

Квантово-химический расчет как способ теоретического прогнозирования физико-химического взаимодействия компонентов интраназального геля

Е.В. Ковтун¹, Л.В. Погребняк¹, Э.Ф. Степанова¹,
А.В. Погребняк¹, Д.О. Боков², М.И. Даду Мониб¹

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолГМУ МЗ России, Российская Федерация, 357532, Россия, Пятигорск, пр. Калинина, 11;

²Институт фармации им. А.П. Нелюбина, Первый Московский государственный медицинский университет им И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Российская Федерация, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ковтун Елена Владимировна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «ВолГМУ» Минздрава России. Тел.: +7 (962) 442-52-46. E-mail: elena.f.73@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3437-760X

Степанова Элеонора Федоровна – профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии, доктор фармацевтических наук, профессор, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «ВолГМУ» МЗ России. Тел.: +7 (928) 919-83-35. E-mail: efstepanova@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4082-3330

Погребняк Людмила Владимировна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «ВолГМУ» МЗ России. Тел.: +7 (962) 411-54-82. E-mail: lyupin@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3683-9196

Погребняк Андрей Владимирович – доктор химических наук, профессор кафедры неорганической, физической и коллоидной химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «ВолГМУ» МЗ России. Тел.: +7 (962) 446-13-85. E-mail: pspa2007@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-6430-8018

Боков Дмитрий Олегович – кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры фармацевтического естествознания Института фармации им. А.П. Нелюбина Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Тел.: +7 (925) 358-84-27. E-mail: bokov_d_o@staff.sechenov.ru. ORCID: 0000-0003-2968-2466

Даду Мониб М.И. – аспирант кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «ВолГМУ» МЗ России. Тел.: +7 (928) 845-93-10. E-mail: Moneb-rm@hotmail.com. ORCID: 0000-0002-4229-3716

РЕЗЮМЕ

Введение. Важным направлением фармацевтических исследований является создание новых, а также совершенствование существующих доступных лекарственных форм с использованием в качестве активной субстанции уже известных лекарственных веществ. В настоящее время актуальны вопросы разработки лекарственных средств, активизирующих интегративные свойства и функции мозга и повышающих устойчивость организма к агрессивным воздействиям. Группой лекарственных средств, регулирующих такие состояния, являются ноотропы, а именно – пирацетам и его аналоги. Преимущества назальных лекарственных форм для реализации этого очевидны. Это и высокая биодоступность и возможность системного действия лекарственных веществ. Быстрота развития эффекта, в результате активного всасывания лекарственных веществ, которые подвергаются расщеплению в желудочно-кишечном тракте.

Цель исследования теоретическое обоснование и экспериментальное подтверждение состава интраназальной лекарственной формы (ИНЛФ), содержащей пирацетам в качестве действующего вещества, различные вспомогательные вещества.

Материал и методы. При создании ИНЛФ с ноотропным действием применяли различные методы исследования – технологические, биофармацевтические, а также методы молекулярной механики и квантовой химии.

Результаты. Проведены теоретические и экспериментальные исследования по выбору вспомогательных веществ ИНЛФ.

Заключение. Проведенные исследования доказывают целесообразность разработки технологии лекарственной формы – интраназального геля с пирацетамом, обладающего доказанной ноотропной активностью.

Ключевые слова: интраназальная доставка, пирацетам, гель, хитозан, карбопол, компьютерное молекулярное моделирование

Для цитирования: Ковтун Е.В., Степанова Э.Ф., Погребняк Л.В., Погребняк А.В., Боков Д.О., Даду Мониб М.И. Квантово-химический расчет как способ теоретического прогнозирования физико-химического взаимодействия компонентов интраназального геля. Фармация, 2022; 71 (8): 34–39. <https://doi.org/10/29296/25419218-2022-08-05>

QUANTUM-CHEMICAL CALCULATION AS A METHOD OF THEORETICAL PREDICTION OF THE PHYSICO-CHEMICAL INTERACTION OF INTRANASAL GEL COMPONENTS

E.V. Kovtun¹, L.V. Pogrebnyak¹, E.F. Stepanova¹, A.V. Pogrebnyak¹, D.O. Bokov², Moneb M.Y. Dadou¹

¹Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute-branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kalinin Avenue, 11, Pyatigorsk, 357532, Russian Federation;

²A.P. Nelyubin Institute of Pharmacy, Sechenov First Moscow State Medical University, 8 Trubetskaya St., bldg. 2, Moscow, 119991, Russian Federation

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Elena Vladimirovna Kovtun – PhD in pharmaceutical sciences, associate professor of the Department of Pharmaceutical Technology with a Course in Medical Biotechnology, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of the Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia. Tel.: +7 (962) 442-52-46. E-mail: elena.f.73@mail.ru. *ORCID: 0000-0003-3437-760X*

Stepanova Eleonora Fedorovna – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Professor of the Department of Pharmaceutical Technology with the Course of Medical Biotechnology, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of the VolgGMU of the Ministry of Health of Russia. Tel.: +7 (928) 919-83-35. E-mail: efstepanova@yandex.ru. *ORCID: 0000-0002-4082-3330*

Pogrebnyak Lyudmila Vladimirovna – PhD in pharmaceutical sciences, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Technology with a Course in Medical Biotechnology, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "VolgGMU" of the Ministry of Health of Russia. Tel.: +7 (962) 411-54-82. E-mail: lyupin@yandex.ru. *ORCID: 0000-0002-3683-9196*

Pogrebnyak Andrey Vladimirovich – Doctor of Chemistry, Professor of the Department of Inorganic, Physical and Colloidal Chemistry, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "VolgGMU" of the Ministry of Health of Russia. Tel.: +7 (962) 446-13-85. E-mail: pspa2007@yandex.ru. *ORCID: 0000-0002-6430-8018*

Bokov Dmitry Olegovich – PhD in pharmaceutical sciences, associate professor, associate professor of the Pharmaceutical Natural Sciences Department at Institute of Pharmacy named after A.P. Nelyubin, Sechenov University; researcher of laboratory of chemistry of food products at the Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology". Tel.: +7 (925) 358-84-27. E-mail: bokov_d_o@staff.sechenov.ru. *ORCID: 0000-0003-2968-2466*

Moneb M.Y. Dadou – postgraduate of the Department of Pharmaceutical Technology with a Course in Medical Biotechnology, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "VolgGMU" of the Ministry of Health of Russia. Tel.: +7 (928) 845-93-10. E-mail: Moneb-rm@hotmail.com. *ORCID: 0000-0002-4229-3716*

SUMMARY

Introduction. An important area of pharmaceutical research is the creation of new, as well as the improvement of existing available dosage forms, using already known medicinal substances as active substances. Currently, the issues of developing drugs that activate the integrative properties and functions of the brain, as well as increase the body's resistance to aggressive influences, are relevant. A group of drugs that regulate such conditions are nootropics, namely piracetam and its analogues. The advantages of nasal dosage forms for realizing this are obvious. This is both high bioavailability and the possibility of systemic action of medicinal substances. The speed of development of the effect, as a result of the active absorption of medicinal substances that are cleaved in the gastrointestinal tract.

Objectives: selection and theoretical justification of an intranasal dosage form containing piracetam as an active ingredient and several different excipients.

Material and methods. When creating an intranasal dosage form with a nootropic effect, various research methods were used: technological, biopharmaceutical. And also, methods of molecular mechanics and quantum chemistry.

Results. Theoretical and experimental studies on the choice of excipients for intranasal dosage form have been carried out.

Conclusion. The conducted studies prove the feasibility of developing a dosage form technology – an intranasal gel with piracetam, which has nootropic activity.

Key words: intranasal delivery, piracetam, gel, chitosan, carbopol, computer molecular modeling.

For reference: Kovtun E.V., Stepanova E.F., Pogrebnyak L.V., Pogrebnyak A.V., Bokov D.O., Moneb M.Y. Dadou. Quantum-chemical calculation as a method of theoretical prediction of the physico-chemical interaction of intranasal gel components. Farmatsiya, 2022; 71 (8): 34–39. <https://doi.org/10/29296/25419218-2022-08-05>

Введение

Важным направлением фармацевтических исследований является создание новых, а также совершенствование существующих доступных лекарственных форм с использованием в качестве активной субстанции уже известных лекарственных веществ. В настоящее время актуальны

вопросы разработки лекарственных средств, активизирующих интегративные свойства и функции мозга, а также повышающих устойчивость организма к агрессивным воздействиям. Применение интраназальной лекарственной формы (ИНЛФ) – достаточно известный путь введения лекарственных веществ в организм. Слизистую

оболочку полости носа можно использовать в качестве неинвазивного пути для системного введения лекарственных препаратов. Такими лекарственными средствами являются ноотропы, а именно – пираретам и его аналоги [1–3].

Актуальным вопросом остается правильный выбор вспомогательных веществ, а именно гелеобразователей. С учетом того, что базовыми компонентами гелей являются именно различные полимеры, поиски оптимального метода оценки их гидрофильности являются важной и актуальной научной и практической задачей.

Материал и методы

В качестве объекта исследования использованы пираретам (ФС 42-0269-07), хитозан водорастворимый (ТУ 9289-067-00472124-03), желатин пищевой (ГОСТ 23058-78), карбопол (ТУ 2219-005-290593342-97).

Использовались технологические, биофармацевтические, физические, физико-химические методы исследования [4–6]. Для рациональной разработки лекарственных форм предложен ряд новых числовых детерминант, описывающих молекулы действующих и вспомогательных веществ:

- удельная энергия гидратации, представляющая собой отношение теплоты гидратации к площади молекулы в приближении COSMO $\Delta H_{\text{hydr}}/S$;
- индекс химического сродства η ;
- химический потенциал μ ;
- глобальная электрофильность ω_g .

Сопоставление данных детерминант, в т.ч. методами многомерной статистики, делает возможным теоретический подбор или обоснование оптимального состава любой лекарственной формы на водной основе. Оценка теплоты гидратации компонентов служит важнейшим инструментом описания их поведения в комбинированных неоднородных средах – на границе эпидермиса, поверхности оболочек ротовой полости, пищевода, желудка и кишечника.

Цифровой портрет всех компонентов лекарственной формы формировался с использованием методов молекулярной механики и квантовой химии. Рассчитано геометрическое и электронное строение 6 молекул (или фрагментов полимерных веществ) в гидратной форме и в вакууме. Теоретическое описание точного геометрического и электронного строения 12 веществ, статистические расчеты, построение рабочих таблиц осуществлялось следующими программными продуктами: пакет квантово-химических

программ MOPAC2016 (академическая лицензия №13470935a71281425 от 24.03.2021); среды для молекулярного моделирования Hyperchem 8.09 (академическая лицензия HC80SA-4-1BBF6 от 18.05.2011); Statistica Basic 10 for Windows (академическая лицензия 139-833-922 от 24.03.2017). Способ полуэмпирического квантово-химического расчета – PM7 и континуальная модель гидратации COSMO [7].

Качественная оценка взаимного влияния компонентов гелей осуществлена с использованием рассчитанных физико-химических дескрипторов:

- теплота образования (ккал/моль) – ΔH_f ; рассчитывалась для всех молекул с конечной целью определения теплоты гидратации;
- теплота гидратации (ккал/моль) – ΔH_{hydr} ; рассчитывалась как разность теплоты образования соответствующей молекулы в свободном состоянии (в вакууме) и теплоты образования в гидратированном состоянии;
- удельная (по площади) теплота гидратации – $\Delta H_{\text{hydr}}/S$ ((ккал/моль)/ Å^2). Рассчитывалась как отношение теплоты гидратации [8] к площади молекулы (в модели PM7-COSMO [7]). Позволяет сравнивать между собой степень гидрофильности/липофильности различных по размерам молекул. Другими словами, при расчетах произвольных димера и тетрамера у последнего абсолютная теплота гидратации будет больше т.к. она зависит от площади молекулы. Введение дескриптора «удельная (по площади) теплота гидратации» позволяет масштабировать теплоту гидратации и сравнивать между собой молекулы любых размеров;
- дипольный момент – D. Используется для оценки степени полярности молекулы. Дополнительный дескриптор выбора если другие близки по значениям.
- потенциал ионизации – I_p (эВ). Энергия необходимая для удаления внешнего электрона. Требуется для расчета химической устойчивости, химического потенциала и глобальной электрофильности.
- энергии граничных молекулярных орбиталей – верхней занятой (HOMO, эВ) и нижней вакантной (LUMO, эВ), требуются для расчета химической устойчивости, химического потенциала и глобальной электрофильности.
- химическая устойчивость – (η , эВ). Разница между энергиями нижней вакантной и высшей занятой молекулярных орбиталей. Индекс реакционной способности.

- химический потенциал – (μ , эВ). Полусумма энергий НОМО и LUMO. Индекс реакционной способности.
- глобальная электрофильность – ($\omega_g = \mu^2/2\eta$, эВ). Аналог индекса электрофильности функциональных групп применимый к любой молекуле в целом [9].
- площадь S_{mol} (Å^2) (характеризует размеры молекулярных моделей).

В качестве подтверждающего эксперимента проведены биофармацевтические испытания *in vitro*. Был использован метод диффузии в желатиновый гель. Для реализации метода готовили 100 мл 1% раствора желатина на стандартном растворителе (вода очищенная) с добавлением индикатора – 3% раствор железа хлорида (III) в количестве 1 мл. Горячий раствор разливали в чашки Петри и охлаждали. В сформированном геле через 24 ч полым металлическим цилиндром диаметром 8 мм вырезали лунки. К 0,2 г испытуемого образца лекарственной формы добавляли 3 мл 95% этилового спирта, прибавляли 1 мл щелочного раствора гидроксиламина и ставили на водяную баню на 5 мин. Затем добавляли 2 мл кислоты хлористоводородной. Подготовленные таким образом испытуемые образцы вносили в образовавшиеся лунки. Степень высвобождения действующего компонента из лекарственной формы оценивали по диаметру окрашенной в красное окрашивание зоны через 24 ч. В качестве растворов сравнения использовали растворы-плацебо [6, 7]. Кроме того, были проведены технологические исследования, подтверждающие теоретический поиск и биофармацевтический анализ. Осмотические свойства экспериментальных образцов назального геля изучали с помощью метода диализа через полупроницаемую мембрану. К нижнему отверстию внутреннего цилиндра диализной камеры прикрепляли полупроницаемую мембрану. Навеску исследуемого образца назального геля номинальной массой 1 г равномерным слоем наносили на поверхность полупроницаемой мембраны. Внутренний цилиндр вместе с образцом помещали в диализную

камеру, в которую заранее наливали определенное количество воды очищенной. Измерение массы внутренних цилиндров проводили через 1, 2, 4, 6, 8, 12 и 24 ч до установления постоянной массы, взвешивая на электронных весах с точностью до 0,01 г, предварительно убрав воду с наружной стороны камеры. Испытание проводили при температуре $37,0 \pm 1,0^\circ\text{C}$, используя термостат. Периодически объем воды очищенной в диализной камере доводили до исходного уровня. По разности массы между двумя взвешиваниями определяли количество поглощенной жидкости и выражали в процентах к первоначальной массе основы.

Термостабильность изучали используя различный температурный диапазон. При нагревании 10,0 г геля в хорошо закрытой пробирке в термостате при $37 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение суток (24 ч) не должно быть расслоений (отсутствие коагуляции, уплотнения, помутнения, разжижения). При замораживании навески геля в пробирке до -20°C и последующем постепенном оттаивании при комнатной температуре не должно быть расслоений.

Определение водородного показателя. Готовили 10% водный раствор исследуемых лекарственных форм, водородный показатель измеряли потенциометрически. За окончательный результат испытания принимали среднее арифметическое двух параллельных определений, допустимое расхождение между которыми не превышало 0,1 единицы рН.

Таблица 1

Молекулярные дескрипторы (пояснения в тексте)

Table 1

Molecular descriptors (explanations in the text)

Вещество	$\Delta H_{hydr}/S$	НОМО	LUMO	η	μ	ω_g	S_{mol}
Альгиновая к-та (вак.)	–	-9,965	0,003	9,968	4,984	1,246	920,54
Альгиновая к-та (гидр.)	-0,094	-10,241	-0,027	10,214	5,107	1,277	937,89
Глицерин (вак.)	–	-10,640	2,153	12,793	6,3965	1,599	125,85
Глицерин (гидр.)	-0,094	-10,968	2,247	13,215	6,6075	1,652	126,21
Карбопол (вак.)	-	-11,021	0,632	11,653	5,8265	1,457	538,87
Карбопол (гидр.)	-0,094	-11,340	0,447	11,787	5,8935	1,473	542,71
Метилцеллюлоза (вак.)	–	-8,909	1,533	10,442	5,221	1,305	902,31
Метилцеллюлоза (гидр.)	-0,051	-9,031	1,392	10,423	5,2115	1,303	910,12
Пирацетам (вак.)	–	-9,580	0,738	10,318	5,159	1,289	170,42
Пирацетам (гидр.)	-0,092	-9,762	0,594	10,356	5,178	1,294	171,29
Хитозан (вак.)	–	-9,399	0,536	9,935	4,9675	1,242	936,28
Хитозан (гидр.)	-0,077	-9,714	0,535	10,249	5,1245	1,281	941,09

Таблица 2
Величине удельной (по площади) теплоты гидратации – $\Delta H_{hydr}/S$

Вещество	$\Delta H_{hydr}/S$	HOMO	LUMO	η	μ	ω_g	S_{mol}
Альгиновая к-та (гидр.)	-0,094	-10,241	-0,027	10,214	5,107	1,277	937,89
Глицерин (гидр.)	-0,094	-10,968	2,247	13,215	6,6075	1,652	126,21
Карбопол (гидр.)	-0,094	-11,340	0,447	11,787	5,8935	1,473	542,71
Пирацетам (гидр.)	-0,092	-9,762	0,594	10,356	5,178	1,294	171,29
Хитозан (гидр.)	-0,077	-9,714	0,535	10,249	5,1245	1,281	941,09
Метилцеллюлоза (гидр.)	-0,051	-9,031	1,392	10,423	5,2115	1,303	910,12

Table 2
The value of the specific (by area) heat of hydration – $\Delta H_{hydr}/S$

Таблица 3
Величина индекса глобальной электрофильности

Вещество	$\Delta H_{hydr}/S$	HOMO	LUMO	η	μ	ω_g	S_{mol}
Альгиновая к-та (гидр.)	-0,094	-10,241	-0,027	10,214	5,107	1,277	937,89
Хитозан (гидр.)	-0,077	-9,714	0,535	10,249	5,1245	1,281	941,09
Пирацетам (гидр.)	-0,092	-9,762	0,594	10,356	5,178	1,294	171,29
Метилцеллюлоза (гидр.)	-0,051	-9,031	1,392	10,423	5,2115	1,303	910,12
Карбопол (гидр.)	-0,094	-11,340	0,447	11,787	5,8935	1,473	542,71
Глицерин (гидр.)	-0,094	-10,968	2,247	13,215	6,6075	1,652	126,21

Table 3
The value of the global electrophilicity index

Результаты и обсуждение

Рассчитаны прецизионные физико-химические дескрипторы, характеризующие сродство всех компонентов лекарственных форм друг к другу: теплоты гидратации, потенциал ионизации, удельная гидратируемость, теплота образования, дипольный момент, энергия высшей занятой молекулярной орбитали, энергия нижней вакантной молекулярной орбитали, индексы ре-

акционной способности и стабильности: химическая жесткость и химический потенциал. Наиболее важные детерминанты взаимодействия представлены в табл. 1, где: $\Delta H_{hydr}/S$ – удельная (по площади) теплота гидратации (ккал/моль), HOMO – энергия высшей занятой молекулярной орбитали (эВ), LUMO – энергия нижней вакантной молекулярной орбитали (эВ).

Анализ данных расчетов определил следующие оптимальные сочетания компонентов, по величине удельной (по площади) теплоты гидратации – $\Delta H_{hydr}/S$ и по величине индекса глобальной электрофильности (табл. 2, 3).

Анализ данных расчета показывает, что для оптимального удерживания пирацетама в лекарственных формах хорошо подходят карбопол, глицерин и альгинат, однако альгинат не под-

ходит из-за больших расхождений среди других численных детерминант.

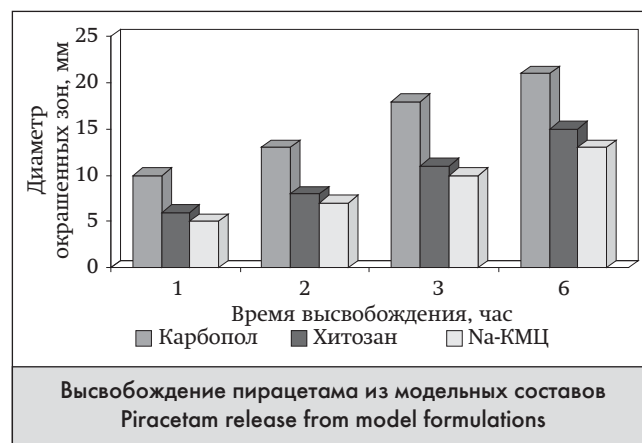
Проведенные исследования технологических характеристик подтвердили теоретические исследования (табл. 4).

По результатам биофармацевтических исследований установлено, что наиболее полное и быстрое высвобождение пирацетама происходит из карбопола (см. рисунок).

Таблица 4
Испытание устойчивости модельных составов

Table 4
Stability test of model formulations

Основа (гелеобразователь)	Термостабильность		Коллоидная стабильность
	выдерживание в термостате	замораживание	
Na-КМЦ	–	–	+
Хитозан	+	+	+
Карбопол	+	+	+
Na-альгинат	+	–	–



Заключение

Таким образом, в результате проведенных теоретических исследований и их экспериментального подтверждения установлено, что оптимальным гелеобразователем для назальной лекарственной формы с парацетамом, является карбопол. Экспериментальные характеристики показали высокую эффективность предлагаемого нового дескриптора – теплоты удельной гидратации, а также глобальной электрофильности для прогнозирования оптимального состава лекарственных форм.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Литература

1. Бариев Э.А., Бардаков А.И., Ляпунов Н.А., Краснюк И.И. Обоснование выбора неинъекционного пути введения налоксона. Вестник ВГУ, Серия: Химия. Биология. Фармация. 2017; 1: 133–7.
2. Бариев Э.А., Ляпунов Н.А., Бардаков А.И. Обоснование перспективности разработки интраназальной лекарственной формы налоксона для лечения передозировки опиоидами. Электронный научно-образовательный вестник здоровье и образование в XXI. 2017; 19 (3): 9–10.
3. Intranasal drug administration – an attractive delivery route for some drugs. Degenhard Marx, Gerallt Williams and Matthias Birkhoff. 2015. DOI:10.5772/59468
4. Демина Н.Б. Биофармация – путь к созданию инновационных лекарственных средств. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2013; 1 (2): 8–13.
5. Ляпунов А.Н., Безуглая Е.П., Ляпунов Н.А. Исследование высвобождения мелоксикама из мягких лекарственных средств в опытах *in vitro* методом диализа через полупроницаемую мембрану. Фармаком. 2016; 2: 33–42.
6. Степанова Э.Ф., Ковтун Е.В., Погребняк Л.В., Саморядова А.Б., Погребняк А.В., Токаев В.В., Морозова Е.В. Выбор и биофармацевтическое исследование вспомогательных композиций для некоторых интраназальных и трансдермальных лекарственных форм. Медицинский вестник Башкортостана. 2022; 17, 2 (98): 40–6.
7. J.J.P. Stewart, "Optimization of parameters for semiempirical methods. VI: More modifications to the NDDO approxima-

tions and re-optimization of parameters". J. Molec. Modeling. 2013; 19: 1–32. DOI: 10.1007/s00894-012-1667

8. Klamt A., Schüürmann G. COSMO: a new approach to dielectric screening in solvents with explicit expressions for the screening energy and its gradient, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1993; 2: 799–805. DOI: 10.1039 / P29930000799.

9. Parr R.G., Szentpaly L.V., Liu S. Electrophilicity Index. J. Am. Chem. Soc. 1999; 121: 1922–4. DOI: 10.1021/ja983494x.

References

1. Bariev E.A., Bardakov A.I., Lyapunov N.A., Krasnyuk I.I. Justification of the choice of non-injection route of administration of naloxone. Bulletin of VSU, Series: Chemistry. Biology. Pharmacy. 2017; 1: 133–7 (in Russian)
2. Bariev E.A., Lyapunov N.A., Bardakov A.I. Substantiation of the prospects for the development of an intranasal dosage form of naloxone for the treatment of opioid overdose. Electronic scientific and educational bulletin health and education in XXI. 2017; 19 (3): 9–10 (in Russian)
3. Intranasal drug administration – an attractive delivery route for some drugs. Degenhard Marx, Gerallt Williams and Matthias Birkhoff. 2015. DOI:10.5772/59468
4. Demina N.B. Biopharmacy is the path to the creation of innovative medicines. Development and registration of medicines. 2013; 1 (2): 8–13 (in Russian)
5. Lyapunov A.N., Bezuglaya E.P. Lyapunov N.A. Study of the release of meloxicam from soft drugs in *in vitro* experiments by dialysis through a semipermeable membrane. Farmakom. 2016; 2: 33–42 (in Russian)
6. Stepanova E.F., Kovtun E.V., Pogrebnyak L.V., Samoryadova A.B., Pogrebnyak A.V., Tokaev V.V., Morozova E.V. Selection and biopharmaceutical study of auxiliary compositions for some intranasal and transdermal dosage forms. Medical Bulletin of Bashkortostan. 2022; 17, 2 (98): 40–6 (in Russian)
7. J.J.P. Stewart, "Optimization of parameters for semiempirical methods. VI: More modifications to the NDDO approximations and re-optimization of parameters". J. Molec. Modeling. 2013; 19: 1–32. DOI: 10.1007/s00894-012-1667
8. Klamt A., Schüürmann G. COSMO: a new approach to dielectric screening in solvents with explicit expressions for the screening energy and its gradient, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1993; 2: 799–805. DOI: 10.1039 / P29930000799.
9. Parr R.G., Szentpaly L.V., Liu S. Electrophilicity Index. J. Am. Chem. Soc. 1999; 121: 1922–4. DOI: 10.1021/ja983494x.

Поступила 8 ноября 2022 г.

Received 8 November 2022

Принята к публикации 30 ноября 2022 г.

Accepted 30 November 2022