

## ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЙ ПО СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ РАЗРАБОТКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С ТВЕРДЫМИ ДИСПЕРСИЯМИ

Ю.А. Полковникова, А.И. Сливкин

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»

Поступила в редакцию 4.01.2023 г.

**Аннотация.** Одна из стратегий разработки систем доставки лекарственных средств с целью усовершенствования специфичной для каждого заболевания направленности действия лекарственных средств является контроль за скоростью высвобождения действующего вещества. Моделирование межмолекулярного взаимодействия в лекарственных формах позволяет с высокой точностью определять свойства молекулярных систем, экспериментальное определение которых затруднительно и аналогичной точности достигнуть не позволяет.

**Цель работы** – разработка методологических подходов к совершенствованию фармацевтической разработки лекарственных средств с твердыми дисперсиями с использованием компьютерного моделирования.

Для моделирования высвобождения лекарственных средств 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 Nupur Chem 8.0.1, а также получены из базы данных rcsb.org. По результатам моделирования молекулярной динамики рассчитывались средней доли молекул лекарственных средств, не связанных с полимером носителем.

Предложена методология дизайна фармацевтической разработки и разработки рациональных составов и технологии лекарственных средств с твердыми дисперсиями, на основании оценки результатов высвобождения лекарственных средств из лекарственных форм. Методологическая схема создания лекарственного препарата на основе биофармацевтической классификационной системы имеет неоспоримые преимущества за счет фармацевтической разработки с набором свойств растворимости, проницаемости и метаболических свойств. Установлены значения характеристик результатов компьютерного моделирования, позволяющие получать ТД с заданными биофармацевтическими характеристиками: средняя доля молекул ЛС, не связанных с носителем, % [5-16]: за 45 мин степень высвобождения более 75 %. Применение разработанного подхода при разработке лекарственных средств позволит предсказать параметры высвобождения лекарственных средств в среду растворения, оптимальное соотношение лекарственных средств и полимера-носителя в твердые дисперсии.

Предлагаемый алгоритм совершенствования разработки лекарственных средств и предлагаемые нами новые подходы в разработке лекарственных препаратов могут быть применены или взяты за основу в разработке лекарственных препаратов с твердыми дисперсиями различного фармакологического действия.

**Ключевые слова:** фармацевтическая разработка, компьютерное моделирование, молекулярная динамика, твердые дисперсии

Целью фармацевтической разработки является проектирование качественного препарата и его процесса производства в целях постоянного получения требуемых функциональных характеристик препарата [1-4].

Важными факторами, определяющими свойства и характер поведения лекарственных форм (ЛФ),

являются внутримолекулярные и межмолекулярные взаимодействия. Однако, учитывая сложный химический и фазовый состав лекарственного препарата (ЛП), экспериментальное изучение связи между физическими процессами, происходящими с участием молекул непосредственно в ЛФ при её взаимодействии с организмом человека, оказывается затруднительным [5]. Экспериментальные данные не всегда

позволяют однозначно интерпретировать поведение молекул и сделать выводы, позволяющие выбрать оптимальную технологию производства ЛП. Применение компьютерного моделирования молекулярных систем позволяет взглянуть на физико-химические процессы, происходящие в ЛФ с точки зрения физики квантовых систем [6]. Среди таких свойств энергии электронов распределение электрического заряда в молекулах, энергии межмолекулярных взаимодействий, скорости движения отдельных атомов или функциональных групп, геометрические свойства элементов молекулярной системы [7,8].

В настоящее время в плане повышения биодоступности труднорастворимых фармацевтических субстанций все больше привлекают внимание твердые дисперсные системы в качестве возможной формообразующей основы для разработки новых рациональных ЛФ [9-12].

Цель работы – разработка методологических подходов к совершенствованию фармацевтической разработки ЛП с ТД с использованием компьютерного моделирования.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для моделирования высвобождения ЛС из полимерных носителей был использован метод молекулярной динамики (МД) в силовом поле GROMOS 54a7 с использованием программы Gromacs 2019 [13,14]. Модели молекул компонентов моделируемых систем были построены с помощью программы Nupur Chem 8.0.1, а также получены из базы данных rcsb.org.

В качестве основы для изучения высвобождения винпоцетина были построены модели сплавов данного вещества с ПЭГ-1500, ПЭГ-4000, ПЭГ-6000,  $\beta$  – циклодекстрином, поливинилпирролидоном. Подготовка моделей сплавов производилась путем моделирования МД 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 МД с использованием термостатирования (термостат Берендсена, 400 К) и баростатирования (баростат Берендсена, 1 атм.). По результатам моделирования МД рассчитывались средней доли молекул ЛС, не связанных с полимером носителем [15].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Предлагаемое нами совершенствование методологии фармацевтической разработки ЛП:

включение в схему разработки ЛП принципиально нового блока, представляющего собой компьютерное моделирование молекулярных систем, что позволяет снизить риски на всех стадиях создания ЛФ, показать наиболее вероятные пути продолжения исследований для получения ЛП с учетом целевого профиля качества готового продукта.

Применение разработанного подхода при разработке ЛП позволит предсказать:

- параметры высвобождения ЛС в среду растворения [16];
- оптимальное соотношение ЛС и полимера-носителя в ТД [17].

Основа предлагаемой методологии позволила нам разработать дизайн исследования, представленный на рисунке 1.

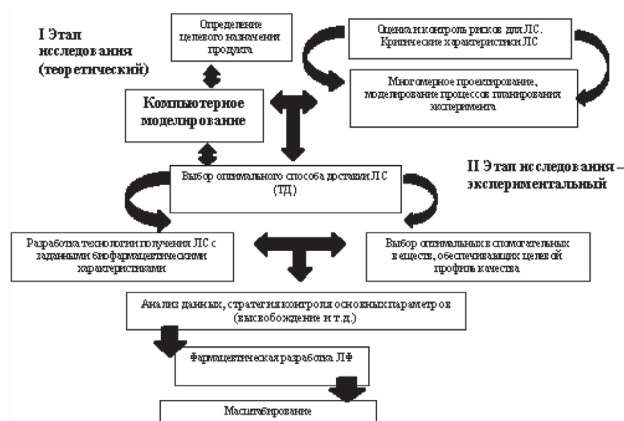


Рис. 1. Методология дизайна фармацевтической разработки

Выделение компьютерного моделирования как отдельного блока в стандартной схеме методов создания ЛП позволит выбрать оптимальный способ получения ЛС с учетом целевого профиля качества готового продукта.

В результате исследований разработана схема методики вычислительной оценки эффективности высвобождения действующих веществ из ЛФ, включающая ниже перечисленные этапы.

*Сбор информации о химическом составе ЛФ.* В качестве исходных данных для моделирования процесса высвобождения действующих веществ из ЛФ используется её количественный химический состав, а также информация о лекарственной форме как о дисперсной системе, включая размеры и форму частиц дисперсной фазы, применяемые способы стабилизации [18].

*Сбор информации о химическом строении компонентов ЛФ.* Исходными данными для построения моделей молекул компонентов ЛФ явля-

ются подробные химические формулы веществ, входящих в состав ЛП с указанием данных о различных видах изомерии (стерео, цистранс), а также длинах полимерных цепей.

*Построение компьютерных моделей молекул.* Построение компьютерных моделей молекул производили в редакторе трёхмерных химических структур (например, NupurChem [19]) с точным указанием типов химических связей и элементов. Также при построении модели молекулы производили поиск наиболее стабильной конформации.

*Параметризация моделей молекул.* При оптимизации геометрии молекул, а также при моделировании МД важную роль играют эмпирические константы, применяемые при расчёте потенциальной энергии и сил, действующих на атомы. Данные константы зависят от типов атомов и их окружения, а также от типов химических связей. При проведении процедуры параметризации определяли оптимальные константы исходя из данных о химической структуре с использованием базы данных химических фрагментов [20], либо на основе данных колебательного анализа [21].

*Оптимизация геометрии.* Оптимизация геометрии это процедура поиска локального минимума потенциальной энергии молекулы или системы молекул. При оптимизации геометрии определяли структуру одного из конформеров наиболее близкого по структуре к исходной геометрии молекулы до оптимизации.

*Расчёт зарядов атомов.* Электрические заряды атомов играют важную роль при расчёте потенциальной энергии молекулы и сил, действующих на атомы. Таким образом заряды существенным образом определяют результаты оптимизации геометрии и траекторию движения молекулярной системы при моделировании МД. Заряды атомов оказывают влияние на растворимость и адсорбционную способность веществ. Точный расчёт зарядов атомов необходим для реалистичного описания поведения молекул веществ в ЛФ. Заряды атомов рассчитывали квантово-химическими методами, т.к. они позволяют достичь приемлемой точности [22].

*Сборка моделей молекул полимеров.* Для таких крупных молекул, как полимеры, состоящих из тысяч и десятков тысяч атомов, квантово-химический расчёт не представляется возможным по причине чрезмерно высокой вычислительной сложности. В данном случае применяли параметризацию и расчёт зарядов атомов для молекул мономеров с последующей сборкой уже параме-

тризованных фрагментов в полимерную цепь.

*Сборка моделируемой системы.* На данном этапе модели молекул компонентов ЛФ в необходимом количестве исходя из химического состава ЛФ располагаются в области моделирования. При этом отдельно формируются фазы системы. После этого фазы совмещали в общей модели.

*Добавление молекул растворителя.* После того, как молекулы компонентов фазы моделируемой системы расположены в пространстве свободные области системы заполняли молекулами растворителя.

*Добавление ионов.* Т.к. некоторые компоненты моделируемой системы могут иметь не нулевой электрический заряд, для его нейтрализации в систему добавляли ионы с противоположным знаком заряда.

*Термодинамическое уравнивание.* После того как произведена сборка системы, а также выполнена оптимизация геометрии методом молекулярной механики начинается этап моделирования МД. Однако, прежде чем приступать к основному этапу моделирования МД, необходимо произвести уравнивание системы. Для этого производили моделирование МД с уменьшенным шагом по времени, т.к. система может быть нестабильна. В процессе уравнивания температура и давление в системе стабилизировали, снимали значительные механические напряжения. После уравнивания система готова к основному этапу моделирования МД с целью проведения исследования [23].

*Основное моделирование.* На данном этапе происходит длительное моделирование в течение десятков и даже сотен наносекунд с максимально допустимым шагом (12 фс). Траектория молекулярной системы при этом записывается в файл. После этого либо непосредственно во время моделирования производили анализ межмолекулярного взаимодействия.

*Расчёт параметров межмолекулярного взаимодействия в течение времени моделирования.* На основе данных молекулярной траектории производили анализ межмолекулярного взаимодействия в исследуемой системе. При этом рассчитывали энергии электростатического, ван-дер-ваальсова взаимодействий и водородных связей между молекулами либо химическими группами разного сорта, а также между однородными молекулами или группами. В аналогичном порядке рассчитывали расстояния между центрами масс или геометрическими центрами молекул, либо от-

дельных химических групп. Полученные результаты записывали в соответствующие файлы для последующего анализа.

*Анализ результатов моделирования.* По данным о межмолекулярном взаимодействии определяли концентрации веществ в отдельных фазах, а также поверхностные концентрации (величина адсорбции) [24] в зависимости от времени.

*Оценка эффективности высвобождения действующих веществ из ЛФ.* По результатам анализа моделирования МД строили кривые высвобождения веществ из комплекса с носителем в ЛФ и определяли степень высвобождения действующего вещества. Полученные данные были использованы для сравнения между собой ЛФ различного состава и структуры, а также с результатами эксперимента.

Для построенных моделей молекул была произведена оптимизация геометрии методом молекулярной механики mm+. После этого оптимизация геометрии производилась с использованием метода ab initio (UHF 321G\*). Далее осуществлялся расчет зарядов атомов методом ab initio (DFT UB3LYP 631G\*). Сборка и моделирование МД исследуемых систем осуществлялась в программе Биоэврика. Системы помещались в прямоугольные граничные условия и производилась оптимизация их геометрии методом молекулярной механики (Amber94). После этого устанавливались прямоугольные периодические граничные условия и дополнительно производилась оптимизация геометрии. Моделирование МД осуществлялось методом молекулярной механики в силовом поле Amber94 с шагом 1 фс. Ван-дер-ваальсово и электростатическое взаимодействия рассчитывались для межатомных расстояний менее 2 нм. В процессе моделирования использовались прямоугольные периодические граничные условия. Для поддержания постоянной температуры применялся термостат Берендсена ST03G) в программе Orca 4.0. В результате были определены электронные энергии выделенных состояний.

Алгоритм дизайна проведения компьютерного моделирования при разработке состава ТД

- Высвобождение ЛС из полимеров в раствори-тели.

- Моделирование процесса сплавления ЛС с полимером.
- Моделирование высвобождения ЛС из сплава с полимером в растворитель.

Предложен подход к оценке соответствия результатов компьютерного моделирования и биофармацевтических исследований.

#### **Компьютерное моделирование**

Проведение компьютерного моделирования, предполагающее моделирование МД систем, квантово-химический расчет свободной энергии. С использованием компьютерного моделирования производится расчет средней доли молекул ЛС, не связанных с полимером носителем. После анализа информации принимается предварительное решение о выборе материала полимера-носителя.

#### **Технологические исследования**

Проведение экспериментальных исследований, предполагающие расчет степени высвобождения ЛС из модельных образцов ТД.

Третий этап предполагает *оценку соответствия результатов теоретических и экспериментальных исследований*. Критерием является количественное согласие теоретических исследований с экспериментальными данными.

В результате исследований нами проведена оценка соответствия теоретических и экспериментальных исследований ТД. Установлены значения характеристик результатов компьютерного моделирования, позволяющие получать ЛП с заданными биофармацевтическими характеристиками (таблица 1).

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Установлены значения характеристик результатов компьютерного моделирования, позволяющие получать ТД с заданными биофармацевтическими характеристиками: средняя доля молекул ЛС, не связанных с носителем, % [5-16]: за 45 мин степень высвобождения более 75 %.

Предлагаемый алгоритм совершенствования разработки ЛП и предлагаемые нами новые подходы в разработке ЛП могут быть применены или взяты за основу в разработке ЛП различного

Таблица 1

*Соответствие результатов компьютерного моделирования и исследований биофармацевтических характеристик*

Формы ЛС	Результаты моделирования	Биофармацевтические характеристики ЛС
IV класс БКС		
ТД	Средняя доля молекул ЛС, не связанных с носителем, % [5-16]	За 45 мин высвобождение более 75 %



го фармакологического действия. Методологическая схема создания лекарственных препаратов на основе БКС имеет неоспоримые преимущества за счет фармацевтической разработки с набором свойств растворимости, проницаемости и метаболических свойств. Стратегии разработки оптимальных ЛП на основе данных БКС могут привести к минимальному дизайну для более высокой эффективности и более низкой стоимости продукта.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев К.В., Блынская Е.В., Тишков С.В., Алексеев В.К., Иванов А.А. // Российский биотерапевтический журнал. 2020. Т.19. №1. С. 13-21.
2. Dar K.B., Bhat A.H., Amin S., Hamid R., Anees S., Anjum S., Reshi B.A., Zargar M.A., Masood A., Ganie S.A. // Curr Top Med Chem. 2018. Vol. 18, №31. pp. 2702-2719. DOI: 10.2174/1568026619666190119150741.
3. Бирам Д.А. Смагулова Д.К., Кенич Б. // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2015. Т.12. №3. С. 98-101.
4. Демина Н.Б. // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2017. №2. С. 56-60.
5. Hsu P.C., Bruininks V.M.H., Jefferies D. // J. Comput. Chem. 2017. Vol. 38, №27. pp. 2354-2363.
6. Ипагова О.М. Торховская Т.И., Медведева Н.В. // Биомедицинская химия. 2010. №1. С.101-119.
7. Лосенкова С.О. Погребняк А.В., Морозов Ю.А., Степанова Э.Ф. // Фармация и фармакология. 2014. Т.7. №6. С.105-113.
8. Марахова А.И. Жилкина В.Ю., Сацкевич О.А., Станишевский Я.М. // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2015. Т.10. №1. С.72-78.
9. Краснюк (мл.) И.И., 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.
10. Verma S., Rudraraju V.S. // AAPS PharmSciTech. 2014. Vol. 15, №3. pp. 641657. DOI:10.1208/s12249-014-0093-z.
11. Краснюк И.И. // Химико-фармацевтический журнал. 2009. Т.43. №4. С. 48-50.
12. Yang, Y., Lv Y., Shen C., Shi T., He H., Qi J., Dong X., Zhao W., Lu Y., Wua W. // Acta Pharm Sin B. 2021. Vol. 11, №4. pp. 10561068. DOI:10.1016/j.apsb.2020.08.002.
13. Полковникова Ю.А., Корянова К.Н., Василевская Е.С. // Биофармацевтический журнал. 2019. Т.11. № 5. С. 62–69.
14. Polkovnikova Yu.A., Koryanova K.N. // AIP Conference Proceeding. 2020. Vol. 2280, pp. 050046 DOI: 10.1063/5.0018134
15. Polkovnikova Yu.A., Koryanova K.N., Vasilevskaya E.S. // AIP Conference Proceedings. 2020. Vol. 2280, pp. 050044. DOI: 10.1063/5.0018126.
16. Полковникова Ю.А. Мещерякова В.Ю., Беликова В.М., Корянова К.Н., Василевская Е.С. // Биофармацевтический журнал. 2021. Т.13. № 2. С. 21-28. DOI: 10.30906/2073-8099-2021-13-2-21-28.
17. Полковникова Ю.А. // Биофармацевтический журнал. 2021. Т.13. № 4. С. 29-32. DOI: 10.30906/2073-8099-2021-13-4-3-6
18. Berendsen H.J.C., Postma J.P.M., van Gunsteren W.F., Di Nola A., Haak J.R. // J Chem Phys. 1984. Vol. 81, №8. pp. 3684–90. DOI: 10.1063/1.448118.
19. Hess B., Kutzner C., van Spoel D., Lindahl E. // J. Chem. Theory Comput. 2008. Vol. 4, №3. pp. 435447. DOI: 10.1021/ct700301q.
20. Jo S., Kim T., Iyer V. G. // J. Comput. Chem. 2008. Vol. 29, pp. 18591865. DOI: 10.1002/jcc.20945
21. Nikghalb L.A., Singh G. // Journal of Applied Pharmaceutical Science. 2012. Vol. 2, №10. pp. 170175. DOI: 10.7324/JAPS.2012.21031
22. Pronk S., Páll S., Schulz R., Larsson P., Bjelkmar P., Apostolov R., Shirts M. R., Smith J.C., Kasson P.M., van der Spoel D., Hess B., Lindahl E. // Bioinformatics. 2013. Vol. 29, №7. pp. 845854. DOI: 10.1093/bioinformatics/btt055.
23. Suneesh A.S., Venkatesan K.A., Antony M.P. // Journal of computational chemistry & molecular modelling. 2016. Vol. 1, №1. pp. 1319. DOI:10.25177/JCCMM.1.1.3.
24. Zoete V., Cuendet M. A., Grosdidier A., Michielin O. // J. Comput. Chem. 2011. Vol. 32, №11. pp. 235968. DOI: 10.1002/jcc.21816.

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

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

## DESIGN OF STUDIES TO IMPROVE THE DEVELOPMENT OF MEDICINES WITH SOLID DISPERSIONS

Yu.A. Polkovnikova, A.I. Slivkin

Voronezh State University, Voronezh, Russia

**Abstract.** One strategy for developing drug delivery systems to improve disease-specific drug targeting is to control the release rate of the active substance. Modeling of intermolecular interactions in dosage forms makes it possible to determine with high accuracy the properties of molecular systems, the experimental determination of which is difficult and does not allow achieving similar accuracy.

The aim of the work is to develop methodological approaches to improve the pharmaceutical development of medicines with solid dispersions using computer simulation.

To simulate the release of drugs from polymer carriers, the molecular dynamics method in the GROMOS 54a7 force field was used using the Gromacs 2019 program. Molecular models of the components of the simulated systems were built using the Hyper Chem 8.0.1 program and also obtained from the rcsb.org database. Based on the results of molecular dynamics modeling, the average fraction of drug molecules not bound to the carrier polymer was calculated.

A methodology for the design of pharmaceutical development and the development of rational formulations and technology of medicines with solid dispersions, based on the evaluation of the results of the release of drugs from dosage forms, is proposed. The methodological scheme for creating a drug based on a biopharmaceutical classification system has undeniable advantages due to pharmaceutical development with a set of solubility, permeability and metabolic properties. The values of the characteristics of the results of computer modeling have been established, which make it possible to obtain SD with given biopharmaceutical characteristics: the average proportion of drug molecules that are not bound to the carrier, % [5-16]: in 45 minutes, the release rate is more than 75%. The application of the developed approach in the development of drugs will make it possible to predict the parameters of the release of drugs into the dissolution medium, the optimal ratio of drugs and carrier polymer into solid dispersions.

The proposed algorithm for improving the development of drugs and the new approaches we propose in the development of drugs can be applied or taken as a basis in the development of drugs with solid dispersions of various pharmacological actions.

**Keywords:** pharmaceutical development, computer simulation, molecular dynamics, solid dispersions

### REFERENCES

1. Alekseev K.V., Blynskaya E.V., Tishkov S.V., Alekseev V.K., Ivanov A.A. Russian biotherapeutic journal, 2020, Vol. 19, No 1, pp. 13-21.
2. Dar K.B., Bhat A.H., Amin S., Hamid R., Anees S., Anjum S., Reshi B.A., Zargar M.A., Masood A., Ganie S.A. Curr Top Med Chem., 2018, Vol. 18, No 31, pp. 2702-2719. DOI: 10.2174/1568026619666190119150741.
3. Biram D.A. Smagulova D.K., Kenich B. Drug Development and Registration, 2015, Vol. 12, No 3, pp. 98-101.
4. Demina N.B. Drug Development and Registration, 2017, №2, pp. 56-60.
5. Hsu P.C., Bruininks B.M.H., Jefferies D. J. Comput. Chem., 2017, Vol. 38, No 27, pp. 2354-2363.
6. Ipatova O.M., Torkhovskaya T.I., Medvedeva N.V. Biomedical Chemistry, 2010, No 1, pp. 101-119.
7. Losenkova S.O., Pogrebnyak A.V., Morozov Yu.A., Stepanova E.F. Pharmacy and pharmacology, 2014, Vol. 7, No 6, pp. 105-113.
8. Marakhova A.I. Zhilkina V.Yu., Satskevich O.A., Stanishevsky Ya. M. Drug Development and Registration, 2015, Vol. 10, No 1, pp.72-78.
9. Krasnyuk (Jr.) I.I., Belyatskaya A.V., Krasnyuk I.I., Stepanova O.I., Ovsyannikova L.V., Grikh V.V., Allenova T.M., Odintsova E. B. Pharmacy, 2016, Vol. 63, No 6, pp. 7-11.

10. Verma S., Rudraraju V.S. AAPS PharmSciTech., 2014, Vol. 15, No 3, pp. 641657. DOI:10.1208/s12249-014-0093-z.
11. Krasnyuk I.I. Pharmaceutical Chemistry Journal, 2009, Vol. 43, No 4, pp. 48-50.
12. Yang, Y., Lv Y., Shen C., Shi T., He H., Qi J., Dong X., Zhao W., Lu Y., Wua W. Acta Pharm Sin B., 2021, Vol. 11, No 4, pp. 10561068. DOI:10.1016/j.apbsb.2020.08.002.
13. Polkovnikova Yu.A., Koryanova K.N., Vasilevskaya E.S. Russian Journal of Biopharmaceuticals, 2019, Vol. 11, No 5, pp. 62–69.
14. Polkovnikova Yu.A. Koryanova K.N. AIP Conference Proceeding, 2020, Vol. 2280, pp. 050046 DOI: 10.1063/5.0018134.
15. Polkovnikova Yu.A., Koryanova K.N., Vasilevskaya E.S. AIP Conference Proceedings, 2020, Vol. 2280, pp. 050044. DOI: 10.1063/5.0018126.
16. Polkovnikova Yu.A., Meshcheryakova V.Yu., Belikova V.M., Koryanova K.N., Vasilevskaya E.S. Russian Journal of Biopharmaceuticals, 2021, Vol. 13, No 2, pp. 21-28. DOI: 10.30906/2073-8099-2021-13-2-21-28.
17. Polkovnikova Yu.A. Russian Journal of Biopharmaceuticals, 2021, Vol. 13, No 4, pp. 29-32. DOI: 10.30906/2073-8099-2021-13-4-3-6.
18. Berendsen H. J. C., Postma J. P. M., van Gunsteren W. F., Di Nola A., Haak J. R. J Chem Phys., 1984, Vol. 81, No 8, pp. 3684–90. DOI: 10.1063/1.448118.
19. Hess B., Kutzner C., van Spoel D., Lindahl E. J. Chem. Theory Comput., 2008, Vol. 4, No 3, pp. 435447. DOI: 10.1021/ct700301q.
20. Jo S., Kim T., Iyer V. G. J. Comput. Chem., 2008, Vol. 29, pp. 18591865. DOI: 10.1002/jcc.20945.
21. Nikghalb L.A., Singh G. Journal of Applied Pharmaceutical Science, 2012, Vol. 2, No 10, pp. 170175. DOI: 10.7324/JAPS.2012.21031.
22. Pronk S., Páll S., Schulz R., Larsson P., Bjelkmar P., Apostolov R., Shirts M. R., Smith J.C., Kasson P.M., van der Spoel D., Hess B., Lindahl E. Bioinformatics, 2013, Vol. 29, No 7, pp. 845854. DOI: 10.1093/bioinformatics/btt055.
23. Suneesh A.S., Venkatesan K.A., Antony M.P. Journal of computational chemistry & molecular modelling, 2016, Vol. 1, No 1, pp. 1319. DOI:10.25177/JCCMM.1.1.3.
24. Zoete V., Cuendet M.A., Grosdidier A., Michielin O. J. Comput. Chem., 2011, Vol. 32, No 11, pp. 235968. DOI: 10.1002/jcc.21816.