 молекулу вещества и доля молекул винпоцетина потерявших связь с носителем. В качестве критерия потери связи с носителем использовалось межатомное расстояние с порогом 0.5 нм для всех атомов винпоцетина и носителя. Далее рассчитывались средние значения полученных параметров и их стандартные отклонения.

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

Стабилизация энергии ван-дер-ваальсова взаимодействия винпоцетина с ПЭГ-6000 происходит после 50-й наносекунды времени моделирования (рис. 1).

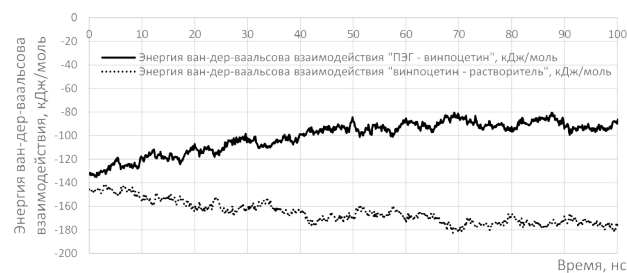


Рис. 1. Энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия винпоцетина с ПЭГ-6000 и с растворителем (водой) в пересчете на одну молекулу винпоцетина при соотношении винпоцетина и ПЭГ-6000 1:2 по массе

Таблица 1.

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

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

При моделировании системы, содержащей винпоцетин в соотношении 1:5 с ПЭГ-6000 в нейтральной среде также не наблюдается равномерного распределения молекул вещества в объеме системы.

Стабилизация энергии ван-дер-ваальсова взаимодействия винпоцетина с носителем происходит на 20-й наносекунде времени моделирования (рисунок 2).

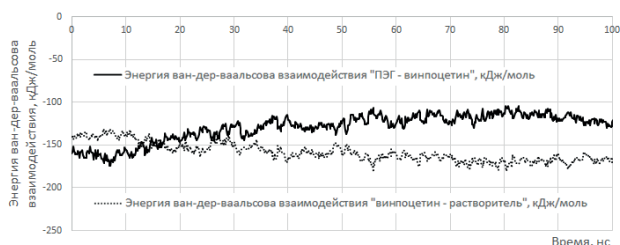


Рис. 2. Энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия винпоцетина с ПЭГ-6000 и с растворителем (водой) в пересчете на одну молекулу винпоцетина при соотношении винпоцетина и ПЭГ -6000 1:5 по массе

При моделировании высвобождения винпоцетина из ПЭГ-6000 в кислой среде при соотношении винпоцетина с полимером 1:2 наблюдается равномерное распределение молекул винпоцетина в объеме системы. Стабилизация энергии ван-дер-ваальсова взаимодействия винпоцетина с полимером происходит после 50-й наносекунды моделирования (рисунок 3).

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

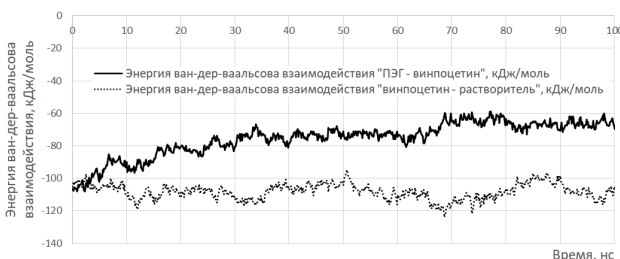


Рис. 3. Энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия винпоцетина с ПЭГ-6000 и с растворителем (водой при pH 2.0) в пересчете на одну молекулу винпоцетина при соотношении винпоцетина и ПЭГ -6000 1:2 по массе

Стабилизация энергии ван-дер-ваальсова взаимодействия происходит после 40-й наносекунды времени моделирования (рисунок 4).

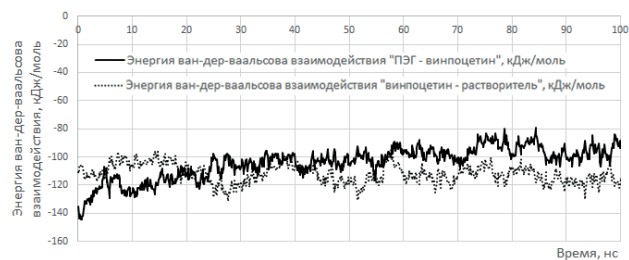


Рис. 4. Энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия винпоцетина с ПЭГ-6000 и с растворителем (водой при pH 2.0) в пересчете на одну молекулу винпоцетина при соотношении винпоцетина и ПЭГ -6000 1:5 по массе

На основании полученных вычислительных экспериментов были рассчитаны параметры средних значений ван-дер-ваальсовых энергий связывания винпоцетина с носителями и с растворителем, а также средняя доля молекул винпоцетина, не связанных с носителем (таблица 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные показывают, что значения энергий ван-дер-ваальсова взаимодействия между винпоцетином и полимером, а также винпоцетином и водой для ПЭГ-1500, ПЭГ-4000 и ПЭГ-6000 как при соотношении 1:2, так и при соотношении 1:5 сходны [19, 20]. Это свидетельствует о том, что сродство винпоцетина к данным полимерам сходно. Основное отличие в характере высвобождения винпоцетина из ПЭГ-4000 и ПЭГ-6000 заключается в том, что нейтральной среде при высвобождении из ПЭГ-4000 образуются кластеры молекул винпоцетина, в то время как при высвобождении из ПЭГ-6000 в нейтральной среде образования кластеров не наблюдается. Отмечено повышенное высвобождение молекул винпоцетина в кислой среде и при увеличении соотношения в сплаве в сторону винпоцетина.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Golob S., Perry M., Lusi M., Chierotti M.R., Grabnar I., Lassiani L., Voinovich D., Zaworotko M.J.

Таблица 2

Средние значения параметров высвобождения винпоцетина из исследуемых комплексов с полимерами

Система	Средняя E винпоцетина с полимером, кДж/моль	Средняя E винпоцетина с растворителем, кДж/моль	Средняя доля молекул винпоцетина не связанных с носителем, %
Винпоцетин-ПЭГ-6000 1:2	-69.24±4.56	-108.15±5.24	8.837±3.05
Винпоцетин-ПЭГ-6000 1:5	-98.54±6.40	-113.09±5.88	2.622±2.63
Винпоцетин-ПЭГ-6000 1:2 pH 2,0	-90.97±4.15	-172.08±4.79	5.931±2.17
Винпоцетин-ПЭГ-6000 1:5 pH 2,0	-117.86±5.80	-166.59±5.18	1.912±2.02

Полковникова Ю. А., Сливкин А. И., Беленова А. С.

// J Pharm Sci. 2016. Vol. 105, No 12, pp. 3626-3633.

2. Краснюк И.И. (мл.), Беляцкая А.В., Краснюк И.И., Степанова О.И., Овсянникова Л.В., Грих В.В., Алленова Т.М., Одинцова Е.Б. // Фармация. 2016. Т. 63. №6. С. 7-11.

3. Verma S., Rudraraju V.S. // AAPS PharmSciTech. 2014. Vol. 15, No 3, pp. 641-657.

4. Allawadi D., Singh N., Singh S., Arora S. // Int J Pharm Sci Res. 2013. Vol. 4, No 6, pp. 2094-2105.

5. Patil R.M., Maniyar A.H., Kale M.T., Akarte A.P., Baviskar D.T. // Int J Pharm Sci Rev Res. 2011. Vol. 8, No 2, pp. 66-73.

6. Di L., Fish P.V., Mano T. // Drug Discov Today. 2012. Vol. 17, No 9-10, pp. 486-495.

7. Good D.J., Rodríguez-Hornedo N. // Crys Growth Des. 2009. Vol. 9, No 5, pp. 2252-2264.

8. Chiou W.L., Riegelman S. // J Pharm Sci. 1971. Vol. 60, pp. 1281-1302.

9. Akiladevi D., Shanmugapandian P., Jebasingh D., Sachinandan B. // Int J Pharm. 2011. Vol. 3, No 11, pp. 88-191.

10. Dubey A., Kharia A.A., Chatterjee D.P. // IJPSR. 2014. Vol. 5, No 10, pp. 4478-4485.

11. Biswal S., Sahoo J., Murthy P.N., Giradkar R.P.

*Воронежский государственный университет
Полковникова Ю. А., к. фармацевт. н., доцент
кафедры фармацевтической химии и фармацев-
тической технологии*

E-mail: juli-polk@mail.ru

*Сливкин А. И., д.фармацевт. н., профессор,
зав. кафедрой фармацевтической химии и фарма-
цевтической технологии*

E-mail: slivkin@pharm.vsu.ru

*Беленова А. С., к. биол. н., доцент кафедры
фармацевтической химии и фармацевтической
технологии*

E-mail: alenca198322@mail.ru

// AAPS PharmSciTech. 2008, Vol. 9, No 2, pp. 563-570.

12. Sharma A., Jain C.P. // Res Pharm Sci. 2010. Vol. 5, No 1, pp. 49-56.

13. Setyawan D., Setiawardani F., Amrullah Z., Sari R. // Marmara Pharm J. 2018. Vol. 22, No 2, pp. 445-56.

14. Arroyo S.T., Sansón Martín J.A., Hidalgo García A. // Chem Phys. 2006. Vol. 327, No 1, pp. 187-192.

15. Marrink S.J., Risselada H.J., Yefimov S., Tieleman D.P., de Vries A.H. // J Phys Chem B. 2007. Vol. 111, No 27, pp. 7812-7824.

16. Lee H., de Vries A.H., Marrink S.J., Pastor R.W. // J Phys Chem B. 2009. Vol. 113, No 40, pp. 13186-13194.

17. Teppen J.B. HyperChem, release 2: molecular modeling for the personal computer. // J Chem Inf Comput Sci. 1992. Vol. 32, No 6, pp. 757-759.

18. Berendsen H.J.C., Postma J.P.M., Gunsteren W.F., DiNola A., Haak J.R. J Chem Phys. // 1984. Vol. 81, No 8, pp. 3684-3690.

19. Полковникова Ю.А., Корянова К.Н., Василевская Е.С. // Биофармацевтический журнал. 2019. Т.11. № 5. С. 62-69.

20. Polkovnikova Y.A., Glizhova T.N., Arutyunova N.V., Sokulskaya N.N. // Chimica Techno Acta. 2022. Vol. 9, No.2, pp. 202292S11.

*Voronezh State University, Voronezh
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., Full Professor, head
department of pharmaceutical chemistry and
pharmaceutical technology*

E-mail: slivkin@pharm.vsu.ru

*Belenova A. S. PhD., Associate Professor of
the department of pharmaceutical chemistry and
pharmaceutical technology*

E-mail: alenca198322@mail.ru

SIMULATION OF THE RELEASE PROCESS OF VINPOCETEINE FROM ALLOY WITH PEG-6000 BY MOLECULAR DYNAMICS METHOD

Yu. A. Polkovnikova, A. I. Slivkin, A. S. Belenova

Voronezh State University

Abstract The development of drugs using polyethylene glycols is a promising direction in modern pharmaceutical science and practice, the direction of optimizing the biopharmaceutical characteristics of drugs, creating new drugs, and improving pharmaceutical technology. Polyethylene glycols have found wide application as a carrier in the preparation of solid dispersions along with soluble polymer matrices

based on polyvinylpyrrolidone, methylcellulose, and relatively simple substances such as urea and lactose. Solid dispersed systems are increasingly attracting attention in terms of increasing the bioavailability of sparingly soluble drugs as a possible formative basis for the development of new rational dosage forms.

In this work, studies were carried out to determine the optimal ratio of vinpocetine and PEG-6000 in a solid dispersion (1:2 or 1:5) based on the results of modeling within the framework of molecular dynamics associated with the release of the reagent into an aqueous medium.

To simulate the release of vinpocetine from its alloy with PEG-6000, the method of coarse grained molecular dynamics in the Martini 2.2 force field was applied using the Gromacs 2018 computer program. its solubility in water. The data obtained show that the values of the energies of the van der Waals interaction between vinpocetine and polymer, as well as vinpocetine and water, both at a ratio of 1:2 and at a ratio of 1:5 are close.

The purpose of the study: to determine the optimal ratio of vinpocetine and PEG-6000 in a solid dispersion (1:2 or 1:5) based on the results of modeling the molecular dynamics of the release of the active substance into the aquatic environment.

To simulate the release of vinpocetine from alloys with polymers, the method of coarse-grained molecular dynamics in the Martini 2.2 force field using the Gromacs 2019 program, as well as the GROMOS 54a7 force field, was used.

An increased release of vinpocetine molecules in an acidic environment and with an increase in the ratio in the alloy towards vinpocetine was noted.

Keywords: vinpocetine, solid dispersion system, PEG-6000, release

REFERENCES

1. Golob S., Perry M., Lusi M., Chierotti M.R., Grabnar I., Lassiani L., Voinovich D., Zaworotko M.J., *J Pharm Sci.* 2016, Vol. 105, No 12, pp. 3626-3633.
2. Krasnyuk I.I. (Jr.), Belyatskaya A.V., Krasnyuk I.I., Stepanova O.I., Ovsyannikova L.V., Grikh V.V., Allenova T.M., Odintsova E.B., *Pharmacy*, 2016, V. 63, No. 6, pp. 7-11.
3. Verma S., Rudraraju V.S., *AAPS PharmSci-Tech*, 2014, Vol. 15, No 3, pp. 641-657.
4. Allawadi D., Singh N., Singh S., Arora S., *Int J Pharm Sci Res.*, 2013, Vol. 4, No 6, pp. 2094-2105.
5. Patil R.M., Maniyar A.H., Kale M.T., Akarte A.P., Baviskar D.T., *Int J Pharm Sci Rev Res.*, 2011, Vol. 8, No 2, pp. 66-73.
6. Di L., Fish P.V., Mano T., *Drug Discov Today*, 2012, Vol. 17, No 9-10, pp. 486-495.
7. Good D.J., Rodríguez-Hornedo N., *Crys Growth Des.* 2009, Vol. 9, No 5, pp. 2252-2264.
8. Chiou W.L., Riegelman S., *J Pharm Sci.*, 1971, Vol. 60, pp. 1281-1302.
9. Akiladevi D., Shanmugapandian P., Jebasingh D., Sachinandan B., *Int J Pharm.*, 2011, Vol. 3, No 11, pp. 88-191.
10. Dubey A., Kharia A.A., Chatterjee D.P., *IJPSR*, 2014, Vol. 5, No 10, pp. 4478-4485.
11. Biswal S., Sahoo J., Murthy P.N., Giradkar R.P., *AAPS PharmSciTech.*, 2008, Vol. 9, No 2, pp. 563-570.
12. Sharma A., Jain C.P., *Res Pharm Sci.*, 2010, Vol. 5, No 1, pp. 49-56.
13. Setyawan D., Setiawardani F., Amrullah Z., Sari R., *Marmara Pharm J.*, 2018, Vol. 22, No 2, pp. 445-456.
14. Arroyo S.T., Sansón Martín J.A., Hidalgo García A., *Chem Phys.*, 2006, Vol. 327, No 1, pp. 187-192.
15. Marrink S.J., Risselada H.J., Yefimov S., Tieleman D.P., de Vries A.H., *J Phys Chem B.* 2007, Vol. 111, No 27, pp. 7812-7824.
16. Lee H., de Vries A.H., Marrink S.J., Pastor R.W., *J Phys Chem B.* 2009, Vol. 113, No 40, pp. 13186-13194.
17. Teppen J.B., *J Chem Inf Comput Sci.*, 1992, Vol. 32, No 6, pp. 757-759.
18. Berendsen H.J.C., Postma J.P.M., Gunsteren W.F., DiNola A., Haak J.R., *J Chem Phys.*, 1984, Vol. 81, No 8, pp. 3684-3690.
19. Polkovnikova Yu.A., Koryanova K.N., Vasilevskaya E.S., *Russian Journal of Biopharmaceuticals*, 2019, Vol. 11, No. 5, pp. 62-69.
20. Polkovnikova Y.A., Glizhova T.N., Arutyunova N.V., Sokulskaya N.N., *Chimica Techno Acta*, 2022, Vol. 9, No. 2, pp. 202292S11.