

## ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 615.453.4.014.6

3.4.1 Промышленная фармация и технология получения лекарств

DOI: 10.37903/vsgma.2023.3.20 EDN: HPWFPQ

**МОДЕЛИРОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ ПРОЦЕССА ВЫСВОБОЖДЕНИЯ АМИНОФЕНИЛМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ ИЗ АЛЬГИНАТА НАТРИЯ**© Полковникова Ю.А.<sup>1</sup>, Глушко А.А.<sup>2</sup>, Сливкин А.И.<sup>1</sup><sup>1</sup>Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия, 394018, Воронеж, Университетская площадь, 1<sup>2</sup>Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Пятигорск, Россия, 357500, пр. Калинина, 11*Резюме*

**Цель.** моделирование методом молекулярной динамики процесса высвобождения аминифенилмасляной кислоты из альгината натрия в растворителе: вода, 0,01 М водный раствор кислоты хлористоводородной.

**Методика.** Для моделирования высвобождения аминифенилмасляной кислоты 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 энергии ван-дер-ваальсова взаимодействия аминифенилмасляной кислоты с коллагеном и с растворителями в пересчете на 1 молекулу вещества.

**Результаты.** По результатам проведенных вычислительных экспериментов были рассчитаны средние значения ван-дер-ваальсовых энергий связывания аминифенилмасляной кислоты с альгинатом натрия (альгиновой кислотой) и с растворителем, а также средняя доля молекул аминифенилмасляной кислоты, не связанных с носителем. Установлено, что средняя доля молекул аминифенилмасляной кислоты, не связанных с альгинатом натрия (альгиновой кислотой), составляет  $1,97 \pm 2,52\%$ ,  $13,90 \pm 3,39\%$  при pH = 6,8 и 2,0 соответственно.

**Заключение.** Полученные в ходе вычислительного эксперимента данные показывают, что аминифенилмасляная кислота наиболее эффективно высвобождается в воду при pH 2,0. В водной среде при pH 6,8 значительная часть молекул аминифенилмасляной кислоты остается связанной с альгинатом, при этом молекула альгината натрия приобретает развернутую конформацию, что позволяет предположить возможность образования коллоидной системы содержащей молекулы аминифенилмасляной кислоты связанные с полимером.

**Ключевые слова:** аминифенилмасляная кислота, микрокапсулы, альгиновая кислота, альгинат натрия, молекулярная динамика

**SIMULATION OF THE MOLECULAR DYNAMICS OF THE RELEASE PROCESS OF AMINOPHENYLBUTYRIC ACID FROM SODIUM ALGINATE**Polkovnikova Yu.A.<sup>1</sup>, Glushko A.A.<sup>2</sup>, Slivkin A.I.<sup>1</sup><sup>1</sup>Voronezh State University, University Square, 1, 394018, Voronezh, Russia<sup>2</sup>Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute - branch of VolgGMU, Kalinina Ave., 11, 357500, Pyatigorsk, Russia*Abstract*

**Objective.** Molecular dynamics modeling of the release of aminophenylbutyric acid from sodium alginate into solvents: water, 0.01 M aqueous solution of hydrochloric acid.

**Methods.** To simulate the release of aminophenylbutyric acid from polymeric 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 energies of the van der Waals interaction of aminophenylbutyric acid with collagen and with solvents were calculated in terms of 1 molecule of the substance.

**Results.** Based on the results of the computational experiments, we calculated the average van der Waals energies of aminophenylbutyric acid binding with sodium alginate (alginic acid) and the solvent, as well as the average fraction of aminophenylbutyric acid molecules not bound to the carrier. It has been established that the average proportion of aminophenylbutyric acid molecules not associated with sodium alginate (alginic acid) is  $1,97 \pm 2,52\%$ ,  $13,90 \pm 3,39\%$  at pH = 6,8 and 2,0, respectively.

**Conclusion.** The data obtained during the computational experiment show that aminophenylbutyric acid is most effectively released into water at pH 2,0. In an aqueous medium at pH 6,8, a significant part of the aminophenylbutyric acid molecules remains associated with alginate, while the sodium alginate molecule acquires an unfolded conformation, which suggests the possibility of the formation of a colloidal system containing molecules of aminophenylbutyric acid associated with the polymer.

*Keywords:* aminophenylbutyric acid, microcapsules, alginic acid, sodium alginate, molecular dynamics

## Введение

На протяжении многих лет проводятся исследования систем доставки лекарственных средств в виде микрочастиц, состоящих из биополимеров [1]. Микрочастицы, в состав которых входят соответствующие вспомогательные вещества и полимеры, представляют собой многообещающие системы инкапсуляции для защиты лекарственного средства, повышения его стабильности, обеспечения повышенного отношения поверхности к объему для высвобождения веществ и его абсорбции в желудочно-кишечном тракте, уменьшая побочные эффекты и, следовательно, улучшая биодоступность [2, 3]. При разработке микрокапсулированных форм должны учитываться такие факторы, как размер, эффективность загрузки, эффективность инкапсуляции, кинетика высвобождения [4]. При разработке микрокапсулированных форм наиболее важной задачей является моделирование высвобождения инкапсулированных веществ. Для этих целей может быть применен метод моделирования молекулярной динамики, хорошо зарекомендовавший себя при изучении высвобождения веществ из различных материалов [5].

Цель исследования – моделирование методом молекулярной динамики процесса высвобождения аминифенилмасляной кислоты из альгината натрия в растворителе: вода, 0,01 М раствор кислоты хлористоводородной.

## Методика

Для моделирования высвобождения аминифенилмасляной кислоты из полимерных носителей был использован метод молекулярной динамики в силовом поле GROMOS 54a7 с использованием программы Gromacs 2019 [6, 7]. Моделирование молекулярной динамики проводилось в два этапа: 1) моделирование процесса сплавления аминифенилмасляной кислоты с альгинатом натрия, с альгиновой кислотой; 2) моделирование высвобождения аминифенилмасляной кислоты из исследуемых носителей в водную среду.

Модели молекул компонентов моделируемых систем были построены с помощью программы Hyper Chem 8.0.1, а также получены из базы данных rcsb.org (коллаген). Параметризация моделей производилась с помощью интернет-сервиса Automated Topology Builder (ATB) (<http://atb.uq.edu.au/>) [8]. Для построения моделей молекул полимеров использована программа Assemble! [9]. Сборка моделируемых систем производилась с использованием программы Gromacs 2019. В состав моделируемой системы были включены молекулы аминифенилмасляной кислоты 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, а так же ионы  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$ .

Для изучения высвобождения аминифенилмасляной кислоты из микрокапсул были построены модели сплавов исследуемого препарата с альгинатом натрия, альгиновой кислотой. Подготовка

моделей сплавов производилась путем моделирования молекулярной динамики смесей аминокислот с полимерами. В процессе моделирования были использованы периодические граничные условия по всем осям координат. Предварительно проводилась оптимизация геометрии систем градиентным методом. Далее для смесей аминокислот с полимерами производилось моделирование молекулярной динамики с использованием термостатирования (термостат Берендсена, 700 К) и баростатирования (баростат Берендсена, 1 атм.) [10] с шагом 1 фс в течение 20 нс.

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 аминокислот с альгинатом натрия (альгиновой кислотой) [3]. Также рассчитывались доли молекул аминокислот, потерявших связь с полимерами. В качестве критерия потери связи с полимером использовалось межатомное расстояние с порогом 0,5 нм для всех атомов аминокислоты и полимера. Далее рассчитывались средние значения полученных параметров и их стандартные отклонения. Молекулярные составы моделируемых систем приведены в табл. 1.

Таблица 1. Количества молекул компонентов моделируемых систем при изучении высвобождения аминокислоты в водную среду из систем «альгинат натрия – аминокислота», «альгиновая кислота – аминокислота»

Вещество	Альгинат натрия – вода	Альгиновая кислота – вода
Аминокислота	30	-
Аминокислота-катион	-	30
Ион Cl <sup>-</sup>	-	30
Ион Na <sup>+</sup>	240	-
Альгинат	1	-
Альгиновая кислота	-	1
Вода	14034	11674

## Результаты исследования и их обсуждение

В процессе моделирования высвобождения аминокислоты в форме цвиттер-иона из альгината натрия наблюдался выход части молекул в водную среду из полимера, так же происходила значительная конформационная перестройка макромолекулы. На графике (рис. 1) видно, что энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия аминокислоты с альгинатом натрия уменьшается по модулю, а затем после 40-й наносекунды стабилизируется.

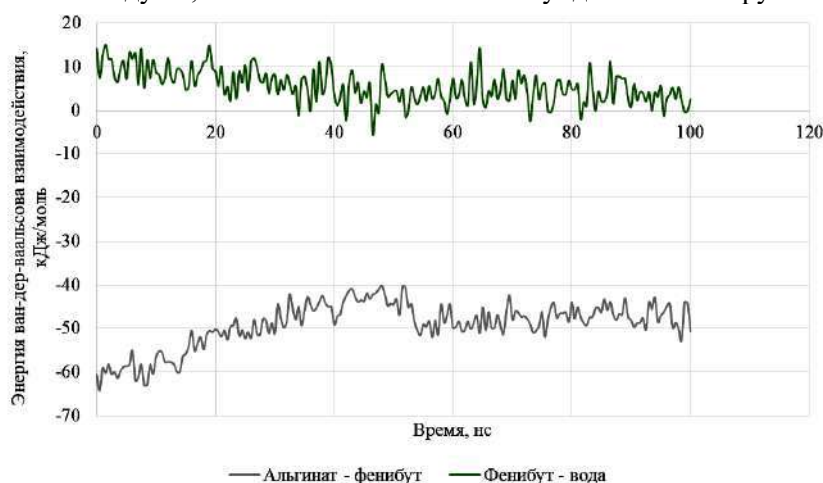


Рис. 1. Энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия аминокислоты с альгинатом натрия и с водой в пересчете на одну молекулу аминокислоты

При моделировании высвобождения аминокислоты из альгиновой кислоты в воду, что соответствует рН 2,0, наблюдается выход части молекул вещества в растворитель. Альгиновая кислота при этом сохраняет стабильную компактную конформацию.

На рис. 2 приведен график изменения доли молекул аминокислоты не связанных с полимером.

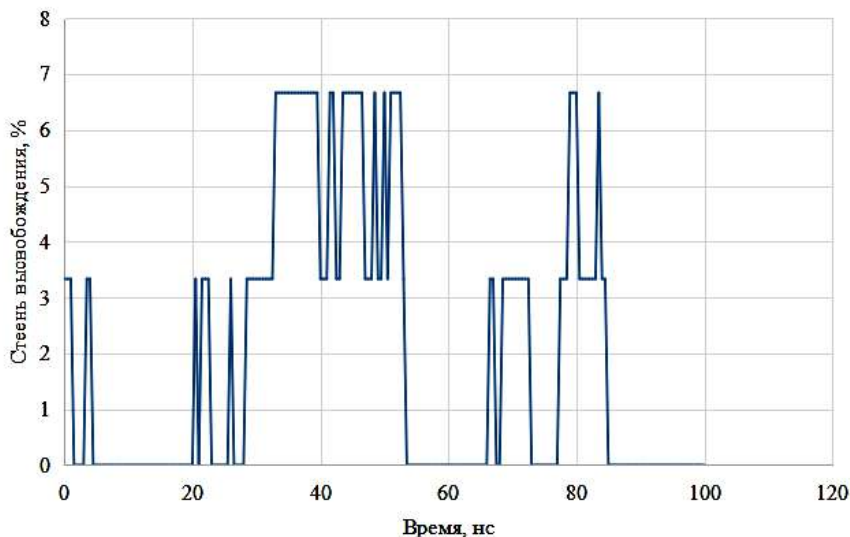


Рис. 2. Оценка доли молекул аминокислоты, не связанных с альгинатом натрия в воде

График динамики энергии ван-дер-ваальсова взаимодействия аминокислоты с альгиновой кислотой и с растворителем (водой) приведен на рис. 3. Энергия взаимодействия препарата с водой по модулю значительно меньше чем с альгиновой кислотой, при этом в течение 100 нс разница между данными энергиями возрастает.

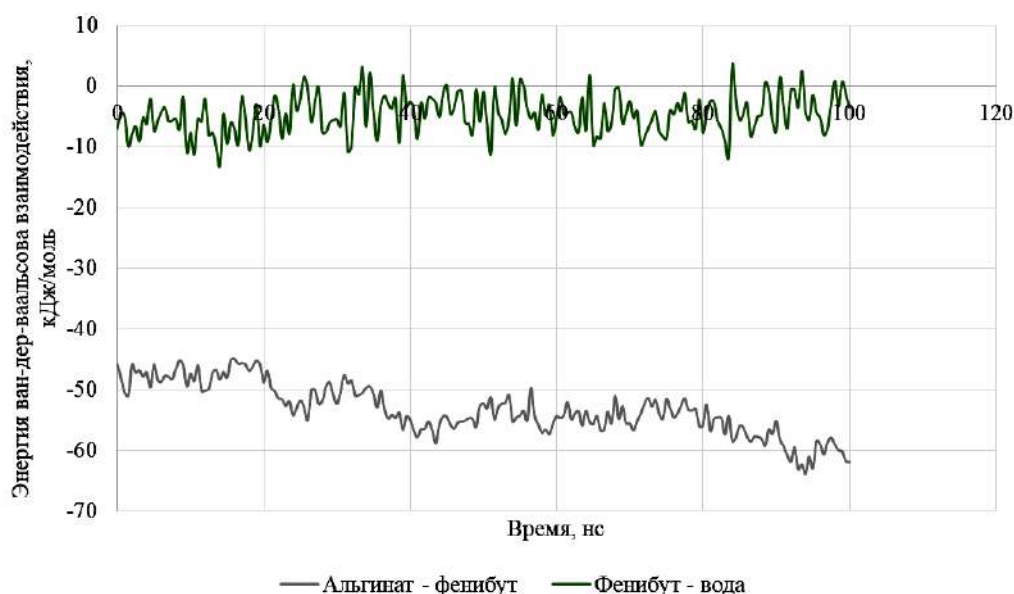


Рис. 3. Энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия аминокислоты с альгиновой кислотой и с водой при рН 2,0 в пересчете на одну молекулу аминокислоты

Оценка доли молекул аминокислоты, высвободившихся в водную среду из альгиновой кислоты, показывает значительную степень высвобождения, достигающую 20% (рис. 4).

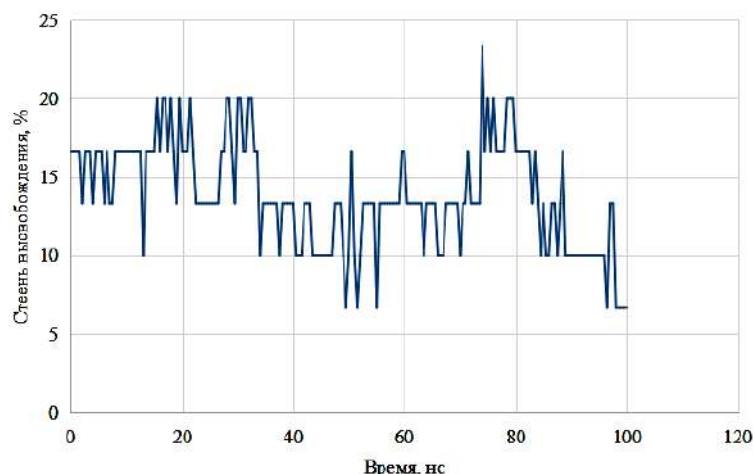


Рис. 4. Оценка доли молекул аминокислоты, не связанных с альгиновой кислотой в воде, при pH 2,0

По результатам проведенных вычислительных экспериментов были рассчитаны средние значения ван-дер-ваальсовых энергий связывания аминокислоты с альгинатом натрия (альгиновой кислотой) и с растворителем, а также средняя доля молекул аминокислоты, не связанных с носителем (табл. 2).

Таблица 2. Средние значения параметров высвобождения аминокислоты из исследуемых комплексов с полимером

Система	Средняя энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия аминокислоты с альгинатом натрия (альгиновой кислотой), кДж/моль	Средняя энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия аминокислоты с растворителем, кДж/моль	Средняя доля молекул аминокислоты, не связанных с альгинатом натрия (альгиновой кислотой), %
Альгинат натрия - аминокислота – вода (pH 6,8)	-49,12±5,24	5,52±3,84	1,97±2,52
Альгиновая кислота - аминокислота-катион - вода (pH 2,0)	-53,22±4,23	-4,70±3,25	13,90±3,39

В результате полученных исследований установлено, что средняя доля молекул аминокислоты, не связанных с альгинатом натрия при pH 6,8 – составляет 1,97±2,52, при pH 2,0 – 13,90±3,39.

## Заключение

Полученные в ходе вычислительного эксперимента данные показывают, что аминокислота наиболее эффективно высвобождается в воду при pH 2,0. В водной среде при pH 6,8 значительная часть молекул аминокислоты остается связанной с альгинатом, при этом молекула альгината натрия приобретает развернутую конформацию, что позволяет предположить возможность образования коллоидной системы содержащей молекулы аминокислоты связанные с полимером.

## Литература (references)

1. Полковникова Ю.А., Сливкин А.И. Высвобождение фенибута из альгинат-хитозановых микрокапсул // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2021. – № 4. – 120-125. [Polkovnikova Yu.A., Slivkin A.I. Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Himija. Biologija. Farmacija Bulletin of the Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy. - 2021. – N4. – P. 120-125 (in Russian)]
2. Alipour M., Firouzi N., Aghazadeh Z., Samiei M., Montazersaheb S., Khoshfetrat A.B., Aghazadeh M. The osteogenic differentiation of human dental pulp stem cells in alginate-gelatin/Nano-hydroxyapatite microcapsules // BMC Biotechnology. – 2021. – V.21, N1. – P. 6.
3. Berendsen H.J.C., Postma J. P. M., van Gunsteren W. F. Molecular dynamics with coupling to an external bath // The Journal of Chemical Physics. – 1984. – V.81, N8. – P. 3684-3690.
4. Degiacomi M.T., Erastova V., Wilson M.R. Easy setup of molecular dynamics simulations of polymeric mixtures with Assemble! // Computer Physics Communications. – 2016. – V.202. – P. 304-309.
5. Emsley J., Knight C.G., Farndale R.W., Barnes M.J. Structure of the Integrin alpha2beta1-binding Collagen Peptide // Journal of Molecular Biology. – 2004. – V.335. – P. 1019-1028.
6. Fauzi M., Pudjiastuti P., Wibowo A.C., Hendradi E. Preparation, Properties and Potential of Carrageenan-Based Hard Capsules for Replacing Gelatine: A Review // Polymers (Basel). – 2021. – V.13, N16. – P. 2666.
7. Li X.Y., Chen X.G., Cha D.S., Park H.J., Liu C.S. Microencapsulation of a probiotic bacteria with alginate-gelatin and its properties // Journal of Microencapsulation. – 2009. – V. 26, N4. – P. 315-24.
8. Malde A.K. Zuo L., Breeze M. An Automated force field Topology Builder (ATB) and repository: version 1.0 Journal of Chemical Theory and Computation. – 2011. – V.7. – P. 4026-4037.
9. Schmid N., Eichenberger A. P., Choutko A. Definition and testing of the GROMOS force-field versions 54A7 and 54B7 // European Biophysics Journal. – 2011. – V.40. – P. 843-856.
10. Wang L., Li T., Xin B., Liu Y., Zhang F. Preparation and characterization of wormwood-oil-contained microcapsules // Journal of Microencapsulation. – 2020. – V.37, N 4. – P. 324-331.

## Информация об авторах

*Полковникова Юлия Александровна* – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежской государственной академии». E-mail: juli-polk@mail.ru

*Глушко Александр Алексеевич* – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры неорганической, физической и коллоидной химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. E-mail: alexander.glushko@lcmmp.ru

*Сливкин Алексей Иванович* – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет». E-mail: slivkin@pharm.vsu.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 18.03.2023

Принята к печати 28.09.2023