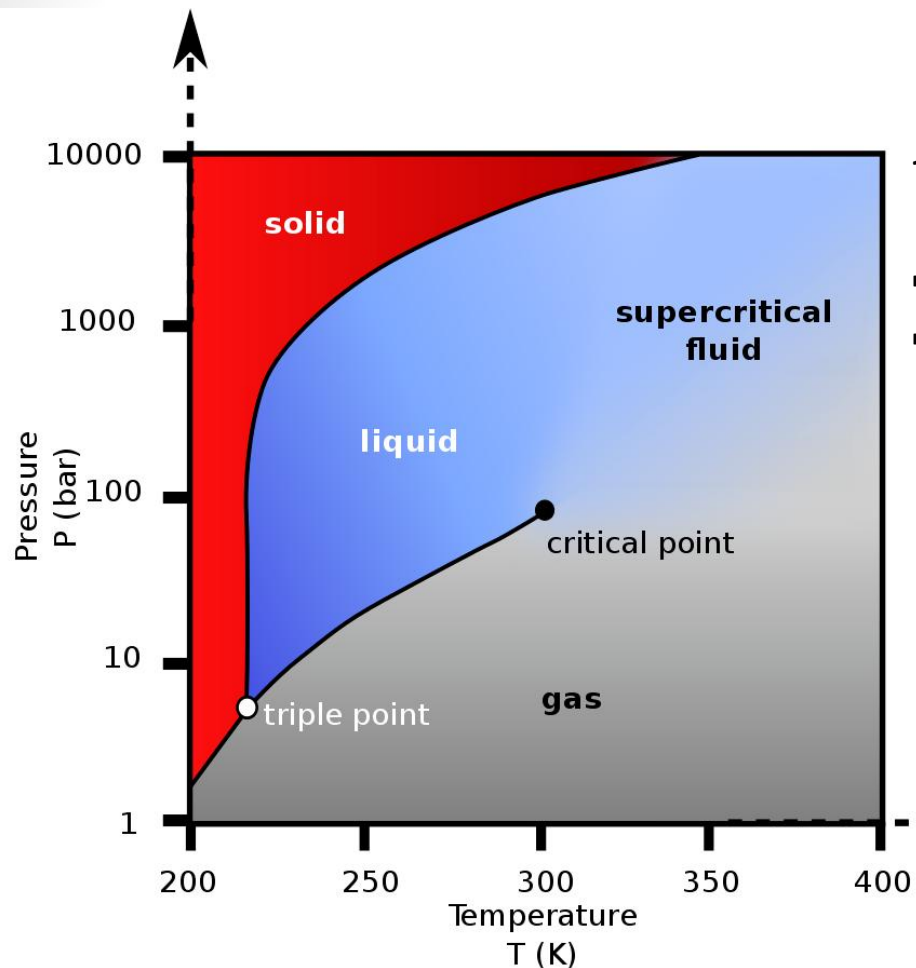


Моделирование растворимости лекарственных соединений и их сорбции на полимерных матрицах в среде сверхкритического диоксида углерода

Будков Ю.А., Гурина Д.Л., Каликин Н.Н., Киселев М.Г.
НИУ ВШЭ, Москва
ИХР РАН, Иваново

Сверхкритическое состояние. Применение сверхкритических технологий



Легкость изменения свойств флюида: растворяющей способности, динамической вязкости, коэффициента диффузии - за счет изменения параметров состояния

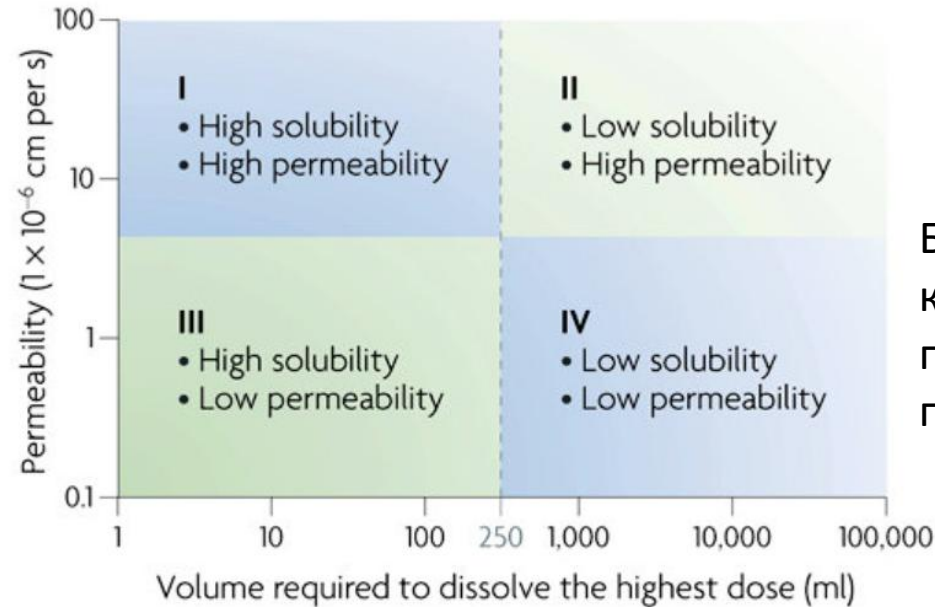
Использование в разнообразных технологических процессах:

- экстракция
- хроматография
- синтез
- импрегнация
- микронизация
- сушка
- и т.д.

скСО₂ – самый популярный не только из-за легко достижимых необходимых условий, но и из-за своих «зеленых» свойств

- **Исследование растворимости слаборастворимых лекарственных соединений в сверхкритическом диоксиде углерода средствами грубо-структурного молекулярно-динамического моделирования и теории классического функционала плотности**
- Исследование сорбции сверхкритического диоксида углерода и растворенных в нем биологически активных соединений в полимерные матрицы методом молекулярно-динамического моделирования

Проблемы с растворимостью лекарственных препаратов



Биофармацевтическая система классификации лекарственных препаратов по их растворимости и проницаемости

40% препаратов на рынке обладают слабой растворимостью. Сверхкритические технологии, например методы микронизации, сокристаллизации способствуют увеличению растворимости. Для успешного проведения сверхкритических процедур необходимо знать растворимость в ск флюиде.

Class I

High solubility, high permeability
Marketed 35% - Candidates 5-10%

Class II

Low solubility, high permeability
Marketed 30% - Candidates 60-70%

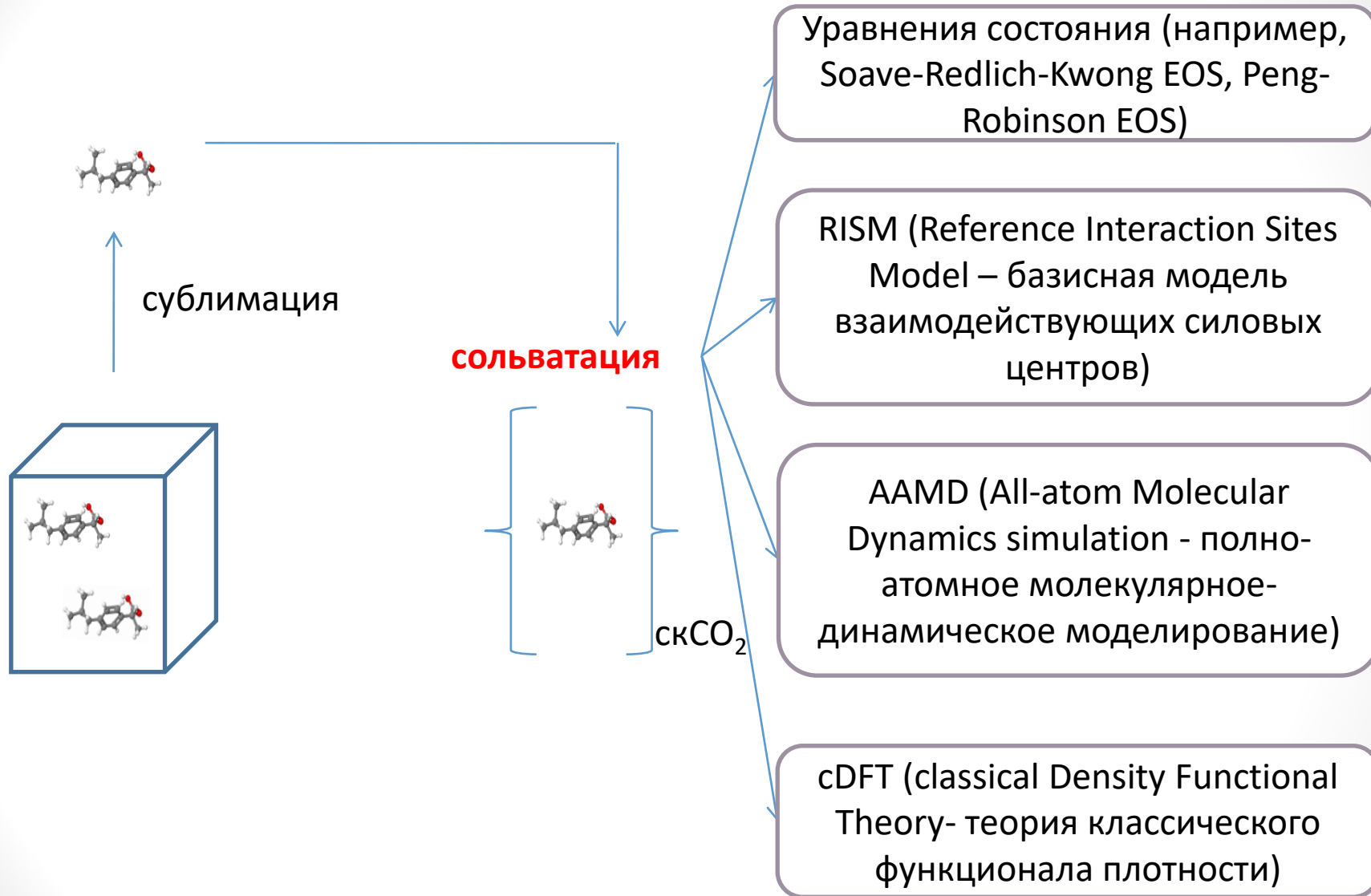
Class III

High solubility, low permeability
Marketed 25% - Candidates 5-10%

Class IV

Low solubility, low permeability
Marketed 10% - Candidates 10-20%

Методы расчета свободной энергии сольватации



Зависимость результата полно-атомного МД от выбора силовых полей

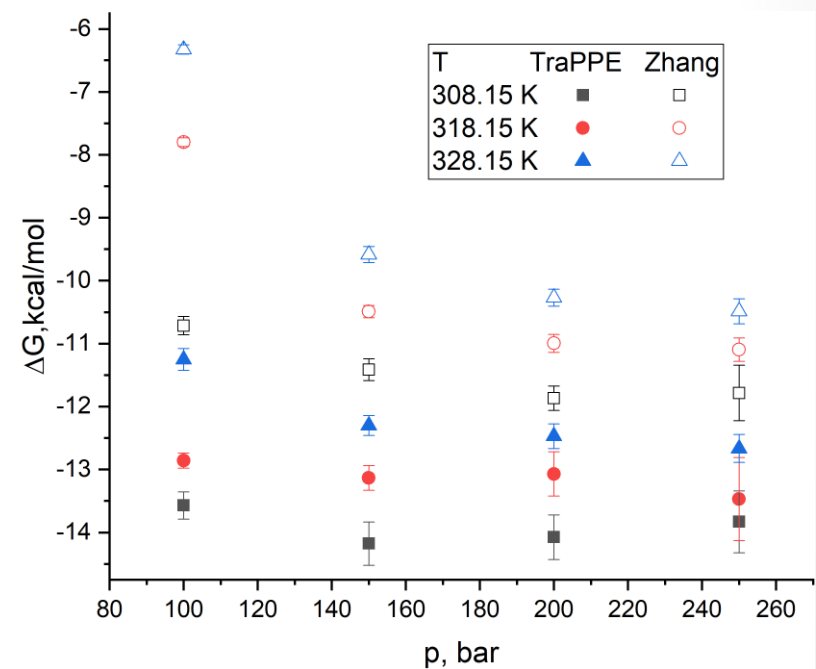
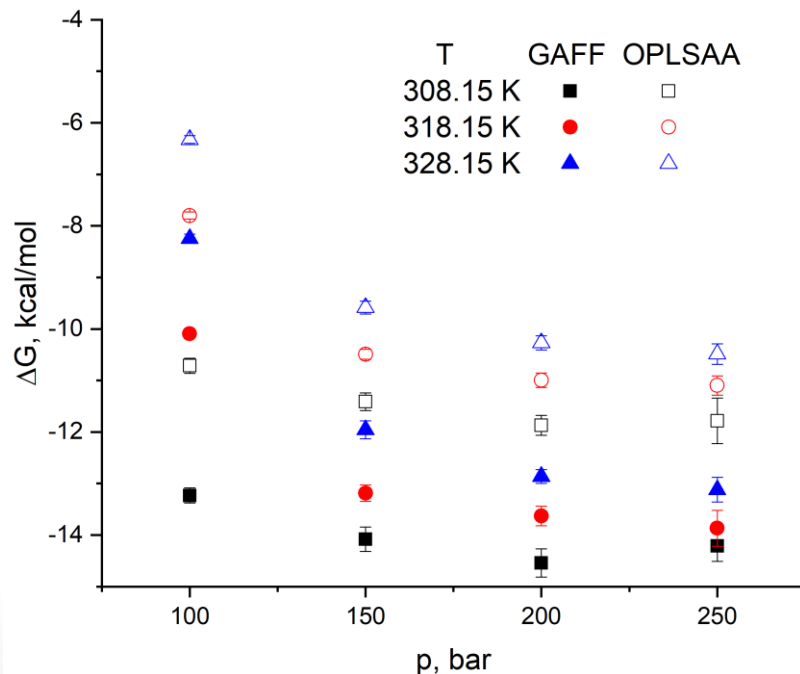
Lundborg, M., & Lindahl, E. (2015). *The Journal of Physical Chemistry B*. 10.1021/jp505332p

Jämbeck, J. P., Mocci, F., Lyubartsev, A. P., & Laaksonen, A. (2013). *Journal of computational chemistry*. 10.1002/jcc.23117

Noroozi, J., Ghotbi, C., Sardroodi, J. J., Karimi-Sabet, J., & Robert, M. A. (2016). *J. Supercritical Fluids*. 10.1016/j.supflu.2015.11.009

Da Silva, G. C. Q., Silva, G. M., Tavares, F. W., Fleming, F. P., & Horta, B. A. C. (2020). *J. Mol. Modeling*. 10.1007/s00894-020-04548-5

Свободная энергия сольватации аспирина в scCO_2 : разные силовые поля (слева), разные модели CO_2 (справа). Значения свободной энергии сильно зависят от параметризации межмолекулярных взаимодействий.



- NPT-ensemble
- Nose-Hoover thermostat
- Parrinello-Rahman barostat
- Time step 2 fs
- Production run 5 ns
- Method – BAR

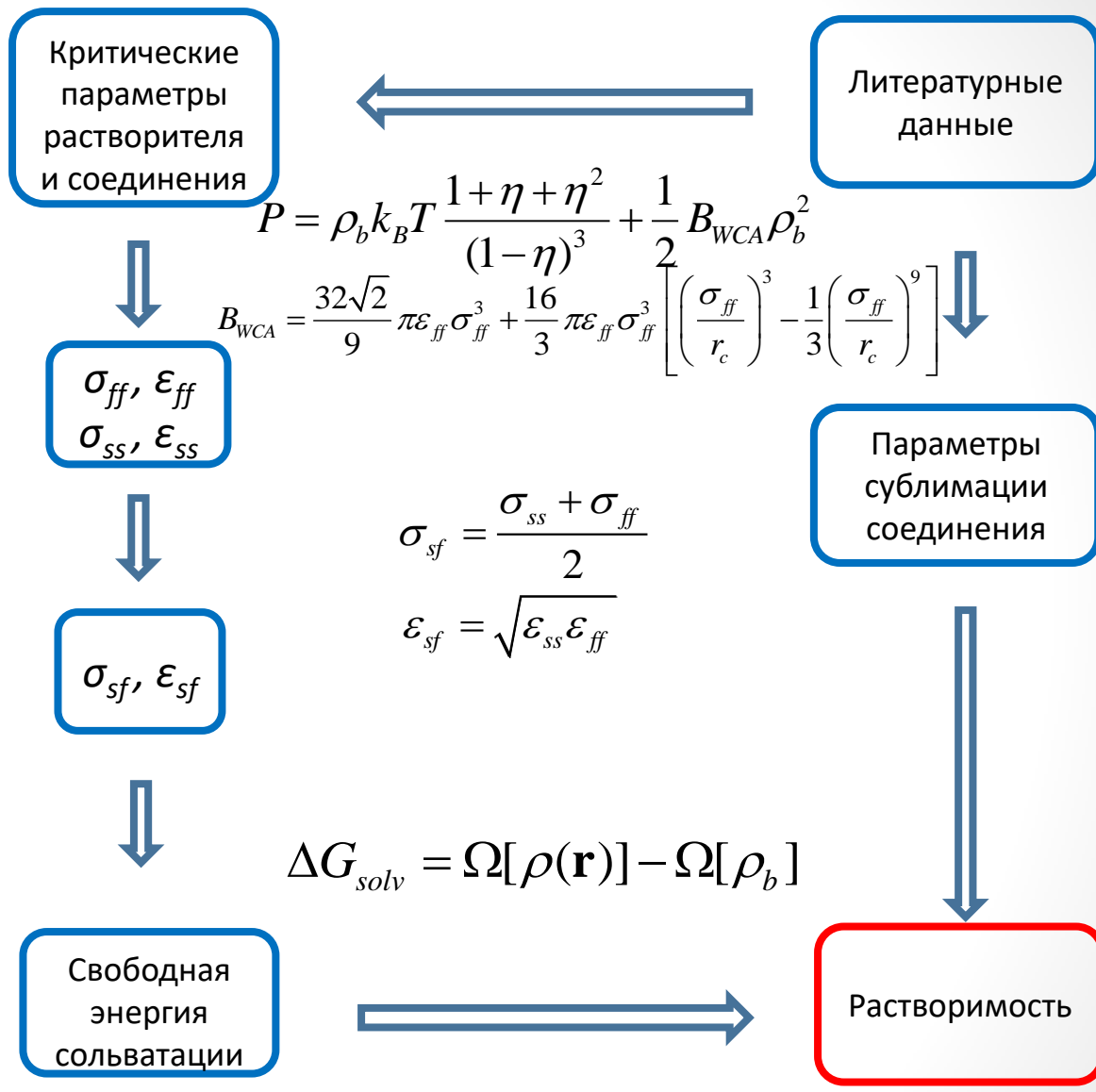
[J. Potoff, J. Siepmann, 2004,](#)
10.1002/aic.690470719

[Zh. Zhang, Zh. Duan, 2005, 10.1063/1.1924700](#)

[Bennett, 1976, 10.1016/0021-9991\(76\)90078-4](#)

Подход на основе теории классического функционала плотности

- молекулы растворителя и соединения огрубляются до твердых сфер, взаимодействующих через эффективный потенциал Леннард-Джонса
- молекула соединения находится в начале координат и моделируется внешним потенциалом, влияющим на окружающие молекулы растворителя
- перекрестные параметры потенциала взаимодействия определяются правилами Лоренца-Бертло, а параметры соединения-соединение и растворитель-растворитель определяются аппроксимацией критических параметров используя уравнения состояния



$$y_2 = \frac{z p^{sat} \exp(\beta v_s [p - p^{sat}])}{p \exp(\beta \Delta G_{solv})}$$

Подход на основе теории классического функционала плотности

Большой термодинамический потенциал:

$$\Omega[\rho(\mathbf{r})] = F_{\text{int}}[\rho(\mathbf{r})] + \int d\mathbf{r} \rho(\mathbf{r})(V_{\text{ext}}(\mathbf{r}) - \mu) \quad V_{\text{ext}}(\mathbf{r})$$

- внешний потенциал, создаваемый молекулой соединения

Собственная свободная энергия флюида:

$$F_{\text{int}}[\rho(\mathbf{r})] = k_B T \int d\mathbf{r} \rho(\mathbf{r}) [\ln(\Lambda^3 \rho(\mathbf{r})) - 1] + F_{\text{ex}}[\rho(\mathbf{r})]$$

Избыточная свободная энергия:

$$F_{\text{ex}}[\rho(\mathbf{r})] = F_{\text{hs}}[\rho(\mathbf{r})] + F_{\text{att}}[\rho(\mathbf{r})]$$

Плотность избыточной свободной энергии:

Вклад твердых сфер:

$$\Phi = -n_0 \ln(1 - n_3) + \frac{n_1 n_2 - \mathbf{n}_{\mathbf{v}1} \cdot \mathbf{n}_{\mathbf{v}2}}{1 - n_3} + \frac{n_2^3 - 3n_2 \mathbf{n}_{\mathbf{v}1} \cdot \mathbf{n}_{\mathbf{v}2}}{24\pi(1 - n_3)^2}$$

$$F_{\text{hs}}[\rho(\mathbf{r})] = k_B T \int d\mathbf{r} \rho(\mathbf{r}) \Phi(\mathbf{r})$$

$$n_\alpha(\mathbf{r}) = \int d\mathbf{r}' \rho(\mathbf{r}') \omega^{(\alpha)}(\mathbf{r} - \mathbf{r}') \quad \text{взвешенные плотности}$$

Вклад притяжения:

$$F_{\text{att}}[\rho(\mathbf{r})] = \frac{1}{2} \int d\mathbf{r} \rho(\mathbf{r}) \int d\mathbf{r}' \rho(\mathbf{r}') \phi_{\text{WCA}}(\mathbf{r} - \mathbf{r}') \quad \omega^{(2)} = \delta(R - r) \quad \omega^{(1)} = \omega^{(2)} / 4\pi R$$

$$\omega^{(3)} = \theta(R - r) \quad \omega^{(0)} = \omega^{(2)} / 4\pi R^2$$

$$\omega^{\mathbf{v}2} = \frac{\mathbf{r}}{r} \delta(R - r) \quad \omega^{\mathbf{v}1} = \omega^{\mathbf{v}2} / 4\pi R$$

$$F_{att}[\rho(\mathbf{r})] = \frac{1}{2} \int d\mathbf{r} \rho(\mathbf{r}) \int d\mathbf{r}' \rho(\mathbf{r}') \phi_{WCA}(\mathbf{r} - \mathbf{r}')$$

$$\frac{\delta \Omega[\rho(\mathbf{r})]}{\delta \rho(\mathbf{r})} = 0 \quad \text{расчет итерационным методом Пикара}$$

$$\phi_{WCA}(r) = \begin{cases} -\varepsilon_{ff}, & r < r_m \\ 4\varepsilon_{ff} \left[\left(\frac{\sigma_{ff}}{r} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ff}}{r} \right)^6 \right], & r_m < r < r_c \end{cases}$$

Минимизация большого потенциала -> локальное распределение равновесной плотности

ε_{ff} , σ_{ff} - параметры взаимодействия потенциала Л-Д между двумя молекулами

$$r_m = 2^{1/6} \sigma_{ff}$$

$$r_c = 5\sigma_{ff} \quad \rho(\mathbf{r}) = \rho_b \exp \left[\beta(\mu_{ex}(\rho_b) - c^{(1)}(\mathbf{r}) + \int d\mathbf{r}' \rho(\mathbf{r}') \phi_{WCA}(\mathbf{r} - \mathbf{r}') - V_{ext}(\mathbf{r})) \right]$$

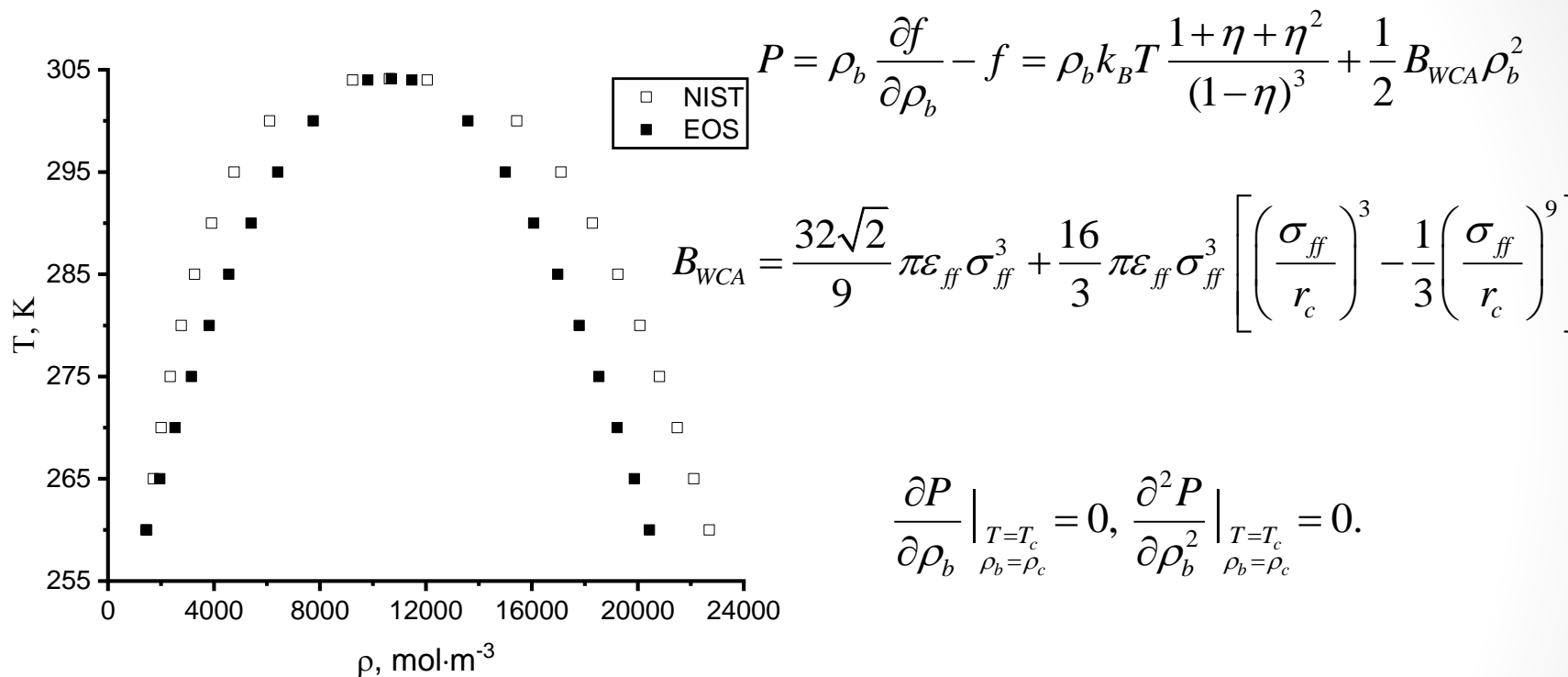
$$c^{(1)}(\mathbf{r}) = k_B T \frac{\delta F_{ex}[\rho(\mathbf{r})]}{\delta \rho(\mathbf{r})} \quad \text{- одночастичная прямая корреляционная функция}$$

Свободная энергия сольватации как разница между большими термодинамическими потенциалами возмущенного флюида и флюида в объемной фазе:

$$\Delta G_{solv} = \Omega[\rho(\mathbf{r})] - \Omega[\rho_b]$$

Моделирование флюида. Уравнение состояния

Сравнение кривой сосуществования жидкость-газ CO₂, полученной из уравнения состояния, имплементированного в подход на основе ТКФП, и данных NIST. Уравнение состояния переоценивает критическое давление примерно на 20 бар.



CO₂:
T_c=304,12 K
ρ_c=10,62 mol/l

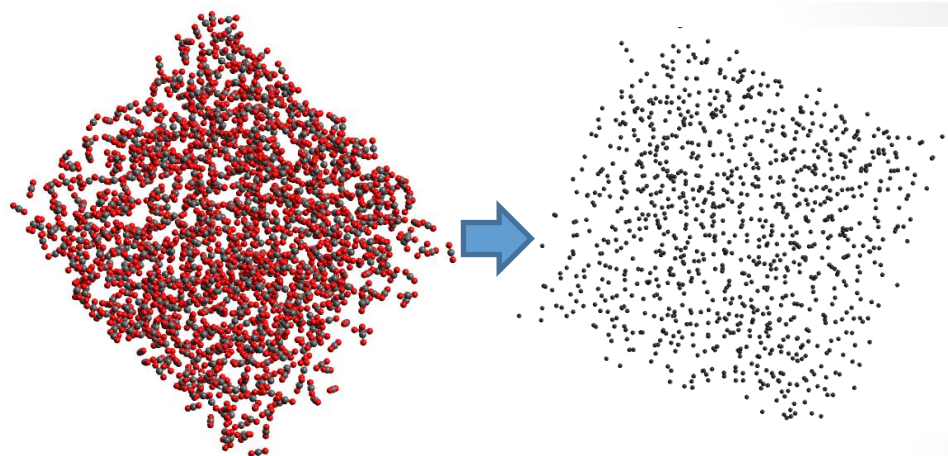
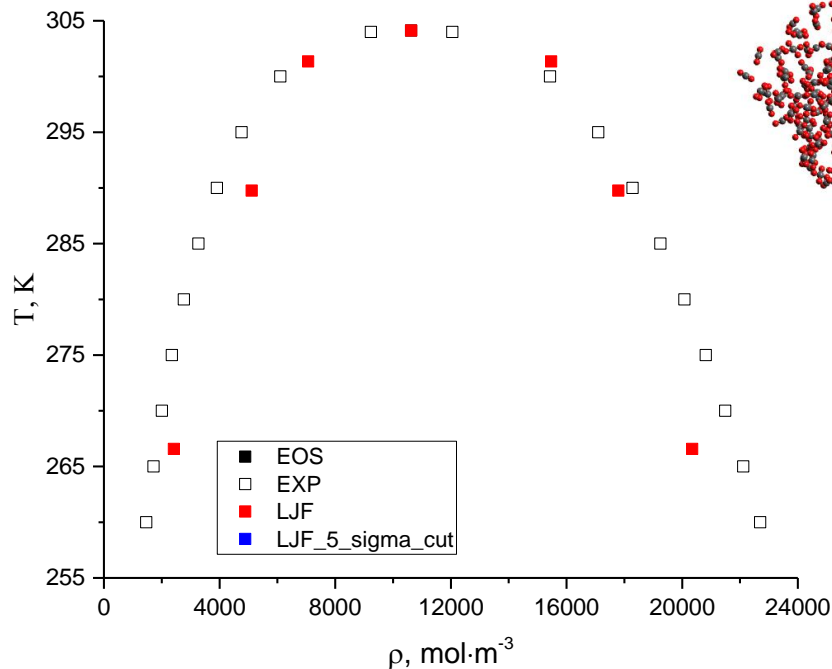


σ_{CO2}=3,363 Å
ε_{CO2}= 218,73 K

Аналогичным образом, зная критические температуру и давление, определяются параметры потенциала взаимодействия для растворяемого фармацевтического соединения.

Моделирование флюида. Леннард-Джонсовский флюид

Почему бы не попробовать описать флюид, аппроксимируя критическую точку леннард-джонсовского флюида?



приведенные критические параметры
леннард-джонсовского флюида:

$$T_c^* = 1.312 \quad \rho_c^* = 0.316 \quad P_c^* = 0.1279$$

$$T^* = \frac{T}{\varepsilon} \quad \rho^* = \rho \sigma^3 \quad P^* = \frac{P \sigma^3}{\varepsilon}$$

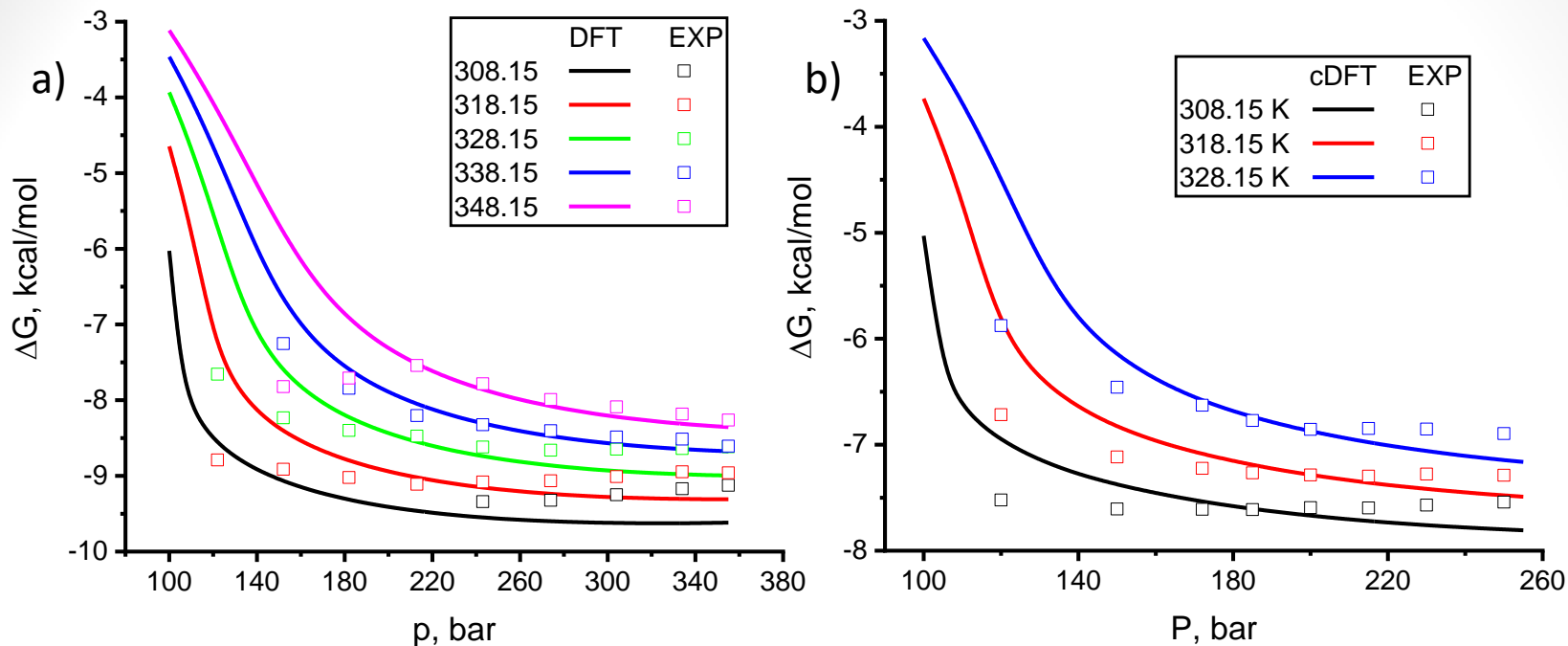
$$\begin{aligned} &\text{CO}_2: \\ &T_c = 304,12 \text{ K} \\ &\rho_c = 10,62 \text{ mol/l} \end{aligned}$$



$$\begin{aligned} &\sigma_{\text{CO}_2} = 3.673 \text{ \AA} \\ &\varepsilon_{\text{CO}_2} = 231.805 \text{ K} \end{aligned}$$

Аналогично находятся параметры потенциала взаимодействия для растворяемого фармацевтического соединения.

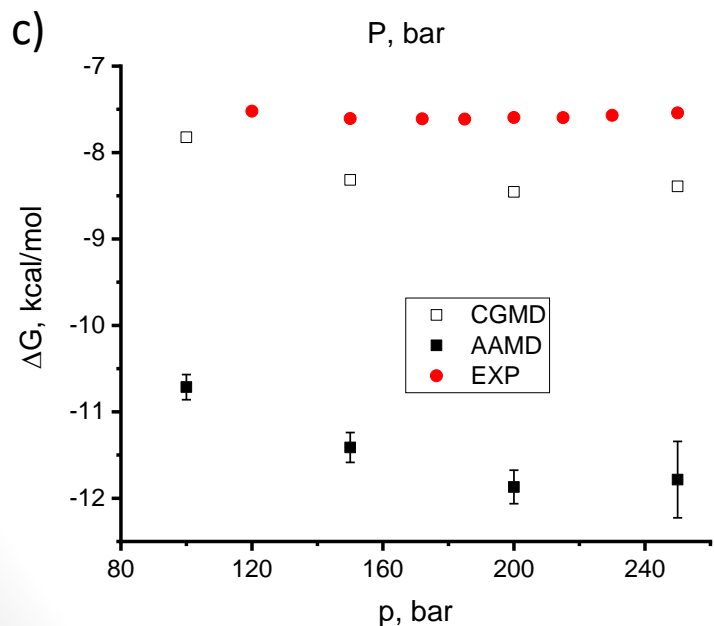
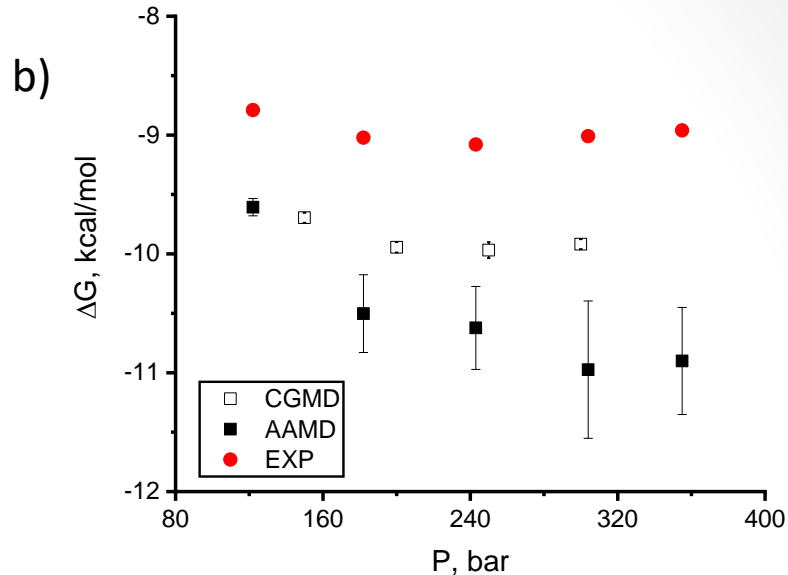
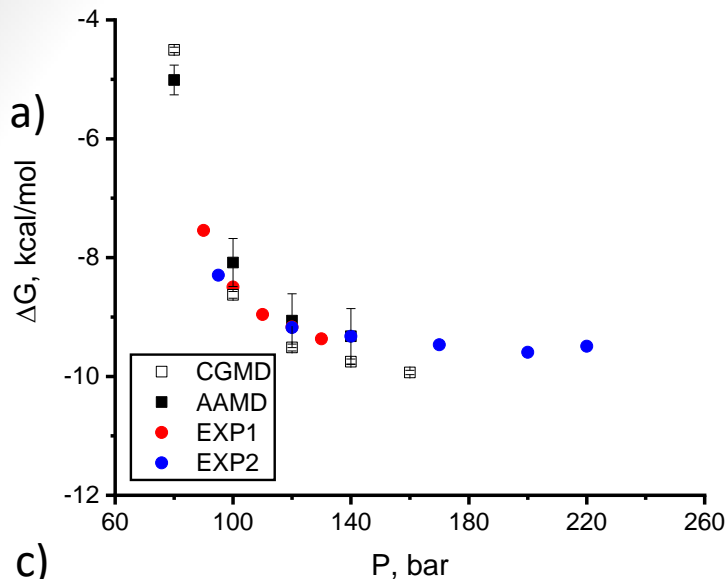
Результаты. Свободная энергия сольватации



Сравнение значений свободной энергии сольватации, полученных из подхода на основе ТКФП, с данными, извлеченными из экспериментов по определению растворимости. Карбамазепин (а), аспирин (b).

Huang, Zhen, et al 2004, 10.1021/je0499465
Yamini Y. et al, 2001, 10.1021/je000286n
Ardjmand et al, 2014, 10.1016/S1004-9541(14)60073-2
Charoenchaitrakool et al, 2000, 10.1021/ie000151a
Champeau et al, 2016, 10.1021/acs.jced.5b00812

Результаты. Свободная энергия сольватации



Сравнение значений свободной энергии сольватации, полученных с помощью грубо структурного и полно атомного МД моделирования, с данными, извлеченными из экспериментов по определению растворимости. Ибупрофен (a), карбамазепин (b) и аспирин (c).

Huang, Zhen, et al 2004, 10.1021/je0499465

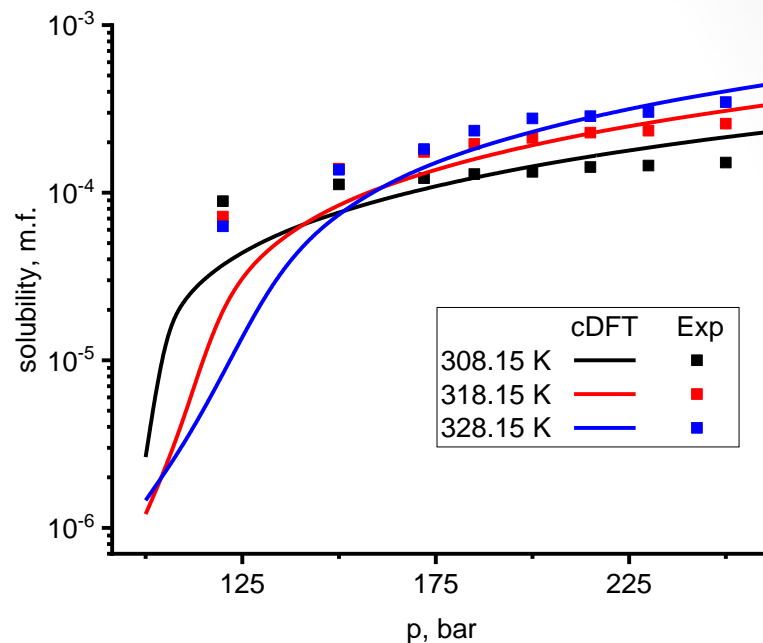
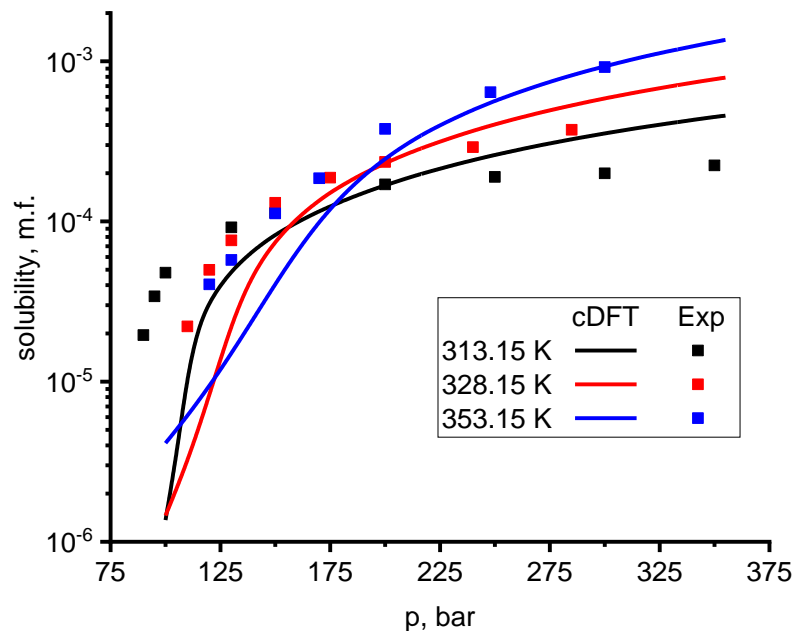
Yamini Y. et al, 2001, 10.1021/je000286n

Ardjmand et al, 2014, 10.1016/S1004-9541(14)60073-2

Charoenchaitrakool et al, 2000, 10.1021/ie000151a

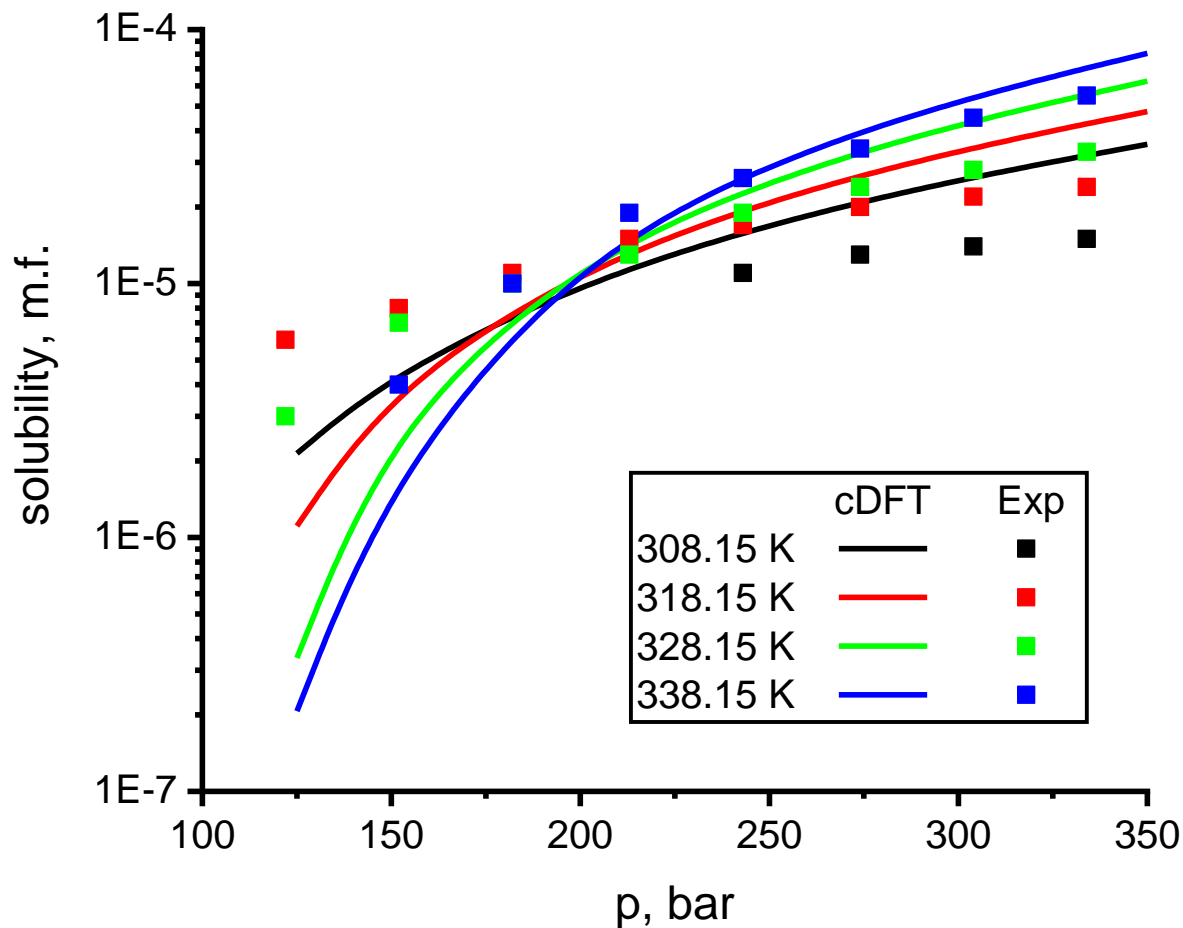
Champeau et al, 2016, 10.1021/acs.jced.5b00812

Результаты. Растворимость аспирина



Сравнение изотерм растворимости аспирина в scCO_2 , рассчитанных методом на основе ТКФП, с экспериментальными данными

Результаты. Растворимость карбамазепина



Сравнение изотерм растворимости карбамазепина в scCO_2 , рассчитанных методом на основе ТКФП, с экспериментальными данными

Основные результаты

- Предложена простая грубо-структурная модель слабо-растворимого соединения в сверхкритическом диоксиде углерода на основе теории классического функционала плотности
- Аппроксимируя критические параметры жидкость-газ CO_2 , было получено удовлетворительное для инженерных применений согласие теоретически рассчитанных значений растворимости с имеющимися экспериментальными данными
- Значения свободной энергии сольватации слабо-растворимых лекарственных соединений крайне зависима от выбора силового поля и значений парциальных атомных зарядов при полно-атомном МД моделировании
- Такой простой подход может быть использован в качестве дешёвой альтернативы полно-атомному МД моделированию при дизайне фармацевтических соединений и проведении сверхкритических процессов

- Исследования растворимости слабо растворимых лекарственных соединений в сверхкритическом диоксиде углерода средствами грубо-структурного молекулярно-динамического моделирования и теории классического функционала плотности
- **Исследование сорбции сверхкритического диоксида углерода и растворенных в нем биологически активных соединений в полимерные матрицы методом молекулярно-динамического моделирования**

Современное состояние

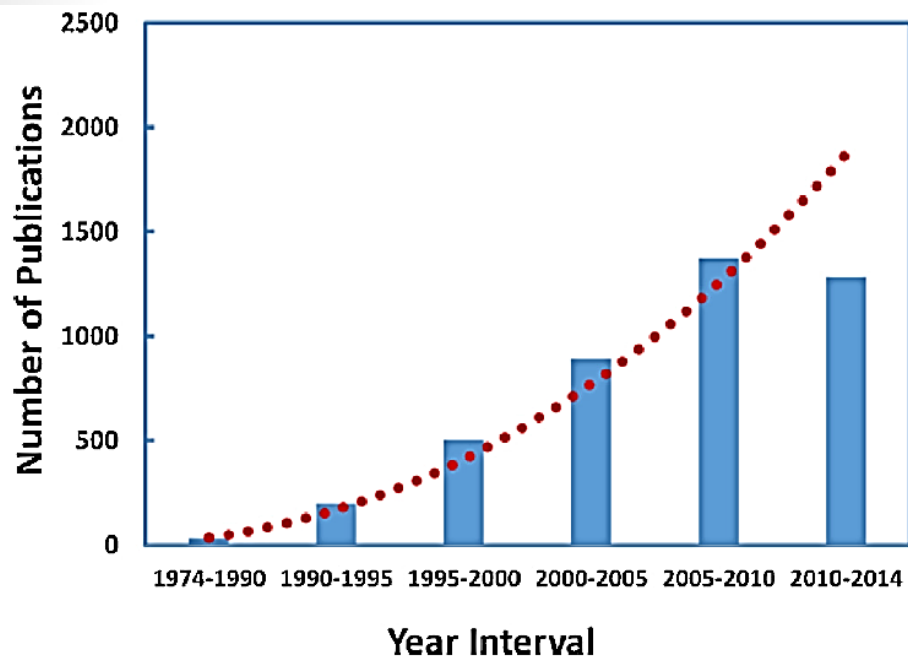


Fig. 1. Publication trends from 1974 to 2014 as assessed from *Web of Science*[®] with the combined key words “polymer” and “supercritical fluid”.

Несмотря на растущий рост числа работ, предметом изучения которых являются системы полимер/СКФ, аспекты закономерностей процессов, протекающих в них, до сих пор не ясны и требуют систематического изучения. В частности, мало изученными остаются такие процессы, как:

- набухание полимера
- пластификация полимеров в СКФ
- полностью не установлен молекулярный механизм сорбции ск-СО₂ и лекарственных соединений в полимерные матрицы

Всё это усложняет разработку и оптимизацию соответствующих технологий.

Цель проекта:

Описание на молекулярном уровне процесса сорбции ск-СО₂ и растворенных в нем биологически активных соединений (карбамазепин и мефенамовая кислота) в матрицу аморфного полимера (полиметилметакрилат (ПММА)) с использованием методов компьютерного моделирования.

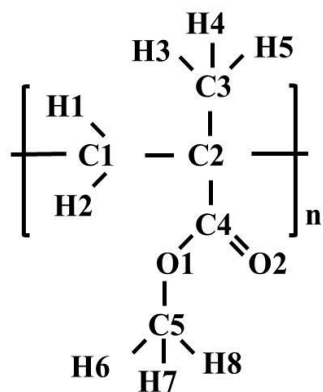
Этапы реализации:

- Апробация применимости параметров силового поля OPLSAA к моделированию полиметилметакрилата (ПММА) при нормальном давлении в интервале температур 273 К - 533 К
- Моделирование процесса набухания ПММА в ск-СО₂
- Моделирование процесса импрегнации ПММА мефенамовой кислотой и карбамазепином в среде ск-СО₂

Используемые ресурсы и программные продукты:

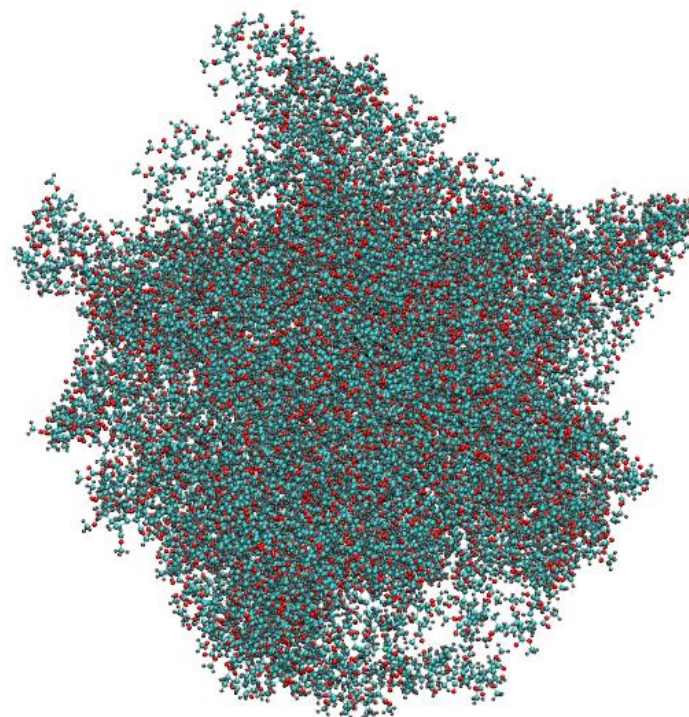
- Вычислительный кластер НИУ ВШЭ (1 узел, 2 GPU)
- Gromacs-2019.6

Апробация применимости параметров силового поля OPLSAA к моделированию полиметилметакрилата (ПММА) при нормальном давлении в интервале температур 273 К - 533 К



Мономер ПММА
с нумерацией
атомов

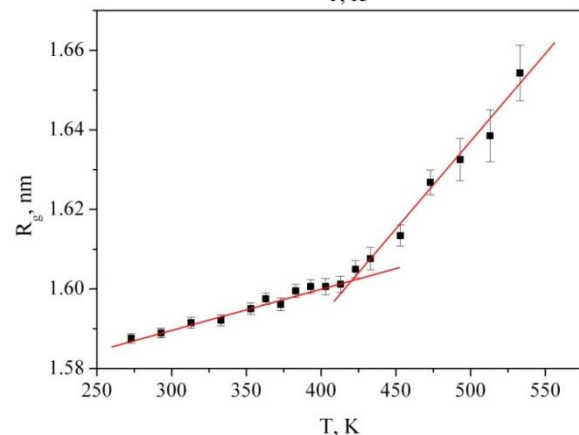
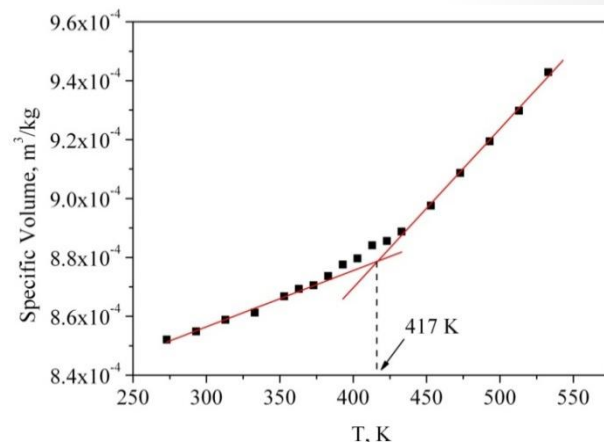
27 ПММА цепей со степенью полимеризации 100 каждая



- NPT-ensemble
- Nose-Hoover thermostat
- Parrinello-Rahman barostat
- T=273-533 K
- P=0.1 MPa
- Time step 1 fs
- Production run 5 ns

Сравнение свойств ПММА (плотность ρ , коэффициент теплового расширения β , температура стеклования) при атмосферном давлении в интервале температур 273 - 533 К, полученных из МД и экспериментально

T, K	ρ , kg/m ³	ρ_{exp} , kg/m ³	β , 10 ⁻⁴ 1/K	β_{exp} , 10 ⁻⁴ 1/K
273	1174±2	1175 ^[48]	1.62	
293	1170±2	1170 ^[48]	2.13	
303	1167±2		2.29	
313	1164±2		1.67	1.80 ^[49]
333	1161±2	1160 ^[48]	2.28	2.10 ^[49]
353	1154±2	1155 ^[48]	3.01	2.40 ^[49]
363	1150±3		2.12	
373	1149±3	1150 ^[48]	2.43	2.70 ^[49]
383	1145±3		3.92	
393	1140±3	1140 ^[48]	3.34	5.50 ^[49]
403	1137±3		3.58	
413	1131±3	1128 ^[48]	3.24	5.80 ^[49]
423	1129±5		2.53	
433	1125±3	1126 ^[49]	4.07	6.10 ^[49]
453	1114±4	1112 ^[49]	5.26	6.40 ^[49]
473	1101±4	1097 ^[49]	5.63	6.70 ^[49]
493	1088±5	1082 ^[49]	5.33	7.00 ^[49]
513	1076±5	1067 ^[49]	5.77	7.20 ^[49]
533	1061±5	1052 ^[49]	6.36	7.50 ^[49]



Наши данные	Литературные данные	
T_g , К	T_g , К (эксп.)*	T_g , К (MD)**
417	378, 363-387	450

48) Rogers S. S.; Mandelkern, L. Glass transitions of the poly-(n-alkyl methacrylates). *J. Phys. Chem.*1957, 61, 985-991, doi:10.1021/j150553a033.

49) Kim, C. K.; Paul D. R. Interaction parameters for blends containing polycarbonates: 2. Tetramethylbisphenol A polycarbonate-styrene copolymers. *Polymer*1992, 33, 2089-2102, doi:10.1016/0032-3861(92)90875-W.

*Armeniades, C. D.; Baer, E. In *Introduction to Polymer Science and Technology*; Kaufman and Falcetta, Eds.; John Wiley and Sons: New York, 1977; Chapter 6.

**Shen, J.; Yildirim, E.; Li, Sh.; Caydamli, Y.; Pasquinelli, M. A.; Tonelli A. E. Role of local polymer conformations on the diverging glass transition temperatures and dynamic fragilities of isotactic-, syndiotactic-, and atactic-poly(methyl methacrylate)s. *Macromolecules*2019, 52, 3897-3908, doi:10.1021/acs.macromol.9b00434.

Исследование процесса набухания ПММА в среде ск-СО₂

$$\alpha = \frac{V - V_0}{V_0} \quad (1)$$

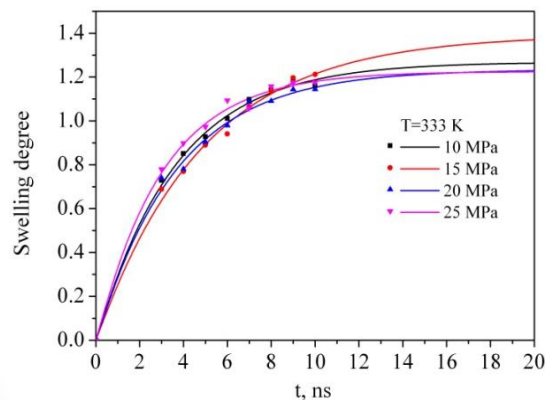
где V_0 - объем исходного полимера, соответственно; V - объем набухшего полимера, а m_{ads} - масса растворителя, адсорбированного полимером.

$$\frac{d\alpha}{dt} = k(\alpha_{\max} - \alpha) \quad (2)$$

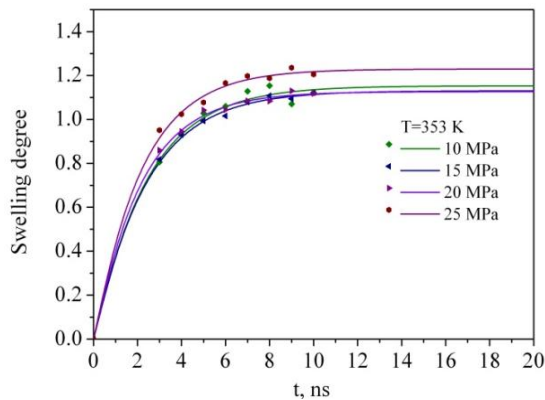
$$\alpha_t = \alpha_{\max} (1 - e^{-kt}) \quad (3)$$

Зависимость степени набухания полимера (символы) и теоретическая аппроксимация данных МД в соответствии с уравнением $\alpha_t = \alpha_{\max} (1 - e^{-kt})$ (линии) при 333 К (а) и при 353 К (б) от времени

$M_w(\text{ПММА})=270 \text{ kDa}$

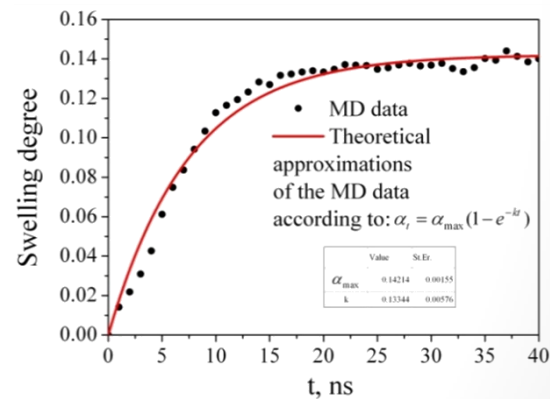


(а)



(б)

$M_w(\text{ПММА})=1080 \text{ kDa}$



(B)

86,5% at 353 K and 10 MPa
119 % at 363 K and 12 MPa

$M_w = 500 \text{ kDa}$

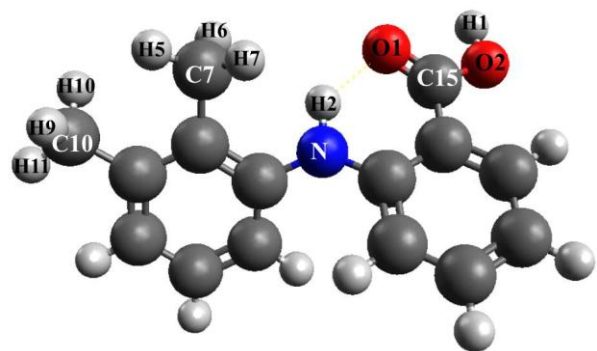
Li, R.; Zhang, Z.; Fang, T. Experimental research on swelling and glass transition behavior of poly (methyl methacrylate) in supercritical carbon dioxide. *J. Supercrit. Fluids.* **2016**, *110*, 110-116,

32 ± 6% at 323K and 12.5 MPa
37 ± 5% at 311 K and 12.5 MPa

$M_w = 4098 \text{ kDa}$

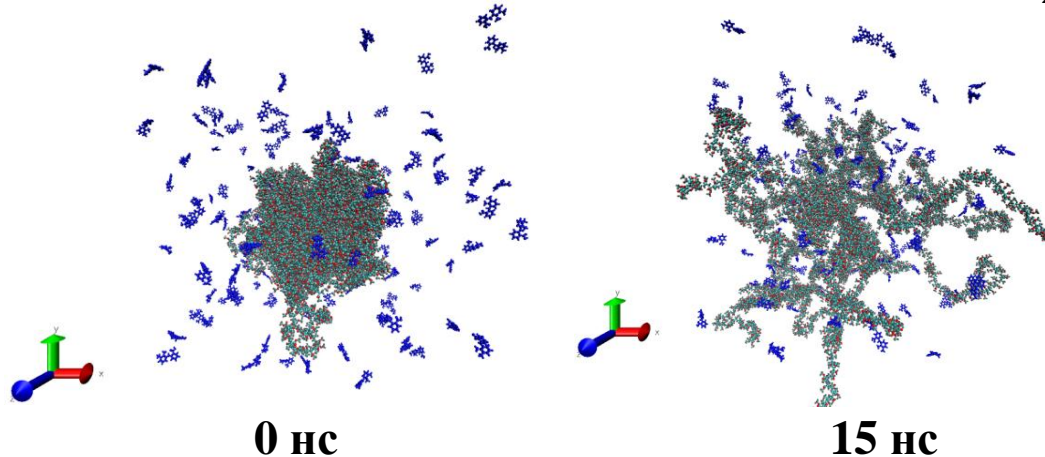
Gallyamov, M. O.; Vinokur, R. A.; Nikitin, L. N.; Said-Galiyev, E. E.; Khokhlov, A. R.; Schaumburg, K. *Polymer Science Series AC/C of Vysokomolekuliarnye Soedineniia* **2002**, *44(6)*, 581-592.

Импregnация мефенамовой кислоты в ПММА в среде sc-CO_2

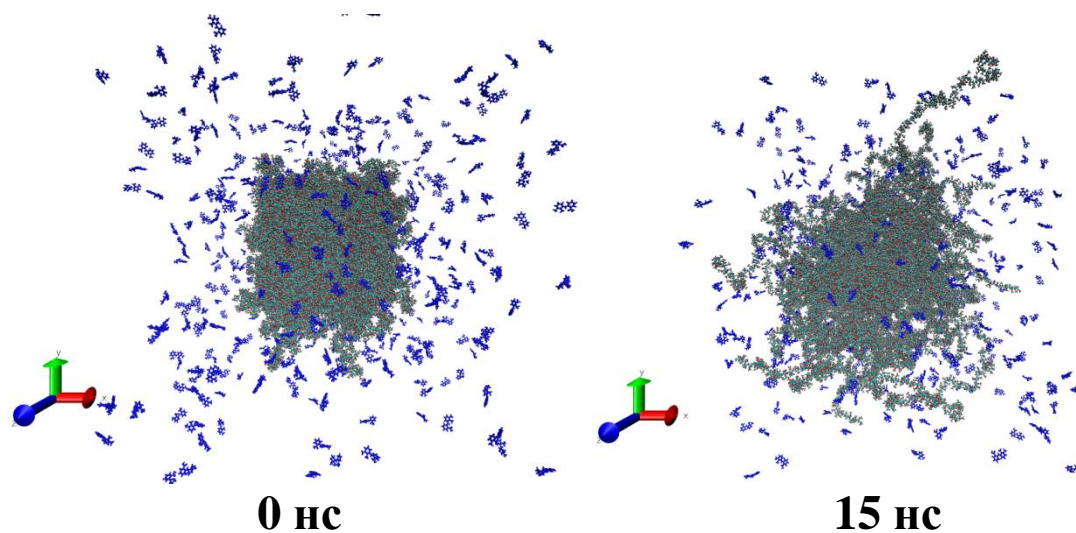


$T=333\text{ K}$
 $P=40\text{ МПа}$

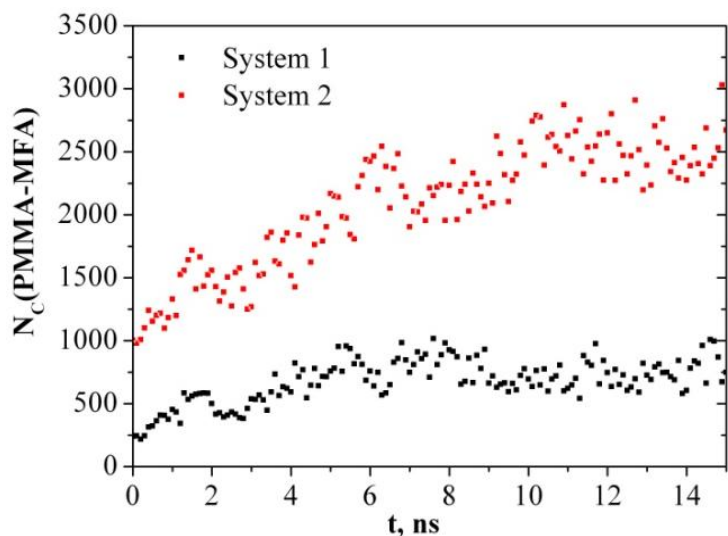
Система 1: 27 ПММА, 137 МФК, 85086 CO_2



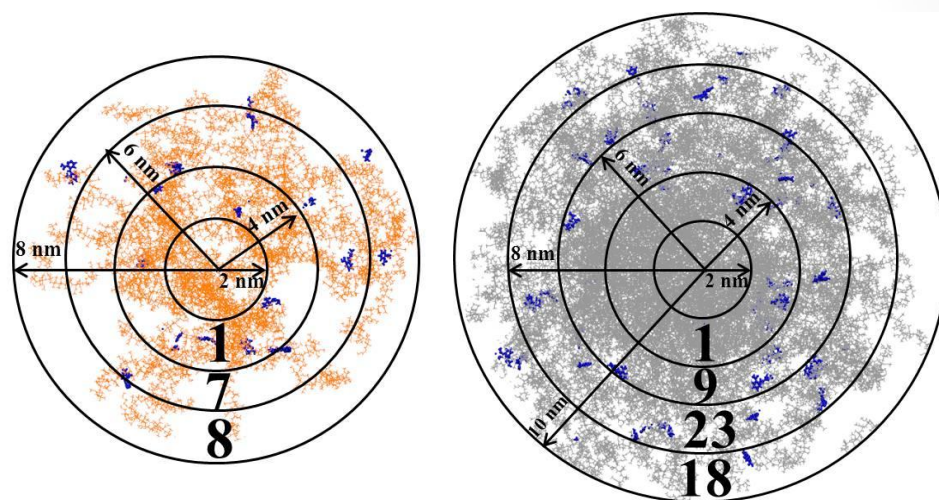
Система 2: 108 ПММА, 466 МФК, 286663 CO_2



Зависимость числа контактов между атомами ПММА и МФК в пределах 0.5 нм для системы 1 ($M_w(\text{ПММА})=270$ кДа) и системы 2 ($M_w(\text{ПММА})=1080$ кДа) от времени



Распределение числа молекул МФК в слое толщиной 2 нм на расстояниях 2, 4, 6, 8, 10 нм от центра полимерного образца в конце моделирования: (а) $M_w(\text{ПММА})=270$ кДа; (б) $M_w(\text{ПММА})=1080$ кДа. Молекулы МФК изображены в синем цвете.



Конечный выход: 1.43 wt.% 1.14 wt.%

Экспериментальные данные по конечному выходу: 7.4-8.2% (ketoprofen)*, 4.7-21.7% (triflusal)**, 2-25% (ibuprofen)***

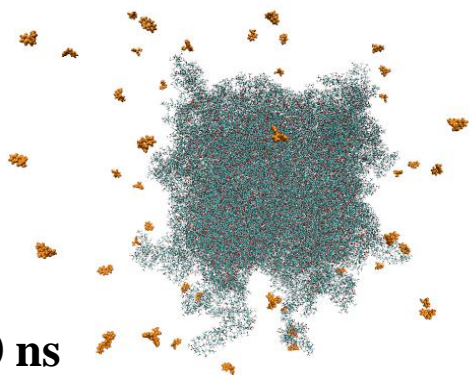
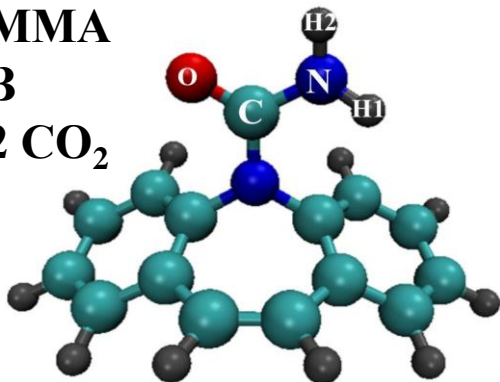
*Cortesi, P. Alessi, I. Kikic, S. Kirchmayer, F. Vecchione, J. Supercrit. Fluids 19 (2000) 61.

**J.M. Andanson, A. López-Periago, C.A. Garcia-González, C. Domingo, S.G. Kazarian, Vib. Spectrosc. 49 (2009) 183–189. A. Argemí, A. López-Periago, C. Domingo, J. Saurina, J. Pharm. Biomed. Anal. 46 (2008) 456–462. A. López-Periago, A. Argemí, J.M. Andanson, V. Fernandez, C.A. Garcia-Gonzalez, S.G. Kazarian, J. Saurina, C. Domingo, J. Supercrit. Fluids 48 (2009) 56–63.]

***Y.A. Hussain, C.S. Grant / J. of Supercritical Fluids 71 (2012) 127– 135

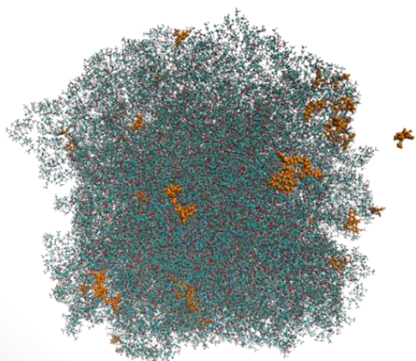
Импрегнация карбамазепина в ПММА в среде ск-СО₂

108 ПММА
57 КБЗ
242522 CO₂

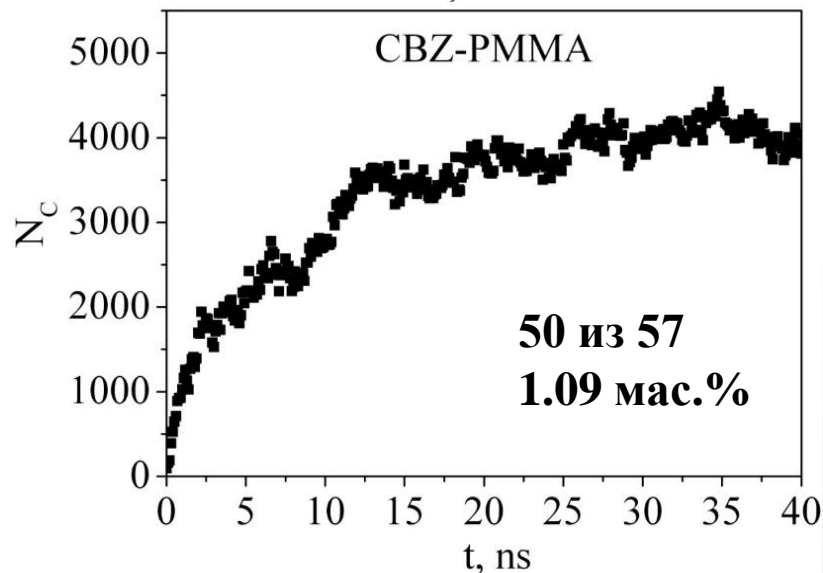
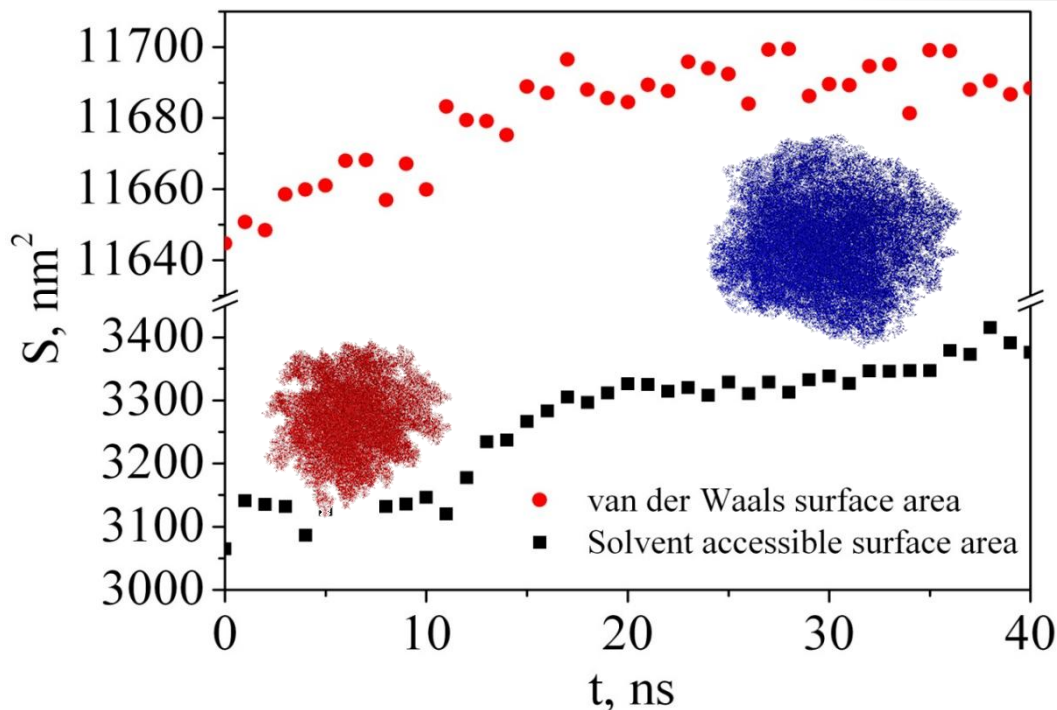


0 ns

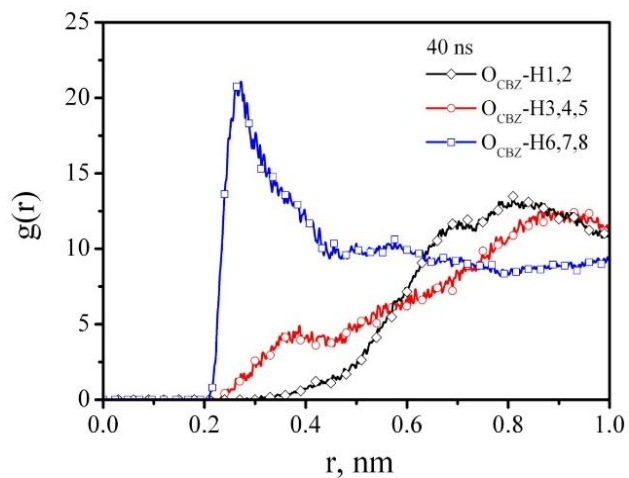
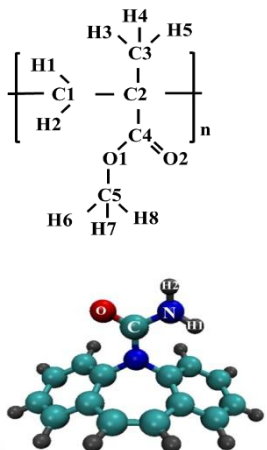
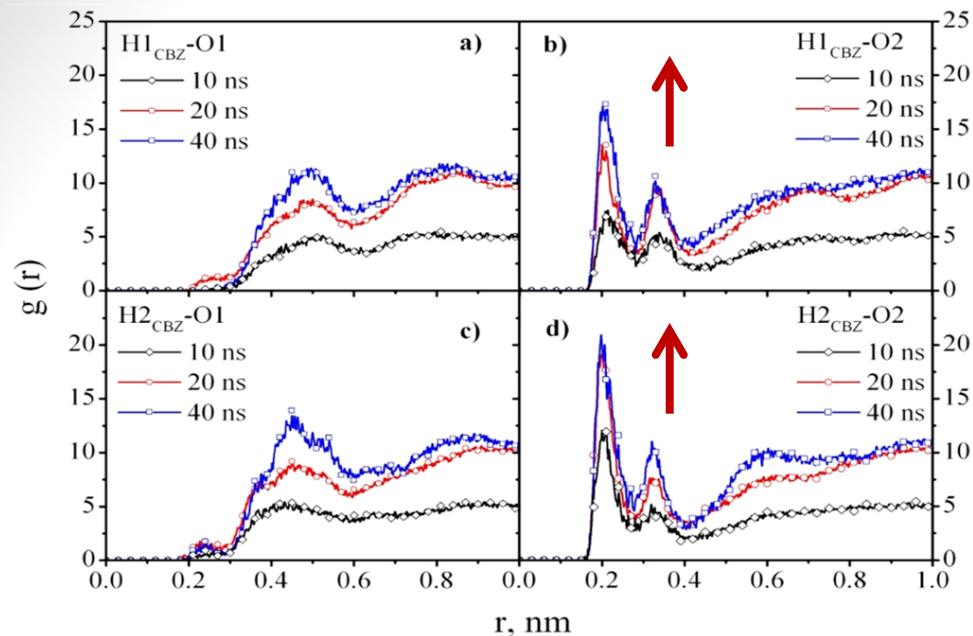
(T=333K, P=20 МПа)



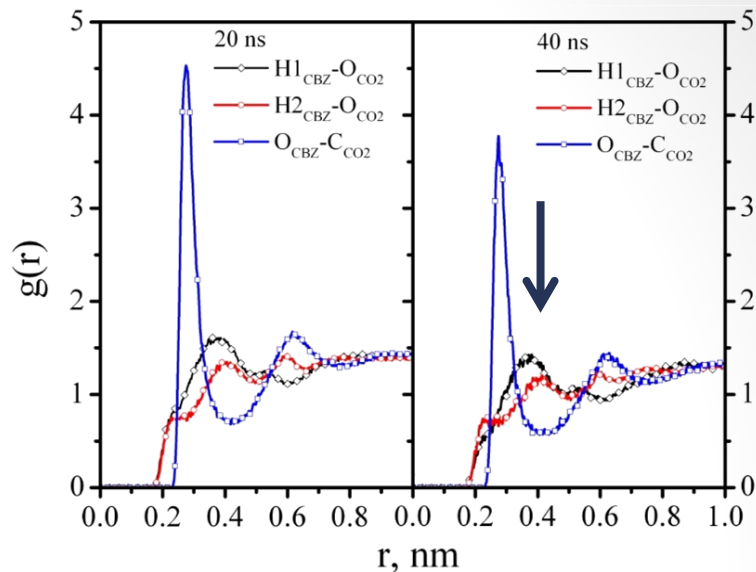
40 ns



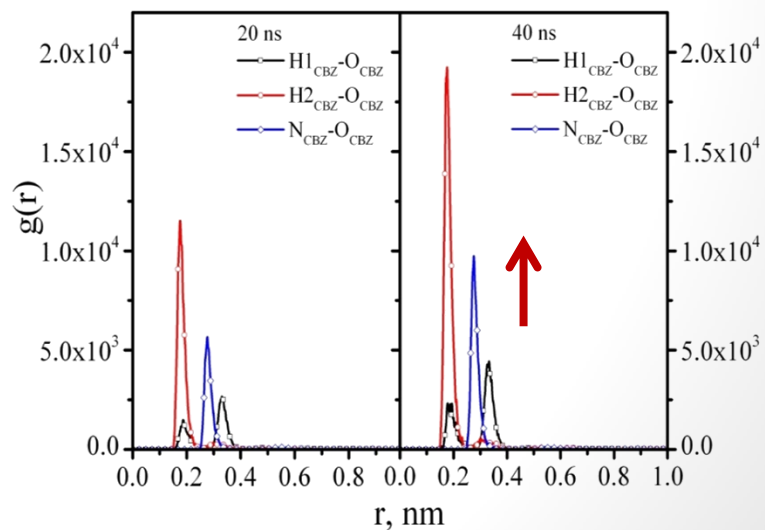
ΦPP КБЗ-PMMA



ΦPP КБЗ-CO₂



ΦPP КБЗ-КБЗ



Thomas Steiner, Gautam R. Desiraju Distinction between the weak hydrogen bond and the van der Waals interaction, Chem. Commun., 1998, 891-892]

Основные результаты:

- 1) Изучен процесс набухания полиметилметакрилата в среде сверхкритического диоксида углерода. Исследована зависимость степени набухания полимера от термодинамических параметров состояния и размера полимерного клубка. Продемонстрирована возможность использования силового поля OPLSAA для создания модели полимера с характеристиками близкими к наблюдаемым в эксперименте (плотность, температура стеклования, коэффициент теплового расширения). Показано, что экспериментальные данные по максимальной степени набухания ПММА лучше воспроизводятся при моделировании полимерного образца большей молекулярной массы (1080 кДа).
- 2) Проведено моделирование процесса импрегнации мекенамовой кислоты и карбамазепина в полимерную матрицу ПММА в ск-СО₂ при 333 К и 20 и 40 МПа. Получено распределение молекул биологически активного соединения (БАС) внутри полимерного клубка, рассчитан конечный выход, получена информация об основных типах взаимодействий в тройных системах (ЭДА взаимодействия между СО₂ и полимером, ВС между БАС и полимером). Показано, что внутри полимера БАС распределено в виде отдельных молекул, а на поверхности в виде небольших ассоциатов. Сравнение атом-атомных функций радиального распределения и коэффициентов диффузии компонентов на различных временных интервалах позволили выделить основные этапы процесса импрегнации БАС в среде СКФ: миграция молекул БАС из объема раствора к поверхности полимера; миграция молекул БАС по поверхности полимера во время процесса пластификации ПММА под действием СО₂; продвижение молекул растворенного вещества вглубь полимерного клубка при наличии достаточного свободного объема.