



Vysoká škola báňská - Technická univerzita Ostrava

Univerzitní studijní programy

Molekulární modelování biodegradabilních polymerů

*Molecular modeling of biodegradable polymers*

Student: Bc. Taťána Fenclová

Vedoucí diplomové práce: doc. Ing. Jonáš Tokarský, Ph.D.

Ostrava 2016

## Zadání diplomové práce

Student: **Bc. Tat'ána Fenclová**

Studijní program: N3942 Nanotechnologie

Studijní obor: 3942T001 Nanotechnologie

Téma: **Molekulární modelování biodegradabilních polymerů**  
**Molecular modeling of biodegradable polymers**

Jazyk vypracování: čeština

### Zásady pro vypracování:

Molekulární modelování pomocí silových polí představuje užitečnou metodu pro studium a predikci vlastností nanomateriálů. Schopnost reprodukce makroskopických veličin reálných látek (hustota, teplota skelného přechodu, mísitelnost, apod.) modelem závisí jednak na parametrech použitých při výpočtech energií a jednak na vlastnostech modelové struktury samotné. Předmětem diplomové práce bude jednak studium vlivu parametrů a vlastností na reprodukci vybraných experimentálních veličin, jednak se bude práce zabývat možnostmi aplikace metody molekulárního modelování pomocí silových polí při designu biodegradabilních polymerních nosičů léčiv. Výsledky modelování budou průběžně konfrontovány s dostupnými experimentálními daty.

### Postup práce:

1. Literární rešerše na dané téma a přečtení doporučené literatury.
2. Seznámení s modelovacím prostředím Materials Studio, spuštění výpočtů v prostředí superpočítače.
3. Příprava iniciálních modelů struktur, stavba řetězců, příprava amorfní fáze.
4. Analýza vybraných veličin, sumarizace výsledků.
5. Konfrontace s dostupnými experimentálními daty.
6. Implementace pozorovaných zjištění při designu nanomateriálů se zlepšenými vlastnostmi.

### Seznam doporučené odborné literatury:

- A. Hinchcliffe: Molecular Modeling for Beginners. Second Edition. John Wiley & Sons Ltd, United Kingdom (2008). ISBN 978-0-470-51313-2.
- P. Comba, T.W. Hambley: Molecular Modeling of Inorganic Compounds, Second, Completely Revised and Enlarged Edition. Wiley-VCH: Weinheim (1995). ISBN 3-527-29076-1.
- B. Ghanbarzadeh, H. Almasi: Biodegradable Polymers. In: Biodegradation - Life of Science. Eds: R. Chamy, F. Rosenkranz. Intechopen (2013). ISBN 978-953-51-1154-2.

Odborné články vztahující se ke zpracovávané problematice.

Formální náležitosti a rozsah diplomové práce stanoví pokyny pro vypracování zveřejněné na webových stránkách fakulty.


Vedoucí diplomové práce: **doc. Ing. Jonáš Tokarský, Ph.D.**

Konzultant diplomové práce: Ing. Dominik Hlaváč

Datum zadání: 20.10.2015

Datum odevzdání: 22.08.2016

  
\_\_\_\_\_  
prof. Ing. Jaromír Pištora, CSc.  
vedoucí katedry

  
\_\_\_\_\_  
prof. Ing. Petr Noskovič, CSc.  
prorektor pro studium



### **Místopřísežné prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem celou diplomovou práci vypracovala samostatně pod vedením vedoucího diplomové práce a uvedla jsem všechny použité podklady a literaturu.

V Ostravě 22. 08. 2016



Bc. Taťána Fenclová

## ***Prohlášení***

- *Byl jsem seznámen s tím, že na moji diplomovou práci se plně vztahuje zákon č. 121/2000 Sb. - autorský zákon, zejména § 35 - užití díla v rámci občanských a náboženských obřadů, v rámci školních představení a užití díla školního a § 60 - školní dílo.*
- *Beru na vědomí, že Vysoká škola báňská - Technická univerzita Ostrava (dále jen VŠB-TUO) má právo nevýdělečně ke své vnitřní potřebě diplomovou práci užít (§ 35 odst. 3).*
- *Souhlasím s tím, že diplomová práce bude v elektronické podobě uložena v Ústřední knihovně VŠB-TUO k nahlédnutí a jeden výtisk bude uložen u vedoucího diplomové práce. Souhlasím s tím, že údaje o diplomové práci budou zveřejněny v informačním systému VŠBTUO.*
- *Bylo sjednáno, že s VŠB-TUO, v případě zájmu z její strany, uzavřu licenční smlouvu s oprávněním užít dílo v rozsahu § 12 odst. 4 autorského zákona.*
- *Bylo sjednáno, že užít své dílo - diplomovou práci - nebo poskytnout licenci k jejímu využití mohu jen se souhlasem VŠB-TUO, která je oprávněna v takovém případě ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které byly VŠB-TUO na vytvoření díla vynaloženy (až do jejich skutečné výše).*
- *Beru na vědomí, že odevzdáním své práce souhlasím se zveřejněním své práce podle zákona*

*č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, bez ohledu na výsledek její obhajoby.*

V Ostravě 22. 08. 2016



Bc. Taťána Fenclová

Adresa trvalého pobytu: Příkopní 14, 715 00, Ostrava, Česká republika

## **Poděkování**

Chtěla bych poděkovat vedoucímu diplomové práce doc. Ing. Jonáši Tokarskému Ph.D. za odborné rady a připomínky, vstřícnost a trpělivost. Také svému konzultantovi Ing. Dominiku Hlaváčovi za ochotu, rady a trpělivost. Dále děkuji rodině a přátelům za podporu při studiu. Tato diplomová práce vznikala v rámci projektů Centrum Excelence IT4Innovations (CZ.1.05/1.1.00/02.0070) a NPU II - IT4Innovations (LQ1602).

## **Anotace**

V této práci bylo molekulární modelování využito pro výpočet mísitelnosti biodegradabilních polymerů s léčivy. Byly srovnány dvě metody výpočtu mísitelnosti, metoda založená na Floryho – Hugginsově teorii a metoda vycházející z hustoty kohezní energie. Modely byly podrobeny geometrické optimalizaci, molekulární dynamice, výpočtům Floryho – Hugginsova parametru a výpočtům kohezní energie. Výpočty probíhaly v silových polích COMPASS, PCFF, Dreiding s různými délkami polymerních řetězců a různým množstvím léčiva.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** biodegradabilní polymery, molekulární modelování, mísitelnost, Floryho – Hugginsova teorie, kohezní energie, nosiče léčiv

**CITACE:** FENCLOVÁ, Taťána. *Molekulární modelování biodegradabilních polymerů*. Ostrava, 2016. 74 s. Vysoká škola báňská – Technická univerzita Ostrava. Vedoucí diplomové práce doc. Ing. Jonáš Tokarský, Ph.D.

## **Annotation**

In present thesis, molecular modeling was used to calculate the miscibility of biodegradable polymers with drugs. Two methods for the calculation of miscibility were compared: method based on the Flory - Huggins theory and method based on cohesive energy density. The models were subjected to geometry optimization, molecular dynamics, calculations of Flory - Huggins parameter and cohesive energy calculations. Calculations were carried out in a forcefields COMPASS, PCFF, Dreiding with different lengths of polymer chains, and varying amount of drug molecules.

**KEYWORDS:** biodegradable polymers, molecular modeling, miscibility, Flory – Huggins theory, cohesive energy, drug carriers

**CITATION:** FENCLOVÁ, Taťána. *Molecular modeling of biodegradable polymers*. Ostrava, 2016. 74 p. Vysoká škola báňská – Technical university of Ostrava. Master's thesis supervisor Assoc.-Prof. Ing. Jonáš Tokarský, Ph.D.

## Obsah

1	Úvod .....	10
2	Biodegradabilní polymery .....	11
2.1	Degradace polymeru.....	12
2.2	Využití biodegradabilních polymerů .....	13
2.3	Vlastnosti polymerních nosičů .....	13
2.4	Členění a využití polymerů v lékařství.....	13
2.5	Použité polymery .....	14
2.5.1	Poly(ethylen glykol) .....	14
2.5.2	Poly(ε-kaprolakton) .....	15
2.5.3	Kyselina polymléčná.....	15
2.5.4	Kyselina polyglykolová .....	16
2.5.5	Polyhydroxybutyrát .....	17
2.5.6	Celulóza .....	17
2.5.7	Chitosan .....	18
2.6	Léčiva využívaná pro polymerní nosiče .....	18
	Terapeutické látky vhodné pro biodegradabilní.....	18
2.6.1	Nystatin .....	18
2.6.2	Erlotinib .....	19
2.6.3	Ciclopirox.....	20
2.6.4	Imidazol .....	20
2.6.5	Chlorhexidin.....	21
2.6.6	Metronidazol .....	21
2.7	Molekulární modelování.....	22
2.7.1	Silové pole a potenciálová funkce .....	23
2.7.2	Minimalizace energie.....	25



2.7.3	Molekulární dynamika .....	26
2.7.4	Statistické soubory.....	27
2.7.5	Kontrola teploty.....	28
2.7.6	Kontrola tlaku.....	29
2.7.7	Druhy silových polí .....	29
2.7.8	Výpočet náboje.....	30
2.8	Mísitelnost .....	30
2.9	DPD simulace .....	34
3	Praktická část .....	35
3.1	Výpočet mísitelnosti pomocí modulu Blends .....	35
3.1.1	Příprava modelů.....	35
3.1.2	Výpočty mísitelnosti polymerů a léčiv pomocí modulu Blends .....	41
3.1.3	Porovnání výsledků mísitelnosti použitých polymerů a léčiv.....	41
3.1.4	Výpočet mísitelnosti fragmentů s vodou .....	46
3.1.5	Porovnání výsledků mísitelnosti polymerů a léčiv s vodou.....	47
3.2	Výpočet mísitelnosti pomocí hodnot hustoty kohezní energie .....	50
3.2.1	Výběr reprezentativního řetězce.....	51
3.2.2	Výpočet mísitelnosti .....	53
3.3	Porovnání výsledků s experimentem.....	54
4	Závěr.....	58
5	Reference .....	59
6	Přílohy .....	70

## Seznam použitých značek a symbolů

CHIT – chitosan

CEL – celulóza

IMI – imidazol

MET– metronidazol

PEG – polyethylen glykol

PGA – kyselina polyglykolová

PLLA – levotočivá kyselina polymléčná

PCL – poly- $\epsilon$ -kaprolakton

PDLA – pravotočivá kyselina polymléčná

PHB\_R – pravotočivý polyhydroxybutyrát

PHB\_L – levotočivý polyhydroxybutyrát

PLGA – kopolymer kyseliny D,L mléčné a kyseliny glykolové

MS – Materials Studio

GO – geometrická optimalizace

CH - chlorhexidin

CH\_X – fragment chlorhexidinu, kde X značí pořadí fragmentu (1-3)

NYS – nystatin

NYS\_X – fragment nystatinu, kde X značí pořadí fragmentu (1-6)

ERL – erlotinib

ERL\_X – fragment erlotinibu, kde X značí pořadí fragmentu (1-3)

CIC – ciclopirox

CIC\_X – fragment ciclopiroxu, kde X značí pořadí fragmentu (1-2)

DPD – dissipative particle dynamics (disipativní částicová dynamika)

CED – cohesive energy density (hustota kohezní energie)

COMPASS – Condensed-phase Optimized Molecular Potentials for Atomistic Simulation Studies

PCFF – Polymer consistent force field

QEq – metoda vyrovnávání nábojů

N – počet monomerů

M – molární hmotnost

# 1 Úvod

Biodegradabilní polymery jsou stále více využívány v medicíně nejen v podobě implantátů, stentů a šicích materiálů, ale také jako nosiče léčiv pro jejich cílenou dopravu. Využitím nosiče pro transport léčiv je možné ovlivnit dobu cirkulace léčiva v těle, pomocí velikosti polymerního nosiče, rychlost uvolňování léčiva z nosiče, pomocí vlastností polymeru a vzájemné mísitelnosti léčiva s polymerem, místo působení léčiva atd. Biodegradabilní polymery se pro transport léčiv využívají, protože po uvolnění léčiva dochází u polymerního nosiče k degradaci na fragmenty, které je lidské tělo schopno zpracovat v základních biologických cyklech a následně vyloučit z těla ven. Nedochozí tedy ke kumulaci nežádoucích látek v organismu. Pro výběr správné kombinace polymerního nosiče a farmaka je potřeba znát jejich vzájemnou mísitelnost, aby se léčivo uchytilo na polymerním nosiči a abychom dosáhli požadované míry uvolňování léčiva v organismu. Mísitelnost je možné zjistit pomocí experimentů, je však časově i ekonomicky náročné vytvořit nosiče o požadované velikosti a testovat mísitelnost s vybranými léčivy, proto jsou v této práci testovány metody molekulárního modelování, které urychlí a ulehčí výběr vhodného polymeru pro požadované léčivo bez náročných experimentů. V této práci jsou porovnávány dvě metody výpočtu Floryho – Hugginsova parametru, který určuje míru mísitelnosti dvou látek. Výpočty jsou provedeny pomocí modulu Blends a nebo pomocí molekulární dynamiky v Materials Studiu. Jsou zde studována také tři různá silová pole. Výsledky těchto dvou postupů jsou srovnány s experimenty a je popsána vhodnost postupů a silových polí.

## 2 Biodegradabilní polymery

Polymery jsou makromolekulární látky s vysokou molekulovou hmotností složené z příslušných základních stavebních jednotek, nazývaných monomery, které se pravidelně opakují [1]. Biodegradace je schopnost materiálu se rozložit (působením živého organismu) na látky, které mohou být dále metabolizovány nebo eliminovány.

Následuje souhrn definic nalezených v literatuře.

Degradace polymerních materiálů *in vivo* byla popsána jako bioresorpce, bioabsorpce, bioeroze nebo biodeteriorace. Ačkoliv nebyly stanoveny přímé rozdíly mezi 4 těmito termíny, je snaha je rozlišovat [2, 3].

Biodegradace je definována jako konverze materiálu do menších komplexů meziproductů a konečných produktů solubilizace, prosté hydrolýzy nebo aktivity biologicky tvořených jednotek, kterými mohou být enzymy a další produkty metabolismu organismu. Molekuly polymeru mohou, ale nemusí, porušit produkci fragmentů v tomto procesu, integrita materiálu je snížena jako důsledek tohoto procesu [4]. Tvořené fragmenty mohou být odplavovány z místa děje, ovšem ne bezpodmínečně z těla.

Bioresorpce je degradace materiálu na nízkomolekulární částice, které mohou být eliminovány z těla přirozenými cestami [5].

Bioabsorpce znamená vymizení materiálu z počátečního místa aplikace s nebo bez degradace rozptýlených molekul polymeru [6]. Odklizení dispergovaných polymerních molekul může vyžadovat speciální transportní mechanismus, jelikož molekuly polymerů jsou příliš velké pro clearance prostou difúzí [7]. Jestliže jsou dispergované polymerní molekuly metabolizovány nebo exkretovány z těla, proces se stává bioresorpcí.

Bioeroze značí konverzi ve vodě nerozpustných polymerů na ve vodě rozpustné polymery nebo menší molekuly [8]. Eroze týkající se pouze povrchu materiálu se nazývá povrchová (nebo heterogenní) eroze, zatímco eroze zahrnující celý objem se nazývá objemová (nebo homogenní) eroze [9].

Faktory ovlivňující biodegradaci polymerů [10]:

- chemická struktura a složení,
- fyzikálně-chemické faktory (iontová výměna, iontové síly, pH),
- fyzikální faktory (tvar, velikost, vady v řetězci),
- morfologie (amorfní, semikrystalický, krystalický, mikrostrukturovaný, zbytková napětí),
- mechanismus degradace (enzymatická, hydrolyzní, mikrobiální),
- distribuce molekulové hmotnosti,
- podmínky zpracování a proces sterilizace,
- historie žihání a skladování,
- způsob podání a místo působení.

## 2.1 Degradace polymeru

Přírodní i syntetické biodegradabilní polymery jsou degradovány *in vivo* enzymaticky, neenzymaticky, nebo kombinací obou způsobů za vzniku biokompatibilních, netoxických rozkladných produktů, které jsou normální metabolickou cestou eliminovány. Enzymatická degradace nastává při vložení polymerů do biologického prostředí obsahujícího biologické činitele (houby a bakterie), pro které jsou polymery zdrojem živin. Pokud jsou zajištěny optimální podmínky, jako je vlhkost, teplo a přítomnost kyslíku, je degradace rychlá. Neenzymatická (chemická) degradace nastává tehdy, je-li polymer tvořen ve vodě rozpustnými řetězci, které se však po spojení stávají ve vodě nerozpustnými a polymer pouze bobtná. Degradace probíhá štěpením řetězců či rozkladem ve vodě rozpustných částí hlavního řetězce polymeru. Někdy přeměnu nerozpustných systémů na systémy ve vodě rozpustné zapříčiní hydrolyza, ionizace nebo protonizace postranních skupin řetězce polymeru. Hydrolytické štěpení labilních vazeb ve vodě rozpustné části může zapříčinit degradaci polymeru.

Druhým způsobem vysvětlení degradace je úbytek hmoty (vlivem resorpce nebo disoluce materiálu), který je doprovázen redukcí molekulové hmotnosti, změnami ve struktuře a mechanických vlastnostech materiálu [11].

## 2.2 Využití biodegradabilních polymerů

Polyamidy, polyaminokyseliny, polyuretany, polyestery aj. jsou používány k přípravě různých přípravků obsahujících léčivo. Termoplastické alifatické polyestery (kyselina polylactonová (PLA), kyselina polyglykolová (PGA), kopolymer kyseliny D, L mléčné a kyseliny glykolové (PLGA) - jsou velmi žádané pro jejich výbornou biokompatibilitu a biodegradabilitu. V současnosti jsou upřednostňovány syntetické polymery před polymery přírodními pro snadnost úpravy jejich vlastností tak, aby vyhovovaly požadavkům aplikace.

Již během 60. a 70. let minulého století vznikla řada prací o využití těchto polymerů pro přípravu chirurgických nití a vláken, jako například Dexon (100% PGA) a Vicryl (90% PGA – 10% PLA). Tato vlákna měla dobré mechanické vlastnosti, nízkou toxicitu, výbornou biokompatibilitu a předvídatelný mechanismus biodegradace [11].

## 2.3 Vlastnosti polymerních nosičů

Polymery, které jsou biologicky aktivní, musí být biologicky kompatibilní a netoxické, stejně jako jejich degradační produkty.

Polymerní nosiče umožňují prodloužení cirkulace léčiv v organismu navázáním léčiva na molekulu polymeru, která díky své struktuře cirkuluje v organismu déle než samotné léčivo. Polymerními nosiči, které prodlužují cirkulaci léčiv v těle, mohou být látky přírodní i syntetické. Takový nosič však musí splňovat řadu požadavků. Musí být cenově dostupný a snadno připravitelný, rozpustný ve vodě, schopný vázat dané léčivo, musí umožňovat cílený transport a řízené uvolňování léčiva a nesmí mít příliš velkou distribuci molárních hmotností. Dalšími požadavky na nosič jsou jeho biodegradovatelnost (přičemž v těle nesmí docházet k akumulaci metabolitů, které zároveň nesmí být toxické a antigenní), biokompatibilita a neimunogenita [12].

## 2.4 Členění a využití polymerů v lékařství

Polymery můžeme dělit do mnoha skupin. Znamé jsou přírodní a syntetické, které se používají jako materiály pro tělní implantáty, kontaktní čočky, podložky pro kultivaci buněk určených k transplantaci, materiály pro šití a krytí ran a jako pomocné látky v tradičních lékových formách. Dalším využitím jsou polymerní implantáty s nekovalentně vázanou účinnou látkou, která je řízeně uvolňována. Vývojově nejmladší jsou polymerní terapeutika.

Ta se rozdělují podle složení na polymerní konjugáty léčiv, polymerní konjugáty proteinů, polymerní micely s kovalentně vázaným léčivem a polymerní komplexy [13].

Tabulka 1: Polymery využívané pro transport léčiv a jejich rozdělení [10]:

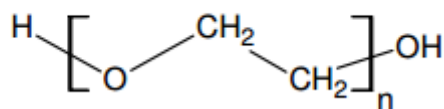
Klasifikace	polymer	
<b>přírodní polymery</b>		
	polymery založené na proteinech	kolagen, albumin, gelatin
	polysacharidy	agaróza, aglinát, karagenan, kyselina hyaluronové, dextan, CHIT, cyklodextriny
<b>syntetické polymery</b>		
biodegradabilní	polyestery	kyselina poly(mléčná) (PLA), kyselina poly(glykolová) (PGA), poly(hydroxybutyrát) (PHB)
	polyanhydridy	kyselina poly(sebaková), kyselina poly(adipová) a různé kopolymery
	polyamidy	poly(imino uhličitany), poly(amino) kyseliny
	jiné	poly(urethany), poly(ortho-estery), poly(di-hydropyrany), polyacetyaly
nebiodegradabilní		
	deriváty CEL	karboxy-methylcelulóza, ethyl celulóza, acetát celulóza
	silikony	poly(di-methyl siloxan), koloidní oxid křemičitý
	akrylové polymery	polymethakryláty, poly(methylmethakrylát)
	jiné	Polyvinylpyrrolidon, ethylvinylacetát, poloxamery, poloxaminy

## 2.5 Použité polymery

### 2.5.1 Poly(ethylen glykol)

Poly(ethylen glykol) (PEG) je znám také jako poly(ethylen oxid). Je hydrofilní, biokompatibilní, má nízkou toxicitu, nízkou imunogenitu a je rozpustný ve vodě. Dále může snížit adsorpci proteinů a zlepšit odolnost proti adhezi bakteriálních a živočišných buněk. Protože je velmi dobře rozpustný ve vodě a v mnoha organických rozpouštědlech, může být snadno vyloučen z těla v tělních tekutinách. PEG s molekulární hmotností  $< 1000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  je bezbarvá tekutina, s rostoucí molekulovou hmotností je PEG je vosková bílá látka. Teplota tání pevné látky je úměrná molekulární hmotnosti a její průměrná hodnota je  $67 \text{ }^\circ\text{C}$  [14–16]. Struktura PEG je zobrazena na Obr. 1.

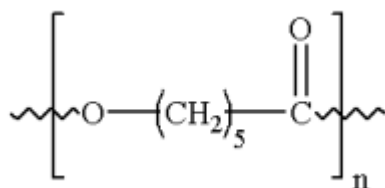




Obrázek 1: Chemická struktura PEG [17].

### 2.5.2 Poly( $\epsilon$ -kaprolakton)

Poly( $\epsilon$ -kaprolakton) (PCL) je semikrystalická látka patřící mezi alifatické polyestery. Bod tání PCL je poměrně nízký a pohybuje se mezi 59 a 64 °C a teplota skelného přechodu je kolem -60 °C. Je považován za materiál kompatibilní s měkkými i tvrdými tkáněmi, proto je využíván v tkáňovém inženýrství. Má podobnou tkáňovou kompatibilitu jako kyselina mléčná (PLA) nebo kyseliny glykolové (PGA), ale rychlost jeho degradace je mnohem nižší. Využití by tedy mohl nalézt při dlouhodobém dodávání léčiva. Je často kombinován s jinými materiály, jako je například biokeramika, pro zvýšení jeho Youngova modulu pružnosti a tím k nastavení jeho míry biodegradace [18, 19]. Struktura PCL je zobrazena na Obr. 2.



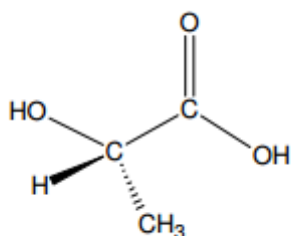
Obrázek 2: Chemická struktura PCL [17].

### 2.5.3 Kyselina polyléčná

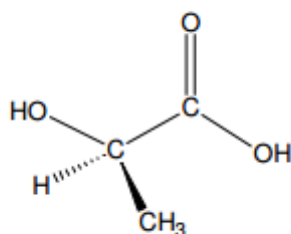
Kyselina polyléčná (PLA) je jedna z nejmenších opticky aktivních molekul, která se může vyskytovat ve formě L stereoizomeru (PLLA) a D stereoizomeru (PDLA). V přírodě je produkována zvířaty, rostlinami a mikroorganismy. PLA je čirý bezbarvý termoplast nerozpustný ve vodě. Biologická odbouratelnost spočívá v hydrolýze a rozpadu esterových řetězců. Rozpustnost polymerů kyseliny mléčné závisí na molární hmotnosti a stupni krystalinity [20].

Přírodní forma PLLA je pro vysokou pravidelnost polymerních řetězců semikrystalický polymer s teplotou skelného přechodu okolo 55 °C a teplotou tání okolo 175 °C. Teplota tání a stupeň krystalinity jsou závislé na molární hmotnosti a čistotě polymeru. Katjomaa et al. [21] studoval vliv molární hmotnosti v rozsahu 0,26 až 2,88 kg/mol na biodegradaci

PLLA. Degradace se snižovala s rostoucí délkou řetězce. Cai et al. [22] studoval u PLLA vliv morfologie a stárnutí polymeru na enzymatickou degradaci a zjistil, že morfologické změny během stárnutí snižují rychlost degradace snížením mobility polymerních řetězců [11]. Struktura PLLA je zobrazena na Obr. 3. a PDLA na Obr. 4.



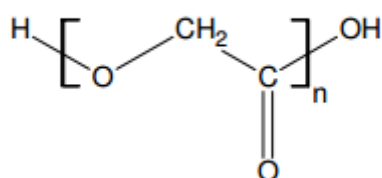
Obrázek 3: Chemická struktura PLLA [11].



Obrázek 4: Chemická struktura PDLA [11].

#### 2.5.4 Kyselina polyglykolová

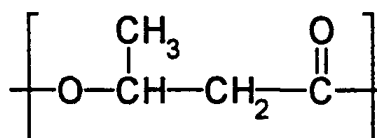
Kyselina polyglykolová (PGA) je krystalická látka s teplotou tání 225 °C a teplotou skelného přechodu kolem 35 °C. V porovnání s jinými biodegradabilními polymery má vysoký podíl krystalické fáze, který se pohybuje v rozmezí 35-75 %. PGA je nerozpustná ve většině organických rozpouštědel, má velmi vysokou pevnost a modul elasticity. Biodegradace probíhá hydrolýzou nestabilních esterových vazeb [11]. Struktura PGA je zobrazena na Obr. 5.



Obrázek 5: Chemická struktura PGA [11].

### 2.5.5 Polyhydroxybutyrát

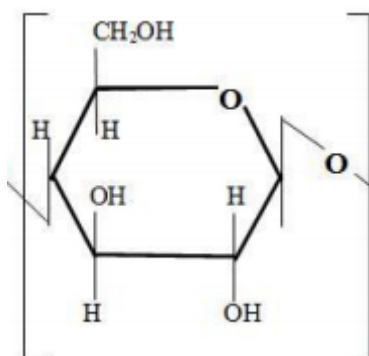
Polyhydroxybutyrát (PHB) je částečně krystalický polymer s vyšší teplotou tání a vysokým podílem krystalinity. Jeho teplota tání, která je rovna 175 °C, je jen nepatrně nižší než teplota degradace (185 °C) na krotonovou kyselinu. Je křehký a má ve srovnání s konvenčními plasty menší mechanickou pevnost. PHB je netoxický, termoplastický, nerozpustný ve vodě [23]. Je křehký v důsledku tvorby velkých krystalických domén ve formě sférolitů [24]. Struktura PHB je zobrazena na Obr. 6.



Obrázek 6: Struktura PHB [25].

### 2.5.6 Celulóza

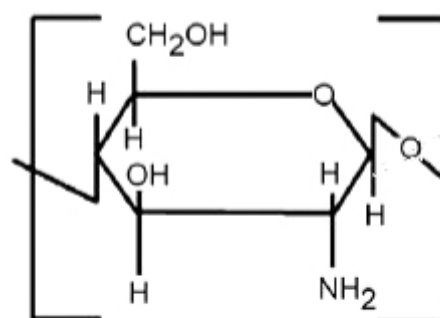
Celulóza (CEL) je přírodní polysacharid, který je obsažen ve všech rostlinách jako základní stavební materiál. Základní jednotkou řetězce CEL je D-glukóza, která je biochemicky nejvýznamnější monosacharid. Řadíme ji mezi pórovité materiály, které v kontaktu s vodou bobtnají. V čisté formě je nerozpustná. Díky obsahu hydroxylových skupin v řádech tisíců jednotek, které vodu přitahují, by rozpustná být měla, ale molekulární síly mezi řetězci jsou silnější než přitažlivé síly mezi molekulami CEL a vody. Dalšími vlastnostmi je tavitelnost a při vyšších teplotách tepelná degradace [26, 27]. Struktura CEL je zobrazena na Obr. 7.



Obrázek 7: Struktura CEL [27].

### 2.5.7 Chitosan

Chitosan (CHIT) je polysacharid nerozpustný ve většině organických rozpouštědel při neutrálním pH a také ve vodě. Jedná se o deacetylovanou formu chitinu, tedy o lineární polysacharid, který je tvořen z D-glukosaminových jednotek spojených glykosidovými vazbami. Vlastnosti CHIT jsou však výrazně ovlivněny podmínkami, za kterých je vyráběn. Byla prokázána jeho biologická obnovitelnost, odbouratelnost, biokompatibilita a netoxičnost pro zvířata. CHIT má schopnost vázat se na materiály jakými jsou cholesterol, tuky, bílkoviny a kovové ionty [28]. Struktura CHIT je na Obr. 8.



Obrázek 8: Struktura CHIT [29].

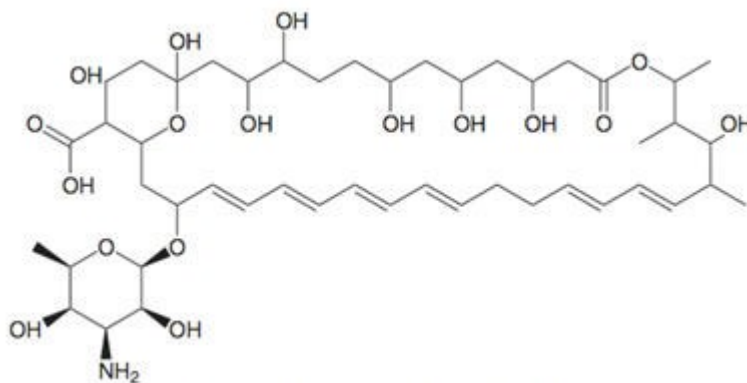
## 2.6 Léčiva využívaná pro polymerní nosiče

Terapeutické látky vhodné pro biodegradabilní systémy jsou látky s vysokou účinností a krátkým biologickým poločasem, které bývají podávány v nízkých koncentracích po dlouhé časové období [11]. V této práci byly studovány následující látky.

### 2.6.1 Nystatin

Nystatin (NYS) se řadí do skupiny polyenových antibiotik s antifungálním účinkem. Jako antimykotikum je v České republice dlouhodobě používán. Uplatnění nachází především při léčbě plísňových infekcí kůže a sliznic. Významné použití je především v dutině ústní, hltanu, jícnu a genitálu, ale využití nachází i jako antimykotikum respiračního a trávicího traktu. Na českém trhu se NYS vyskytuje v několika hromadně vyráběných léčivých přípravcích v různých formách jako je například gel, suspenze, pasta. NYS je světle žlutý, žlutý nebo lehce nahnědlý mikrokystalický nebo amorfní prášek. Je hygroskopický, termolabilní, citlivý na vlhko, světlo, kyslík a extrémní hodnoty pH. Je prakticky nerozpustný ve vodě a ethanolu, těžce rozpustný v methanolu. Největší stabilita NYS je

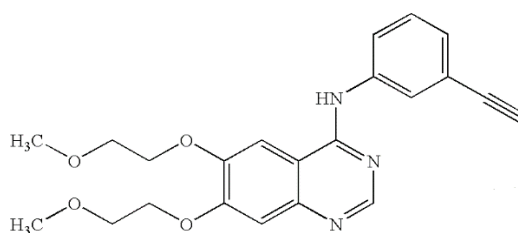
zajištěna při pH 5-7, pro optimální účinnost se doporučuje hodnota pH 4,5 – 6,5. Strukturou je NYS makrocyklický lakton s hydrofilní i lipofilní částí. Přítomnost jedné karboxy- a amino- skupiny dává látce amfoterní charakter, takže reaguje téměř neutrálně. Příprava NYS probíhá fermentací z kultur bakterií *Streptomyces noursei* polárními rozpouštědly a přečištěním [30]. Struktura NYS je na Obr. 9.



Obrázek 9: Struktura NYS [31].

### 2.6.2 Erlotinib

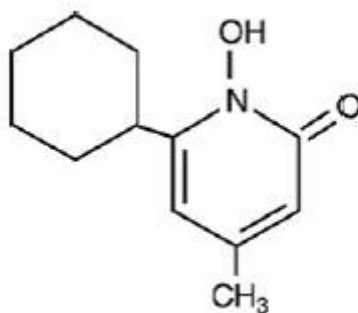
Erlotinib (ERL) je účinná látka pro léčbu nemalobuněčného karcinomu plic a rakovině slinivky. Je předepisován pouze pacientům s lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem v případě, že alespoň jednou došlo k selhání předchozí chemoterapeutické léčby. Ve formě tablet je znám pod obchodním názvem Tarceva. Na rozdíl od konvenční cytostatické léčby jde u ERL a léčiv mu podobných o léčbu, která je označována jako intracelulární nebo molekulární chemoterapie. Tato biologická léčba ovlivňuje přirozené regulační mechanismy řídící metabolismus, proliferaci a migraci nádorových buněk. ERL blokuje určité proteiny v rakovinotvorných buňkách, které podporují růst rakoviny, tím se růst zatavuje nebo se rakovinotvorné buňky zmenšují. Pro ERL je charakteristická snížená rozpustnost při pH < 5. ERL je metabolizován především v játrech, neovlivňuje tedy funkci ledvin [32–34]. Struktura ERL je na Obr. 10.



Obrázek 10: Struktura ERL [35].

### 2.6.3 Ciclopirox

Ciclopirox (CIC) je typickým antimykotikem ze skupiny hydroxypyridonů. Je znám jako bílý nebo slabě nažloutlý krystalický prášek. Je těžce rozpustný ve vodě, snadno rozpustný v ethanolu a dichlormethanu. Jeho mechanismus působení není ještě zcela objasněn. CIC má vysokou afinitu k trojvazným kovovým kationtům. Vazbou na tyto kovy dochází k inhibici enzymů, které jsou odpovědné za degradaci peroxidů uvnitř buňky. Tím dojde ke změně permeability membrány a k narušení transportu bílkovin do nitra buněk. CIC účinkuje na kožní mykózy, kvasinky, plísňe i na některé bakterie. Dobře proniká do hlubších vrstev nehtů a kůže [36, 37]. Struktura CIC je na Obr. 11.

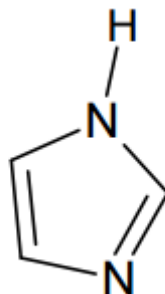


Obrázek 11: Struktura CIC [38].

### 2.6.4 Imidazol

Imidazol (IMI) je velmi stabilní bezbarvá látka s fibrilární texturou krystalu, rozpustná ve vodě. IMI je v roztoku asociován ve skupinách po asi dvaceti molekulách v důsledku tvorby vodíkových vazeb mezi imidazolovými kruhy. Podle chemické struktury řadíme IMI mezi pětičlenné aromatické heterocyklické sloučeniny. IMI má amfoterní charakter. Přítomnost “pyridinového” dusíku snižuje výrazně reaktivitu uhlíkových atomů kruhu k substituci a zvyšuje reaktivitu k nukleofilům. Naopak “pyrrolový” dusík podstatně zvyšuje

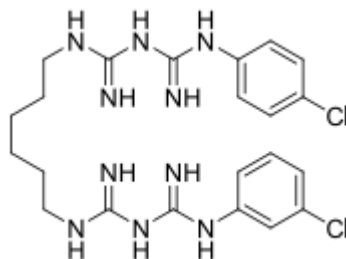
reaktivitu k elektrofilům. Ve farmacii se IMI využívá při přípravě antihistaminik, antimykotik, své využití však našel i v jiných odvětvích [39]. Struktura IMI je zobrazena na Obr. 12.



Obrázek 12: Chemická struktura IMI [39].

### 2.6.5 Chlorhexidin

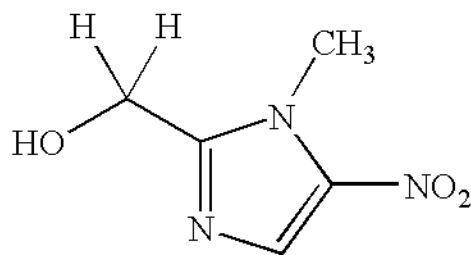
Chlorhexidin (CH) se řadí mezi širokospektrální lokální antiseptika s biocidními účinky proti působení bakterií a plísní. Je účinný rovněž proti mikroorganismům v jiných formách, např. proti sporám bakterií, také je aktivní proti obalovým virům jako HIV, herpes atd. Ve vodě je těžce rozpustný [40]. Chemická struktura CH je na Obr. 13.



Obrázek 13: Chemická struktura CH [40].

### 2.6.6 Metronidazol

Metronidazol (MET) je bílý nebo nažloutlý krystalický prášek, málo rozpustný ve vodě. Teplota tání MET je 159 – 163 °C. Biologickou aktivitu zajišťuje nitroskupina vázaná na druhém, čtvrtém nebo pátém atomu imidazolového kruhu. Patří do skupiny antibiotik nitromidazolů podobně jako imidazol, proto jsou jeho účinky velmi podobné, i když jejich využití je velmi široké. Je účinný proti bakteriím, i například některým nádorům [41, 42]. Struktura MET je na Obr. 14.



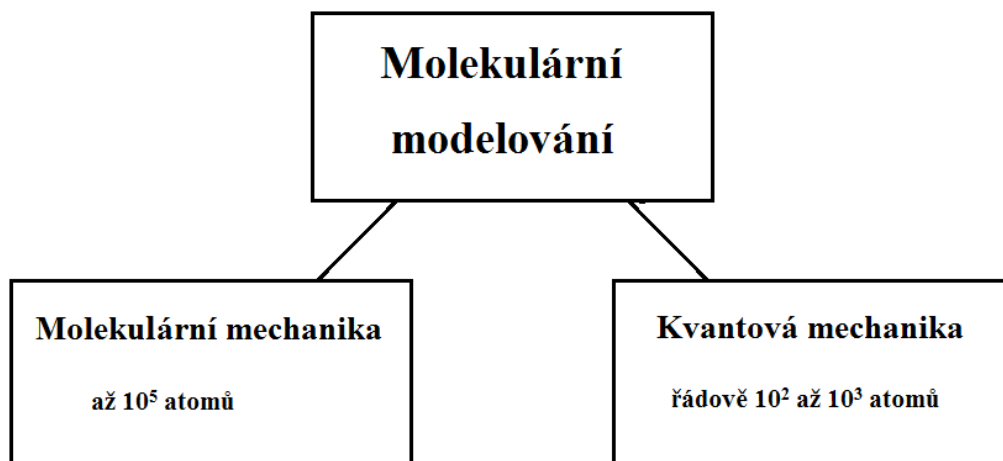
Obrázek 14: Chemická struktura MET [43].

## 2.7 Molekulární modelování

Základním principem molekulárního modelování je výpočet potenciální energie simulovaného molekulárního systému. Tím může být jedna molekula, ale rovněž soubor stovek či tisíců molekul. Iniciální modely mohou být připraveny ručně („nakreslením“ struktury v trojrozměrném prostředí) nebo získány ze strukturní databáze, která může být součástí softwaru, ve kterém je simulace prováděna, nebo může jít o externí databázi (např. Cambridge Structural Database [44]). Modely mohou být neperiodické nebo periodické. Periodické modely jsou umístěny v periodické buňce (někdy též zvané periodická cela), jejíž zrcadlové obrazy zajišťují kontinuitu modelu ve všech směrech. Hodnota potenciální energie je složena z příspěvků popisujících vazebné a nevazebné síly mezi atomy.

Molekulární modelování lze rozdělit do dvou přístupů (viz Obr. 15). Prvním je kvantově-mechanický přístup, který spočívá v řešení vlnové funkce elektronů. Je přesnější, ale také výpočetně náročnější, a proto je omezen počtem částic v modelu (řádově  $10^2$  až  $10^3$  atomů). Druhý přístup je molekulárně-mechanický. Jeho výhodou je zjednodušení výpočtu zanedbáním elektronů. Atomy jsou brány jako tuhé koule nesoucí náboj, jejich vazebné interakce jsou popsány představou různé tuhých pružin, nevazebné interakce pak zahrnují van der Waalsovy síly, elektrostatické síly a vodíkové můstky. Tato zjednodušení, která však přesto poskytují výsledky ve shodě s experimentem, umožňují simulovat systémy obsahující řádově mnohem více atomů v porovnání s kvantově-mechanickým přístupem (až  $10^5$  atomů). Tyto dvě simulační metody však lze v oblasti počítačově molekulárního modelování kombinovat [45].



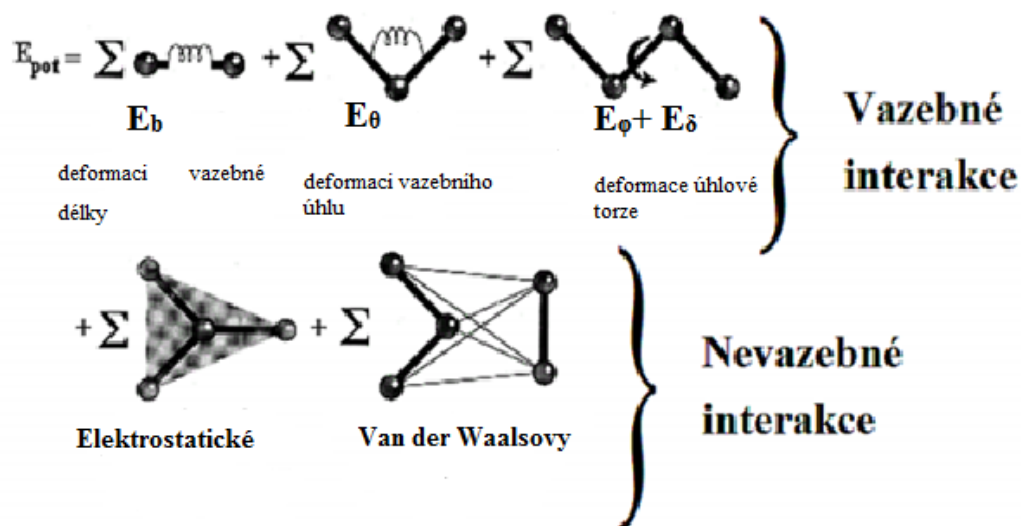


Obrázek 15: Schéma rozdělení metod molekulárního modelování (upraveno podle [45]).

Všechny molekulární simulace a z nich vyplývající další výpočty byly provedeny v modelovacím prostředí Materials Studio (MS) firmy Biovia (dříve Accelrys) MS [46] je modulární prostředí umožňující připravovat modely struktur na atomární úrovni, provádět jejich molekulární simulace a výsledné modely zkoumat širokou škálou metod. V této práci byly použity následující moduly: MS Visualizer a MS Amorphous Cell (pro stavbu modelů), MS Blends (pro výpočty mísitelnosti pomocí Floryho-Hugginsovy teorie) a MS Forcite (pro geometrickou optimalizaci (GO), molekulární dynamiku a následné výpočty). Teorie modulů Forcite a Blends je zpracována v kapitolách 2.7.1 – 2.8, podmínky výpočtů a práce v jednotlivých modulech jsou uvedeny v praktické části.

### 2.7.1 Silové pole a potenciálová funkce

Zatímco v kvantově-mechanickém přístupu jsou získávány informace o délkách vazeb, vazebných úhlech, atd. přímo z řešení vlnové funkce, u molekulárně mechanického přístupu je používán předem definovaný soubor parametrů, který se nazývá silové pole. Soubor parametrů, udávající typ vazby mezi atomy, geometrii těchto vazeb (vazebná délka, vazebné úhly, torze, inverze), působící nevazebné interakce (elektrostatické a van der Waalsovy interakce a vodíkové můstky), apod., je stanoven pro každý prvek, který je dané silové pole schopno parametrizovat (Obr. 16).



Obrázek 16: Vazebné a nevazebné interakce při výpočtu potenciální energie molekuly (upravený obrázek podle [47]).

Pro každý prvek jsou udány také jeho atomové typy, neboli parametry pro tentýž atom v různém okolí (např. síra v  $\text{H}_2\text{SO}_4$  vs.  $\text{H}_2\text{S}$ ). Parametry silového pole jsou dosazeny do jednotlivých členů (příspěvků) potenciálové funkce a z těchto členů je pak pro konkrétní model poskládán výraz pro potenciální energii, který je funkcí souřadnic atomů v daném modelu [48, 49]. Celková energie molekuly se odvíjí od její vnitřní konformace, což je možné brát jako uspořádání atomů v molekule, ale i její polohy vůči ostatním částicím v systému. Celková potenciální energie systému je pak udána jeho celkovou geometrií.

Vzájemné působení mezi atomy spojenými vazbou vyjadřují vazebné interakce. Silové pole definuje ideální délky vazeb a velikosti vazebných a torzních úhlů. Úhly vazebnými jsou myšleny úhly mezi atomy oddělenými dvěma vazbami a torzními úhly jsou úhly mezi dvěma rovinami, které vznikají otáčením kolem jedné vazby, viz Obr. 16. Čím více se budou popsané hodnoty lišit od hodnot definovaných pomocí silového pole, tím větší bude energie systému. Čím je celková potenciální energie nižší (zápornější), tím je systém stabilnější a jeho existence pravděpodobnější. Rovnice vazebné energie  $E_{\text{vaz}}$  se skládá ze čtyř členů

$$E_{\text{vaz}} = E_b + E_{\theta} + E_{\phi} + E_{\delta}, \quad (1)$$

kde  $E_b$  (tzv. „bond stretch“ člen) popisuje deformaci vazebné délky a představuje pružnou část vazebné síly danou Hookovým zákonem.  $E_{\theta}$  popisuje deformaci vazebního úhlu mezi párem atomů, které jsou navíc vázány k jednomu společnému atomu.  $E_{\phi}$  je

deformace úhlové torze, jež popisuje geometrii čtyř atomů a je charakterizována úhlem  $\phi$  mezi rovinami určenými polohami atomů.  $E_\delta$  je tzv. inverzní člen, který popisuje vazební geometrii čtyř atomů charakterizací odchylky od planárního uspořádání (proto také zvaný „out-of-plane“ deformace).

Druhým typem interakcí jsou nevazebné a tyto interakce popisují silové působení mezi každými dvěma atomy, které není popsáno interakcí vazebnou. Nevazebné interakce nepůsobí pouze mezi atomy v jedné molekule, kde typicky mají dosah mezi atomy vzdálenými od sebe o dvě až tři vazby, ale i mezi atomy různých molekul. Nevazebné interakce se dělí na elektrostatické, kdy na sebe každé dva atomy vzájemně působí svými náboji, a van der Waalovy [49, 50].

### 2.7.2 Minimalizace energie

Základní úlohou molekulárního modelování je nalezení minimální hodnoty potenciální energie studovaného systému. Toto se nazývá minimalizací energie nebo geometrickou optimalizací, protože ke změně celkové potenciální energie systému dochází s každou změnou jeho geometrie, jak bylo zmíněno výše

Minimalizace se provádí dvěma kroky. V prvním kroku dochází k vyhodnocení energie pro dané uspořádání atomů. Během následujícího kroku je uspořádání upraveno tak, aby energie modelu v následujícím kroku minimalizace byla nižší. Minima může být dosaženo již při první úpravě struktury, ale mnohem častěji je k jeho dosažení zapotřebí více kroků, obvykle stovek až tisíců iterací. Množství iterací závisí na druhu algoritmu a složitosti modelu. Se vzrůstajícím počtem atomů roste členitost potenciálové plochy. Výraz pro potenciální energii je funkce  $3N$  proměnných, kde  $N$  je počet atomů v modelu. Každý minimalizační algoritmus musí v tomto  $3N$ -rozměrném prostoru určit směr k minimu a vzdálenost k minimu podél tohoto směru. Nalezený bod určuje souřadnice struktury s nižší energií. Existuje velké množství různých druhů optimalizačních algoritmů. V této práci byly použity tři gradientové algoritmy.

Prvním algoritmem je *Metoda největšího spádu*, která směrem gradientu v daném bodě definuje cestu k minimu. Většinou tento směr nevede přímo k minimu, proto se v minimu, které bylo nalezeno jedním směrem gradientu, definuje gradientem směr nový a iterativně se pokračuje. Minimum ve směru gradientu se vyskytuje v bodě, kde je daný směr tečný k vrstevnicím energie. Z toho vyplývá, že nový směr gradientu je k předchozímu směru kolmý. Tento fakt zajistí efektivní cestu k dosažení minima u přibližně kvadratických

výrazů pro energii. V okolí minima bývá metoda největšího spádu velmi pomalá, ale pro spoléhání se na gradienty je velmi spolehlivá, bez ohledu na to, jaký tvar má plocha energie nebo z jakého bodu výpočet začíná. Tato metoda se proto používá k počátečním úpravám struktury, které jsou daleko od minima, tudíž mají velké gradienty. Poté jsou využívány složitější a sofistikovanější algoritmy [51, 52].

Vzhledem k tomu, že podmínka kolmosti nového směru na směr předešlý způsobuje u metody největšího spádu pomalou konvergenci k minimu, je v jeho blízkosti častěji využívána *Metoda konjugovaných gradientů*, která toto omezení nemá a každý následující směr je dán úpravou předešlého. Úprava spočívá v přesnějším nasměrování k minimu, k čemuž je použit celý předešlý postup iterací, který je v metodě největšího spádu ignorován. I přesto, že tento algoritmus potřebuje více výpočtů, a proto čas jedné iterace může být v metodě konjugovaných gradientů delší než v metodě největšího spádu, je tato ztráta více než kompenzována mnohem efektivnější konvergencí k minimu. Využití této metody je výhodné v blízkosti minima, kde je energie už téměř kvadratická, jinak se může stát výpočet nestabilním. Metoda konjugovaných gradientů je vhodná pro velké modely, neboť potřebuje řádově jen  $N$  údajů pro uchování předchozího směru [51, 53, 54].

V blízkosti minima, kde je potenciálová plocha již téměř hladká, byl uplatněn kvazi-Newtonův algoritmus, který využívá druhé derivace s urychlení konvergence. Přesněji Newtonova metoda využívá k nalezení minima Hessovu matici. Při výpočtu je však nutno určit inverzní Hessovu matici, což je velmi výpočetně náročné. Tento výpočet je velmi přesný, ale pro jeho menší výpočetní náročnost jsou využívány, místo přesných hodnot Hessovy matice využívaných u klasického Newtonova algoritmu, u kvazi-Newtonovy metody zjednodušená Hessova matice [55].

### 2.7.3 Molekulární dynamika

Molekulární dynamikou chápeme počítačovou simulaci, která popisuje časový vývoj množiny interagujících atomů integrací jejich pohybových rovnic. Vycházíme zde ze zákonů klasické mechaniky jako je především Newtonův zákon:

$$F_i = m_i a_i \quad (2)$$

Který platí pro každý atom  $i$  v systému o  $N$  atomech. Veličina  $a_i$  představuje zrychlení atomu, kde  $a_i = \frac{d^2 r_i}{dt^2}$  a  $m_i$  je hmotnost atomu a  $F_i$  je působící síla.

Molekulární dynamika je deterministická technika, množina pozic a rychlostí na počátku určuje následný časový vývoj. Rozdíl oproti GO tedy tkví v přidání kinetické energie. Z důvodu konečnosti časového integračního kroku a aritmetických zaokrouhlování dojde k odchylkám vypočítaných drah od drah skutečných. Pohyb atomů bude velice podobný jako u atomů ve skutečné látce. Výpočet trajektorie v počítači je v 6Ndimenzionálním prostoru, což odpovídá 3N pozicím a 3N momentům [49, 56].

#### 2.7.4 Statistické soubory

Výpočet pohybových rovnic umožňuje procházet plochu o konstantní energii systému. V reálném případě je však systém vystaven vnějšímu tlaku nebo dochází k výměně tepla s okolím a celková energie není zachována. Existují metody, jak rozšířit molekulární dynamiku tak, aby bylo možné teplotu a tlak kontrolovat. S ohledem na to, která veličina zůstává konstantní, rozlišujeme různé statistické soubory.

Soubor NVE řadíme mezi mikrokanonické soubory. V souboru nedochází k výměně tepla, proto jej nazýváme adiabatickým, a celková energie a objem jsou konstantní. Lze jej získat standartním řešením Newtonových rovnic. K fluktuacím energie dochází pouze díky zaokrouhlovacím chybám, tento soubor je tedy vhodný k prozkoumání povrchu konstantní energie nebo k vyhnutí se fluktuacím vznikajícím kontrolou teploty a tlaku. Teplota fluktuuje okolo průměrné hodnoty v závislosti na tom, jak se přeměňuje energie mezi kinetickou a potenciální.

V souboru NPT jsou konstantami teplota a tlak. Použit jej lze pouze pro periodické systémy, protože kontrola tlaku je prováděna změnami velikosti periodické cely. Soubor je vhodný k nastavení rovnováhy s požadovanou teplotou a tlakem před následnou simulací v souboru NVE.

Soubor NVT řadíme mezi soubory kanonické. Jedná se o izotermickou soustavu. Dochází k výměně tepla s termostatem, zatímco termodynamická teplota a objem jsou konstantní. Používá se pro systémy, u nichž tlak není potřebný faktor, aby se jeho ignorováním zmenšily fluktuace trajektorie, nebo pro neperiodické systémy, u kterých tlak nelze definovat [50, 55].

## 2.7.5 Kontrola teploty

Termodynamická teplota je makroskopická stavová veličina, která má smysl pouze pro systém v rovnováze. Teplota je k mikroskopickému popisu systému vázána vztahem s kinetickou energií, proto také i s rychlostmi atomů. Termodynamická teplota se měří z průměrné kinetické energie systému, se kterou souvisí přes ekvipartiční teorém, který říká, že každému stupni volnosti přináleží průměrná energie  $kT/2$ . I když se atomům na začátku simulace přiřadí rychlosti dle Maxwell-Boltzmannova rozdělení při dané teplotě, toto rozdělení nezůstává během simulace stejné. Děje se tak hlavně tehdy, nezačíná-li simulace dostatečně zminimalizovanou strukturou. Pokud se minimalizovaná struktura mění ve strukturu v teplotní rovnováze a kinetická energie přechází v potenciální energii, mění se během simulace i teplota. Konstantní teplota je udržována algoritmy (tzv. termostaty) upravujícími rychlosti atomů tak, aby dohromady dávaly požadovanou teplotu. Termostatů existuje více druhů, zde jsou uvedeny ty, které byly použity v této práci.

### 2.7.5.1 Přímé škálování rychlostí

Tato drastická metoda kontroly teploty systému se snaží dosáhnout její požadované hodnoty přeškálováním rychlostí atomů v každém kroku dynamiky. Tento způsob je velmi efektivní, ale málo využívaný, protože neprodukuje korektní statistický soubor, neboť potlačuje přirozené fluktuace systému. Využívá se při potřebě rychlé změny teploty při snaze dostat systém do rovnovážného stavu o požadované teplotě [57].

### 2.7.5.2 Noséův – Hooverův termostat

Systém metody spočívá v tom, že model je během simulace ponořen do imaginární lázně o požadované teplotě. V metodě se pro reprezentaci interakce s termostatem přidává k modelu fiktivní stupeň volnosti, který představuje interakci modelu s tepelnou lázní [57].

### 2.7.6 Kontrola tlaku

Tlak může být definován a kontrolován pouze v případě periodického modelu Stejně jako v případě teploty musí metody na kontrolu tlaku (tzv. barostaty) vytvářet korektní statistické soubory, proto jsou barostaty termostatům velmi podobné. Pro kontrolu tlaku v periodických modelech existuje mnoho algoritmů. V této práci byl používán Berendsenův barostat, ve kterém je tlak upravován změnou souřadnic částic a změnou velikosti buňky. V každém kroku jsou souřadnice každého atomu  $i$  jeho vektory přenásobeny stejným faktorem.

$$\mu = \left(1 + \frac{\Delta t}{\tau} \gamma [P - P_0]\right)^{1/3} \quad (3)$$

, kde  $\Delta t$  je časový krok,  $P$  je okamžitý tlak a  $P_0$  je požadovaný tlak,  $\gamma$  je parametr stlačitelnosti a  $\tau$  je relaxační čas [58].

### 2.7.7 Druhy silových polí

Jak již bylo zmíněno, silové pole zahrnuje hodnoty atomové hmotnosti, poloměru, náboje, vazebné délky, velikosti vazebných úhlů, velikosti torzních úhlů a silových konstant. Sestavit silové pole je možné třemi způsoby. Prvním je sestavení pomocí empirických metod, kdy parametry pochází z experimentu. Údaje o vazebné délce, velikosti vazebných úhlů a silových konstantách jsou získávány pomocí rentgenové difrakce nebo ze spektroskopických měření. Takové silové pole je nazýváno empirickým silovým polem. Druhým způsobem je neempirický postup, kde jsou hodnoty získány z výpočtů stacionární Schrödingerovy rovnice pomocí kvantové mechaniky (to je případ tzv. *ab initio* silových polí). Poslední možností je kombinace obou postupů a výsledkem jsou semiempirická silová pole. Silových polí je celá řada a každé z nich je vhodné pro jiné účely. V této práci byla použita následující tři silová pole:

COMPASS (Condensed-phase Optimized Molecular Potentials for Atomistic Simulation Studies) je *ab initio* všeobecné silové pole. Je tedy možné parametrizovat jím širokou škálu prvků. Jedná se o první silové pole, které umožňuje přesné predikce vlastností plynné fáze (strukturní, konformační, vibrační aj.) pro velké množství molekul a polymerů. Je to také první silové pole vysoké kvality k ustálení parametrů organických a anorganických materiálů [59].

PCFF (Polymer Consistent Force Field) je semiempirické silové pole určené k simulacím polymerů a organických materiálů. Využívá se především pro polykarbonáty, melaninové pryskyřice, polysacharidy a jiné polymery. PCFF má mnoho shodných parametrů se silovým polem CFF91, ze kterého je odvozeno [60].

Silové pole Dreiding je založeno na pravidlech hybridizace než na kombinaci atomů. Silové pole Dreiding je využíváno pro organické, biologické a hlavní skupiny anorganických molekul. Pro výpočet silového působení využívá vazebné i nevazebné interakce odpovídající určitému atomu při dané hybridizaci [61].

### 2.7.8 Výpočet náboje

Některá silová pole (z použitých je to COMPASS a PCFF) obsahují vlastní náboje atomů, některá nikoliv (z použitých jen Dreiding). Je-li zamýšleno použití silového bez nábojů, je po přípravě iniciálního modelu potřeba provést výpočet nábojů jednotlivých atomů jiným způsobem. Modelovací prostředí MS umožňuje dva základní způsoby výpočtu náboje: metodu vyrovnávání nábojů (QEq), která je vhodná pro anorganické struktury [62], a Gasteigerovu metodu, vhodnou pro modely organických struktur, která byla v této práci použita pro výpočty pomocí silového pole Dreiding.

Základem této metody je opakovaný transport náboje mezi atomy na základě rozdílu elektronegativit orbitalů tvořících  $\sigma$ -vazby, a to tak dlouho, dokud nejsou všechny elektronegativity těchto orbitalů stejné. Metoda využívá pouze dvoudimenzionální strukturu, proto nezahrnuje konformaci molekuly, ale pouze její topologii. Přesun náboje postupně klesá v důsledku snížení rozdílu elektronegativit, cyklus výpočtu je poté zastaven při dosažení konvergenčního kritéria [63].

## 2.8 Mísitelnost

Volná energie mísení  $\Delta G_{\text{mix}}$  je dána rozdílem entropického příspěvku  $\Delta S_{\text{mix}}$  a entalpického příspěvku  $\Delta H_{\text{mix}}$  a určuje vzájemnou mísitelnost jednotlivých složek. Výpočet  $\Delta G_{\text{mix}}$  probíhá podle následující rovnice:

$$\Delta G_{\text{mix}} = \Delta H_{\text{mix}} - T\Delta S_{\text{mix}} = \Delta E_{\text{mix}} + P\Delta V_{\text{mix}} - T\Delta \quad (4)$$

, kde T je termodynamická teplota,  $E_{\text{mix}}$  je směšovací energie, P je tlak, H je entalpie, S je entropie.



V MS je pro výpočet mísitelnosti k dispozici modul Blends, který vychází z Floryho-Hugginsovy teorie, klasické teorie pro výpočet volné energie míchání. Původně byla odvozena pro malé molekulární systémy s předpokladem, že každá molekula obsazuje jedno místo v mříži. Teorie byla rozšířena pro modelování polymerních systémů za předpokladu, že každý mer obsadí jedno místo v mříži [64, 65].

Základní vztah pro posouzení mísitelnosti dvou polymerů je ve Floryho-Hugginsově teorii udán následovně

$$\frac{\Delta G}{RT} = \frac{\phi_b}{n_b} \ln \phi_b + \frac{\phi_s}{n_s} \ln \phi_s + \chi \phi_b \phi_s \quad (5)$$

kde  $\Delta G$  je volná Gibbsova energie,  $R$  je molární plynová konstanta,  $T$  je absolutní teplota,  $\phi_b$  je objemový podíl jedné složky,  $\phi_s$  je objemový podíl druhé složky,  $n_b$  a  $n_s$  je stupně polymerizace těchto složek a  $\chi$  je Floryho – Hugginsův interakční parametr. První dva členy na pravé straně rovnice vyjadřují kombinatorický příspěvek entropie, který je vždy záporný a podporuje mísitelnost složek, zatímco poslední člen vyjadřuje volnou energii vznikající v důsledku interakce.

Floryho – Hugginsův interakční parametr  $\chi$  je definován vzorcem

$$\chi = \frac{E_{mix}}{RT} \quad (6)$$

, kde  $E_{mix}$  je směšovací energie, tedy rozdíl volné energie čistých složek před mísením a volná energie složek po mísení. Kladná hodnota  $\chi$  parametru znamená omezenou mísitelnost nebo nemísitelnost složek. Mísitelnost různých látek lze tedy vzájemně srovnávat na základě vypočtených hodnot tohoto parametru. V klasickém Floryho – Hugginsově modelu obsazuje každý mer každé složky jednu polohu v mříži, přičemž pro mříž s koordinačním číslem  $Z$  je směšovací energie dána vztahem využívaným v modulu Blends

$$E_{mix} = \frac{1}{2} Z (E_{bs} + E_{sb} - E_{bb} - E_{ss}) \quad (7)$$

Energetické členy v závorce popisují mísení jedné složky s druhou a mísení čistých složek. Klasický Floryho-Hugginsův vztah platí za předpokladů, že nedochází k žádné změně objemu při míchání, že entropie při míchání je zcela dána počtem přestaveb při míchání (tzv. kombinatorická entropie) a že směšovací entalpie je způsobena interakcemi merů. Hlavním problémem je nalézt výraz pro směšovací entropii, poněvadž

byly zjištěny významné odchylky mezi teoretickými předpoklady a experimentálně naměřenými hodnotami. Jelikož je však u polymerních látek stupeň polymerace velký, mísitelnost polymerních směsí, jak již bylo řečeno, určuje zejména entalpická složka.

V modulu Blends je klasická Floryho-Hugginsova teorie kombinována s molekulárně mechanickým přístupem. Jedna molekula je označena jako screen a druhá jako báze. Použití modelu jako báze znamená, že model se při výpočtu stává statickou strukturou, kolem které se během výpočtu generuje na různých místech v blízkém okolí druhá struktura nazývaná screen. Během generování různých poloh báze a screenu (počet takto vygenerovaných dvojic byl cca 1000000) jsou vypočítávány hodnoty interakčního  $\chi$  parametru a energie mísení, které vypovídají o mísitelnosti těchto dvou struktur [66].

Parametr mísitelnosti lze vypočítat také pomocí kohezni energie  $E_{coh}$  (tento postup je použit v praktické části při výpočtu parametru  $\chi$  pomocí dynamiky).

$$CED = \frac{E_{coh}}{V} \quad (8)$$

, kde CED je hustota kohezni energie,  $E_{coh}$  kohezni energie a V objem.

Směšovací energie lze vypočítat rozdílem CED čistých látek a CED směsi látek podle rovnice:

$$E_{mix} = \phi_{polymeru} \left( \frac{E_{coh}}{V} \right)_{polymeru} + \phi_{léčiva} \left( \frac{E_{coh}}{V} \right)_{léčiva} - \left( \frac{E_{coh}}{V} \right)_{mix} \quad (9)$$

, kde  $E_{mix}$  je směšovací energie,  $\phi$  objemový podíl složky ve směsi a V objem dané složky.

Rovnici (9) je tedy možné zapsat i takto:

$$E_{mix} = \phi_{polymeru} \cdot CED_{polymeru} + \phi_{léčiva} \cdot CED_{léčiva} - CED_{mix} \quad (10)$$

Objemový podíl složky ve směsi lze vypočítat takto:

$$\phi_{léčiva} = \frac{V_{léčiva}}{V_{léčiva} + V_{polymeru}} \quad (11)$$

$$\phi_{polymeru} = 1 - \phi_{léčiva} \quad (12)$$

Pomocí směšovací energie lze vypočítat Floryho – Hugginsův parametr mísitelnosti  $\chi$

$$\chi = \left( \frac{E_{mix}}{RT\phi_{polymeru}\phi_{léčiva}} \right) V_m \quad (13)$$

, kde R je molární plynová konstanta, T termodynamická teplota,  $\phi$  objemový podíl složky ve směsi a  $V_m$  molární objem.

Míru mísitelnosti látek lze vyjádřit různými parametry, které jsou založeny na silách působících mezi molekulami materiálu. Hildebrandův parametr popisuje přitažlivou sílu působící mezi molekulami materiálu, proto má velký vliv na rozpustnost látky. Lze jej definovat jako odmocninu hustoty kohezní energie (CED), která určuje míru soudržnosti látky,

$$\delta = \sqrt{CED} \quad (14)$$

Floryho – Hugginsův parametr lze vypočítat pomocí Hildebrandova parametru podle rovnice

$$\chi_{ij} = \frac{(\delta_i - \delta_j)^2 V_{ref}}{k_B T} \quad (15)$$

, kde  $\delta_i$  a  $\delta_j$  jsou Hildebrandovy parametry pro jednotlivé složky,  $V_{ref}$  je referenční objem (polymeru),  $k_B$  je Boltzmanova konstanta a T termodynamická teplota [67].

## 2.9 DPD simulace

Výpočet mísitelnosti pro velké systémy pomocí MD je však velmi náročný na techniku i dobu výpočtu, proto se pro výpočty velkých systému využívá jiných postupů vedoucích k zjednodušení a zrychlení výpočtů. Jedním ze způsobů je DPD simulace (disipativní částicová dynamika), což je mezoškálové modelování, které umožňuje studovat děje ve velkých částicových systémech a pro dlouhé časové intervaly v řádech nanosekund až sekund, které by byly při výpočtech pomocí klasické molekulární dynamiky velmi časově náročné. Je velmi často využívána pro sledování dějů samouspořádávání (např. kopolymerů a micel), uvolňování léčiv z matric, interakci nanočástic s biomembránami apod. Vztah mezi Floryho – Hugginsovou teorií a DPD simulacemi popisuje rovnice

$$a_{ij} = a_{ii} + 3,5\chi_{ij} \quad (16)$$

, kde  $a_{ij}$  je repulsivní parametr mezi složkami  $i$  a  $j$  a  $\chi$  je Floryho – Hugginsov parametr.

Repulsivní parametr lze vypočítat z rovnice

$$a_{ii} = \frac{75k_B T}{p} \quad (17)$$

, kde  $k_B T = 1$  (podle Hoogerbruggeho a Koelmana [68]) a  $p$  je tlak.

### 3 Praktická část

Cílem práce bylo porovnání dvou metod pro výpočet mísitelnosti biodegradabilních polymerů s léčivý – metoda výpočtu mísitelnosti podle Floryho-Hugginsovy teorie a metoda výpočtu mísitelnosti pomocí hustoty kohezní energie. Byla porovnávána vhodnost různých silových polí, náročnost metod co do přípravy iniciálních modelů a času výpočtů. Výsledky byly srovnávány s experimentálními hodnotami nalezenými v literatuře a na základě dostupných dat byla zvolena nejvýhodnější metoda.

Při výpočtu mísitelnosti pomocí Floryho-Hugginsovy teorie, jak je implementována v modulu Blends, jsem využívala pouze fragmenty polymerů a léčiv. Tento postup byl proveden pro silová pole COMPASS, PCFF, Dreiding. Pomocí tohoto postupu byla zjišťována mísitelnost polymerů s léčivý, polymerů s vodou a léčiv s vodou.

Výpočet mísitelnosti pomocí hustoty kohezní energie probíhal v amorfni cele pro každou dvojici polymeru a léčiva zvlášť, přičemž byly vybrány pouze některé polymery a některá léčiva. Rovněž už se nepočítalo pouze s fragmenty polymerů jako v prvním případě, ale s celými polymerními řetězci. V rámci stavby iniciálních modelů použitých v této metodě byly zároveň testovány různé délky řetězců s cílem zjistit, jak dlouhý řetězec vystačí jako model pro simulaci reálného polymeru při použití různých silových polí. Řetězec s vybranou délkou byl nazván *reprezentativní řetězec*.

#### 3.1 Výpočet mísitelnosti pomocí modulu Blends

##### 3.1.1 Příprava modelů

Prvním krokem bylo vytvoření modelů jednotlivých struktur v modulu MS Visualizer, který je základním prvkem prostředí MS. Modely struktur byly po sestavení předběžně vyčištěny nástrojem Clean, který upravuje vazebnou geometrii podle jednoduchých pravidel (planarita aromatických jader, vazebné úhly v závislosti na hybridizaci atomů atd.).

Pro výpočet pomocí modulu Blends byly vytvořeny fragmenty léčiv a polymerů, jejichž hmotnost byla podobná, protože molekuly léčiv jsou v porovnání s molekulami monomeru několikanásobně větší. Z toho důvodu bylo potřeba rozdělit léčiva na fragmenty, což je běžně používaný postup [69]. Podmínkou při dělení molekul byla nejen podobná hmotnost, ale také struktura fragmentů (např. alifatická část molekuly, aromatický cyklus a jeho funkční skupiny, atd., jak lze vidět na Obr. 18). V Tabulce 2 jsou vyznačeny fragmenty

polymerů, molární hmotnosti jejich monomerů (M) a počty monomerů v daném modelu (N).

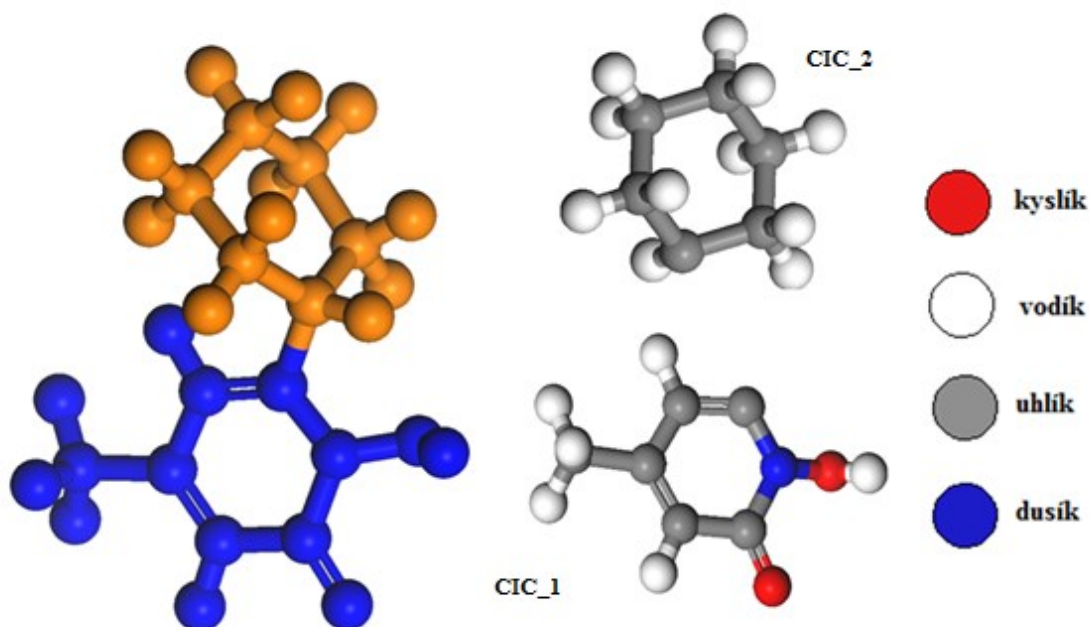
Tabulka 2: Polymery, molekulární hmotnost jejich monomerů (M) a počet monomerů v modelu (N).

POLYMER	M [g/mol]	N
PGA	74,04	3
PEG	60,05	3
PLLA	88,06	2
CEL	178,14	1
CHIT	177,15	1
PLDA	88,06	2
PCL	130,14	1
PHB	102,09	2

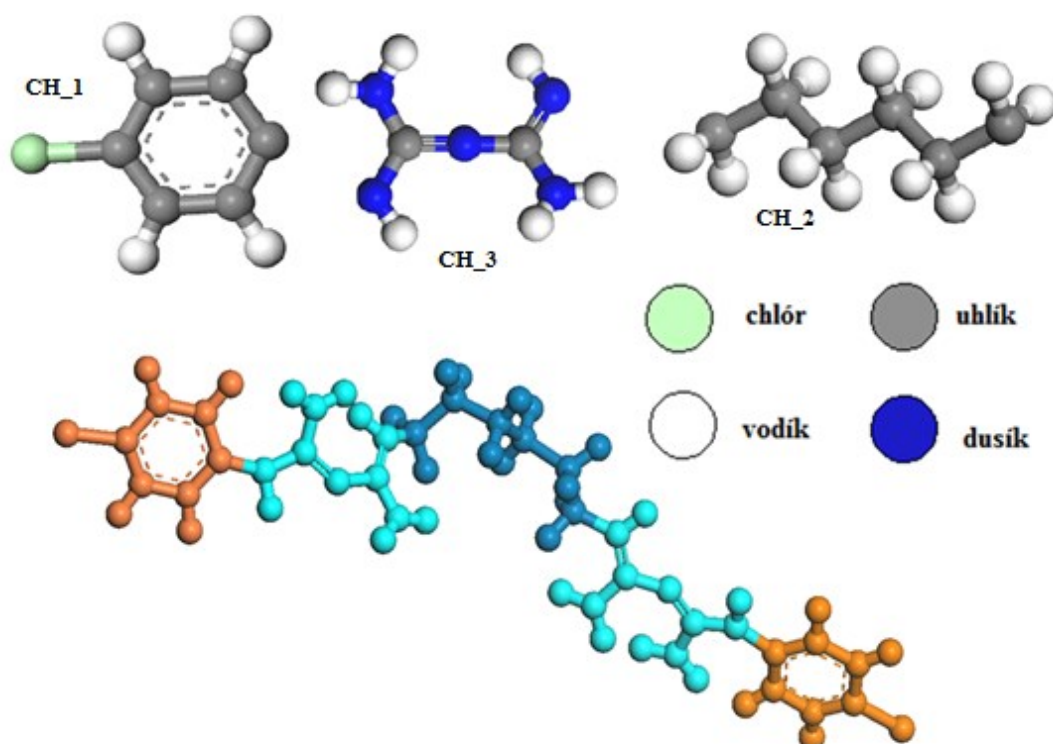
V Tabulce 3 jsou vypsány molekuly léčiv s jejich molárními hmotnostmi (M) a fragmenty léčiv s odpovídající molekulovou hmotností. Tyto fragmenty jsou zobrazeny na obrázcích (Obr. 18 – 20).

Tabulka 3: Molární hmotnosti molekul léčiv a jejich fragmentů (M). Pro jednotlivé fragmenty jsou uvedena pořadová čísla. Molekuly IMI a MET nebyly děleny.

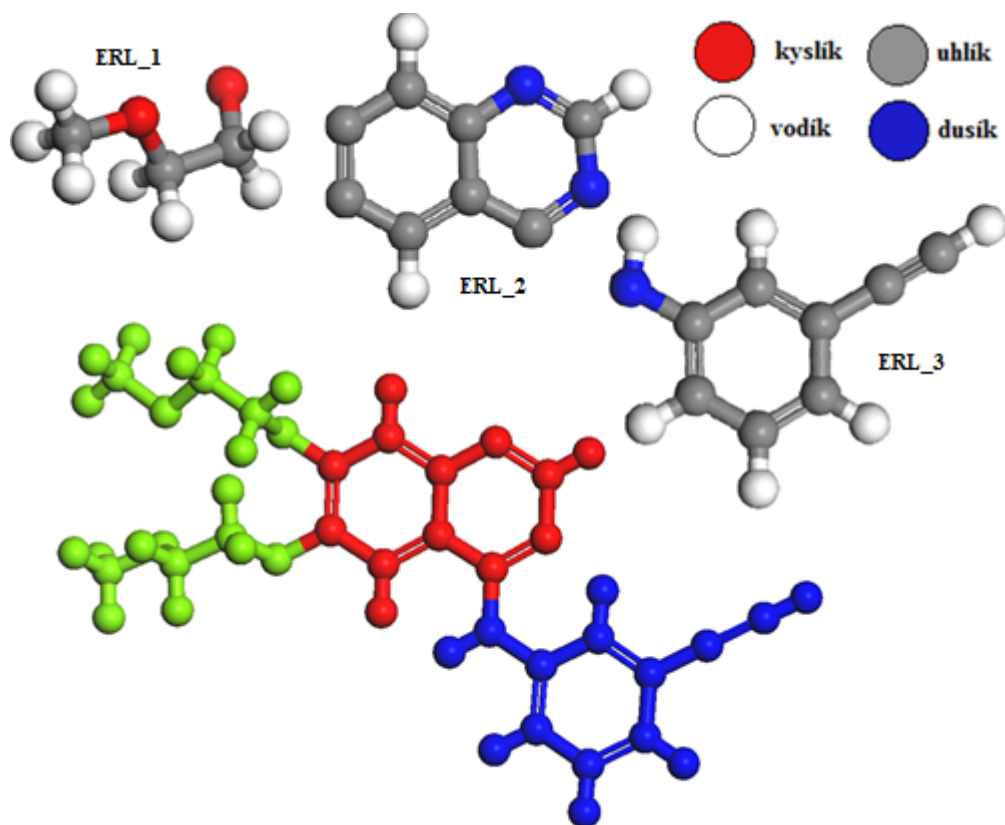
LÉČIVO	M molekuly [g/mol]	M fragmentu [g/mol]					
		1	2	3	4	5	6
IMI	68,08	-	-	-	-	-	-
MET	171,15	-	-	-	-	-	-
NYS	926,09	187,17	102,13	184,28	158,19	162,16	132,16
CH	507,45	111,55	84,16	100,10	-	-	-
ERL	318,35	75,09	127,12	116,14	-	-	-
CIC	207,27	124,12	83,15	-	-	-	-



Obrázek 17: Molekula CIC s barevně vyznačenými fragmenty, které byl použity pro výpočty mísitelnosti pomocí Floryho-Hugginsovy teorie. Samostatné fragmenty jsou zobrazeny v originálních barvách jednotlivých atomů.

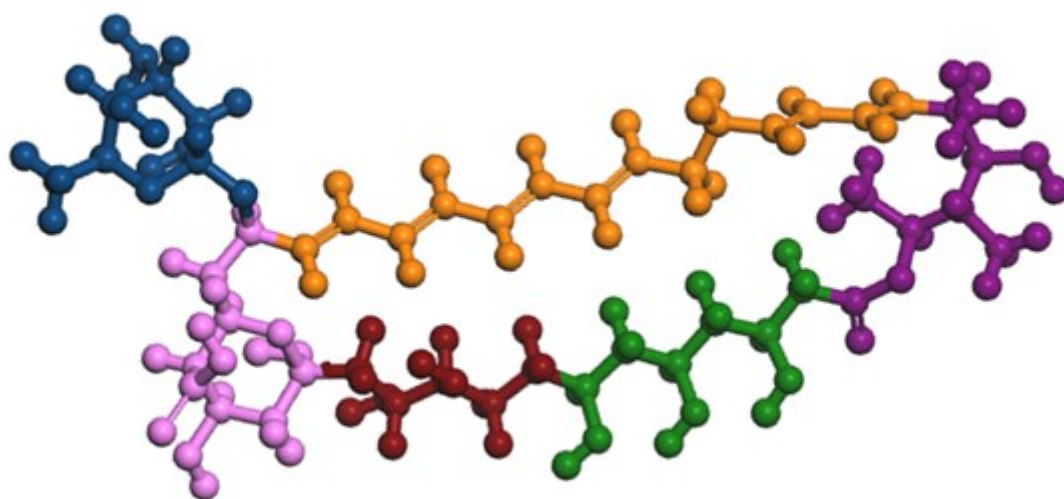
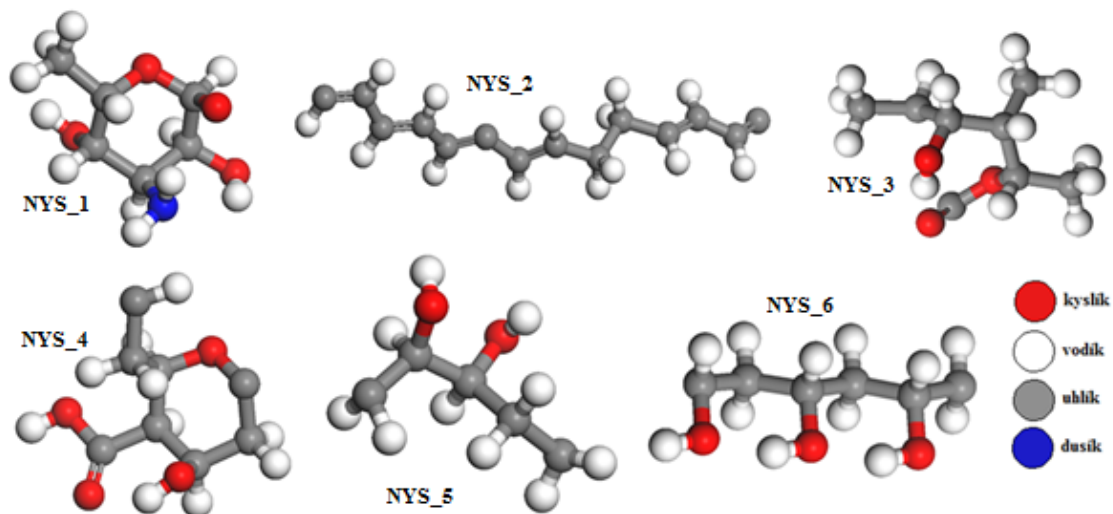


Obrázek 18: Molekula CH s barevně vyznačenými fragmenty, které byl použity pro výpočty mísitelnosti pomocí Floryho-Hugginsovy teorie. Samostatné fragmenty jsou zobrazeny v originálních barvách jednotlivých atomů.



Obrázek 19: Molekula ERL s barevně vyznačenými fragmenty, které byl použity pro výpočty mísitelnosti pomocí Floryho-Hugginsovy teorie. Samostatné fragmenty jsou zobrazeny v originálních barvách jednotlivých atomů.





Obrázek 20: Molekula NYS s barevně vyznačenými fragmenty, které byl použity pro výpočty mísitelnosti pomocí Floryho-Hugginsovy teorie. Samostatné fragmenty jsou zobrazeny v originálních barvách jednotlivých atomů

Atomové typy přiřazované jednotlivým atomům fragmentů byly voleny tak, aby souhlasily s atomovými typy odpovídajících atomů v celé molekule. Z tohoto důvodu byly nejdříve vytvořeny celé molekuly léčiv a dlouhé řetězce polymerů.

Pro každý model byla spuštěna molekulární dynamika s následujícími parametry:

Statistický soubor	NVT
Teplota	600 K
Termostat	Škálování rychlostí
Odchyly teploty	10 K
Časový krok	1 fs
Délka dynamické trajektorie	100 ps
Počáteční rychlosti	náhodné

Vysoká teplota (600 K) pro molekulární dynamiku byla zvolena z toho důvodu, aby model snáze překonal energetické bariéry a dostal se do většího počtu možných poloh, ze kterých je pak pro následující výpočty vybrána jedna energeticky nejvýhodnější. Výpočtem molekulární dynamiky s danými parametry bylo získáno 50 struktur každé simulované molekuly. Pro určení energeticky nejvýhodnější (a tím i nejpravděpodobnější) struktury bylo potřeba vypočítat hodnotu potenciální energie pro každou strukturu. Výpočet energie proběhl zároveň s GO, která byla provedena v modulu MS Forcite a měla za cíl každou strukturu ještě dále optimalizovat, aby bylo dosaženo energetického minima. Parametrizace byla provedena ve všech silových polích (tzn. COMPASS, PCFF i Dreiding). U silových polí COMPASS a PCFF byly náboje atomů přiřazeny přímo silovým polem, u silového pole Dreiding bylo potřeba vypočítat náboje atomů předem, jelikož toto silové pole nemá vlastní hodnoty nábojů. GO byla provedena pomocí algoritmu SMART a přesnost GO (ultra fine) udávají následující konvergenční kritéria:

Energie	$2 \cdot 10^{-5}$ kcal/mol
Síla	0,001 kcal/mol/Å
Změna polohy	$1 \cdot 10^{-5}$ Å

Tímto způsobem byla pro každou molekulu léčiva a pro každý polymer vybrána struktura s nejnižší energií. Tyto struktury posloužily pro přípravu fragmentů, které byly využity pro výpočet mísitelnosti.

### 3.1.2 Výpočty mísitelnosti polymerů a léčiv pomocí modulu Blends

Modul MS Blends využívá k výpočtu modifikovanou Floryho-Hugginsovu teorii (viz kapitola 2.8. v Teoretické části práce). Pro výpočet mísitelnosti byly všechny fragmenty nastaveny zároveň jako báze i jako screen. Parametr  $\chi$  byl vypočten u všech silových polí. Parametry pro výpočet mísitelnosti pomocí modulu Blends byly nastaveny následovně:

Konec a začátek řetězce	nekontaktní
Teplota	298 K
Počet generovaných párů	1000000
Počet iterací na klastr	20

### 3.1.3 Porovnání výsledků mísitelnosti použitých polymerů a léčiv

V Tabulce 4 jsou zapsány vypočítané hodnoty  $\chi$  parametru pro silové pole COMPASS. Hodnoty jsou vypočítány vždy pro dvojici polymer-léčivo. Výpočty byly provedeny (jak je popsáno výše) z fragmentů polymerů a léčiv. Hodnoty pro celé molekuly léčiv byly vypočteny jako průměrná hodnota  $\chi$  parametrů fragmentů s ohledem na poměr objemu fragmentu k objemu celé molekuly léčiva.

$$\chi_{CIC} = \left( \frac{V_{CIC_1}}{V} \cdot \chi_{CIC_1} + \frac{V_{CIC_2}}{V} \cdot \chi_{CIC_2} \right) \quad (18)$$

$$\chi_{ERL} = \left( 2 \cdot \frac{V_{ERL_1}}{V} \cdot \chi_{ERL_1} + \frac{V_{ERL_2}}{V} \cdot \chi_{ERL_2} + \frac{V_{ERL_3}}{V} \cdot \chi_{ERL_3} \right) \quad (19)$$

$$\chi_{CH} = \left( 2 \cdot \frac{V_{CH_1}}{V} \cdot \chi_{CH_1} + \frac{V_{CH_2}}{V} \cdot \chi_{CH_2} + 2 \cdot \frac{V_{CH_3}}{V} \cdot \chi_{CH_3} \right) \quad (20)$$

$$\chi_{NYS} = \sum_6^1 \frac{V_{NYS_X}}{V} \cdot \chi_{NYS_X} \quad (21)$$

Tabulka 4: Hodnoty  $\chi$  parametrů udávající vzájemnou mísitelnost léčiv (svisle) a polymerů (vodorovně). Výsledky pro silové pole COMPASS. Záporné hodnoty ukazující na velmi dobrou mísitelnost jsou vyznačeny červeně.

	CEL	CHIT	PCL	PDLA	PEG	PGA	PHB_L	PHB_R	PLLA
<b>CIC</b>	4,53	2,29	5,40	3,79	5,51	3,63	4,03	4,63	4,98
<b>CH</b>	-8,49	-7,16	-8,09	-7,24	-7,73	-8,33	-8,42	-7,00	-6,17
<b>IMI</b>	3,48	-0,40	6,95	6,04	2,12	5,66	2,63	4,61	8,45
<b>MET</b>	0,17	-0,51	-0,75	0,98	0,86	0,25	-4,12	0,24	2,51
<b>NYS</b>	1,06	1,31	1,18	1,31	1,04	1,05	-0,01	1,20	2,99
<b>ERL</b>	0,36	0,31	0,91	0,32	1,43	-0,93	1,06	0,68	1,86

Tabulka 5: Hodnoty  $\chi$  parametrů pro silové pole COMPASS seřazené pro porovnání mísitelnosti polymerů s jednotlivými léčivy.

<b>CIC</b>	CHIT	PGA	PDLA	PHB_L	CEL	PHB_R	PLLA	PCL	PEG
<b>CH</b>	CEL	PHB_L	PCL	PGA	PEG	PDLA	CHIT	PHB_R	PLLA
<b>IMI</b>	CHIT	PEG	PHB_L	CEL	PHB_R	PGA	PDLA	PCL	PLLA
<b>MET</b>	PHB_L	PCL	CHIT	CEL	PHB_R	PGA	PEG	PDLA	PLLA
<b>NYS</b>	PHB_L	PEG	PGA	CEL	PCL	PHB_R	PDLA	CHIT	PLLA
<b>ERL</b>	PGA	CHIT	PDLA	CEL	PHB_R	PCL	PHB_L	PEG	PLLA

V Tabulce 5 jsou pro každé léčivo zvlášť polymery seřazeny podle mísitelnosti od nejlepší po nejhorší. Mezi nejlépe mísitelné polymery patří CHIT, PGA, PHB\_L a CEL. Nejhůře mísitelný polymer je PLLA, který se téměř u všech léčiv vyskytuje na posledním místě v řadě mísitelnosti. Pokud by byly polymery rozděleny na polymery vyskytující se spíše v první (tzn. levé) polovině tabulky výsledků a naopak, mohli bychom říci, že mezi lépe mísitelné polymery pro silové pole COMPASS patří CHIT, CEL, PHB\_L, které se nachází spíše v první polovině tabulky, zatímco PLLA, PCL a PHB\_R jsou spíše v části tabulky s nižší mísitelností (tzn. vpravo), proto můžeme říci, že špatně mísitelné v tomto silovém poli.

Následuje tabulka pro porovnání mísitelnosti léčiv, kde jsou léčiva seřazené podle hodnot  $\chi$  parametru pro každý polymer (viz Tabulka 6).

Tabulka 6: Hodnoty  $\chi$  parametrů pro silové pole COMPASS seřazena pro porovnání mísitelnosti léčiv pro jednotlivé polymery.

CEL	CHIT	PCL	PDLA	PEG	PGA	PHB_L	PHB_R	PLLA
CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH
MET	MET	MET	ERL	MET	ERL	MET	MET	ERL
ERL	IMI	ERL	MET	NYS	MET	NYS	ERL	MET
NYS	ERL	NYS	NYS	ERL	NYS	ERL	NYS	NYS
IMI	NYS	CIC	CIC	IMI	CIC	IMI	CIC	CIC
CIC	CIC	IMI	IMI	CIC	IMI	CIC	IMI	IMI

V Tabulce 6 je možné vidět, že rozložení léčiv v tabulce, při seřazení podle mísitelnosti pro každý polymer, není tak chaotické jako u porovnávání polymerů. Můžeme přesněji říct, které léčivo je lépe mísitelné s polymery. Nejlépe mísitelné léčivo je bezpochyby CH a druhým nejlépe mísitelným léčivem je MET. Nejhůře mísitelný je CIC a dále IMI, které se (až na jednu výjimku v případě mísitelnost s CHIT) nacházejí výhradně ve spodní části tabulky.

Pro silové pole PCFF byly vypočítány hodnoty  $\chi$  parametrů pro dvojice polymer – léčivo, stejným způsobem jako u pole COMPASS a jsou zobrazen v Tabulce 7.

Tabulka 7: Hodnoty  $\chi$  parametrů pro silové pole PCFF.

	CEL	CHIT	PCL	PDLA	PEG	PGA	PHB_L	PHB_R	PLLA
CIC	5,16	8,78	7,36	9,07	2,70	11,82	6,74	6,65	8,67
CH	3,18	1,40	7,58	6,70	6,11	8,93	5,62	5,69	6,91
IMI	0,18	-7,13	6,63	5,43	10,42	9,91	3,64	3,59	5,20
MET	-48,06	-63,53	-42,91	-38,19	-41,42	-49,16	-39,84	-48,04	-38,54
NYS	0,73	1,59	1,74	2,06	2,75	4,91	0,24	0,00	1,88
ERL	3,12	6,72	5,76	7,98	1,02	8,92	5,23	5,34	8,66

Tabulka 8: Hodnoty  $\chi$  parametrů pro silové pole PCFF seřazené pro porovnání mísitelnosti polymerů pro jednotlivá léčiva.

CIC	PEG	CEL	PHB_R	PHB_L	PCL	PLLA	CHIT	PDLA	PGA
CH	CHIT	CEL	PHB_L	PHB_R	PEG	PDLA	PLLA	PCL	PGA
IMI	CHIT	CEL	PHB_R	PHB_L	PLLA	PDLA	PCL	PGA	PEG
MET	CHIT	PGA	CEL	PHB_R	PCL	PEG	PHB_L	PLLA	PDLA
NYS	PHB_R	PHB_L	CEL	PLLA	PCL	CHIT	PDLA	PEG	PGA
ERL	PEG	CEL	PHB_L	PHB_R	PCL	CHIT	PDLA	PLLA	PGA

Pokud porovnáme první sloupec tabulky, můžeme za nejlépe mísitelné polymery označit postupně CHIT, PEG, PHB\_R. Avšak v porovnání s ostatními hodnotami v tabulce pro tyto polymery, můžeme pouze potvrdit, že se CHIT jeví jako nejlépe mísitelný polymer. PEG je v prvním sloupci (nejlepších hodnotách mísitelnosti) obsazen oproti PHB\_R dvakrát, ale ostatní hodnoty mísitelnosti, jsou spíše v druhé polovině tabulky, zatímco PHB\_R je všemi hodnotami  $\chi$  parametru v levé polovině tabulky. CEL není sice ani jednou v prvním sloupci tabulky, ale v porovnání s CHIT je s léčivy lépe mísitelná než CHIT. Jako nejhůře mísitelný polymer vyšel PGA a v druhé polovině tabulky, tedy mezi polymery se špatnou mísitelností, se vyskytují také PDLA, PLLA a PCL, které tedy v poli PCFF řadíme mezi špatně mísitelné.

Tabulka 9: Hodnoty  $\chi$  parametrů pro silové pole PCFF seřazené pro porovnání mísitelnosti léčiv pro jednotlivé polymery.

CEL	CHIT	PCL	PDLA	PEG	PGA	PHB L	PHB R	PLLA
MET	MET	MET	MET	MET	MET	MET	MET	MET
IMI	IMI	NYS	NYS	ERL	NYS	NYS	NYS	NYS
NYS	CH	ERL	IMI	CIC	CH	IMI	IMI	IMI
ERL	NYS	IMI	CH	NYS	ERL	ERL	ERL	CH
CH	ERL	CH	ERL	CH	IMI	CH	CH	ERL
CIC	CIC	CIC	CIC	IMI	CIC	CIC	CIC	CIC

Při porovnávání mísitelnosti léčiv nám jako léčivo nejlépe mísitelné se všemi vybranými polymery vyšel MET. Druhým nejlépe mísitelným polymerem je NYS. Nejméně mísitelný je CIC. IMI se většinu svých hodnot vyskytuje v první polovině tabulky, tedy mezi léčivy lépe mísitelnými, zatímco ERL a CH se nachází spíše ve středu a druhé polovině tabulky, můžeme je tedy označit za léčiva nemísitelná.

Pro silové pole Dreiding byly vypočítány hodnoty  $\chi$  parametrů pro dvojice polymer – léčivo, stejným způsobem jako u pole COMPASS a PCFF a jsou zobrazeny v Tabulce 10. Tyto hodnoty jsou všechny záporné, což ukazuje, že v silovém poli Dreiding jsou na rozdíl od předchozích silových polí všechny dvojice polymer – léčivo mísitelné.

Tabulka 10: Hodnoty  $\chi$  parametrů pro silové pole Dreiding.

	CEL	CHIT	PCL	PDLA	PEG	PGA	PHB L	PHB R	PLLA
CIC	-1,73	-1,31	-0,66	-0,43	-0,20	-0,67	-0,79	-0,59	-0,54
CH	-23,78	-25,30	-25,19	-33,36	-23,89	-25,29	-23,27	-29,07	-27,48
IMI	-3,35	-2,92	-2,47	-2,11	-2,28	-2,07	-2,47	-2,11	-2,41
MET	-3,64	-3,03	-1,46	-3,46	-0,33	-2,48	-1,74	-2,63	-2,62
NYS	-3,69	-3,35	-2,62	-3,76	-2,03	-2,73	-2,65	-3,06	-3,20
ERL	-4,71	-4,82	-3,93	-6,04	-3,16	-4,18	-3,64	-4,64	-4,46

Tabulka 11: Hodnoty  $\chi$  parametrů pro silové pole Dreiding seřazené pro porovnání mísitelnosti polymerů.

CIC	CEL	CHIT	PHB_L	PCL	PGA	PHB_R	PLLA	PDLA	PEG
CH	PDLA	PHB_R	PLLA	CHIT	PGA	PCL	PEG	CEL	PHB_L
IMI	CEL	CHIT	PHB_L	PCL	PLLA	PEG	PHB_R	PDLA	PGA
MET	CEL	PDLA	CHIT	PHB_R	PLLA	PGA	PHB_L	PCL	PEG
NYS	PDLA	CEL	CHIT	PLLA	PHB_R	PGA	PCL	PHB_L	PEG
ERL	PDLA	CHIT	PHB_R	CEL	PLLA	PGA	PCL	PHB_L	PEG

V tabulce 11 pro porovnání mísitelnosti polymerů v silovém poli Dreiding jsou nejlépe mísitelnými polymery sestupně CEL, PDLA, které jsou v prvním sloupci tabulky. Dále je dobře mísitelný CHIT, který většinou na druhém místě v řadě mísitelnosti. V první polovině tabulky se nachází i PLLA, ostatní polymery jsou rozmístěny po celé tabulce s výjimkou PGA, který se nachází většinou na posledním místě v řadě mísitelnosti. V druhé polovině tabulky, tedy v oblasti se špatnou mísitelností, se drží rovněž PHB\_L.

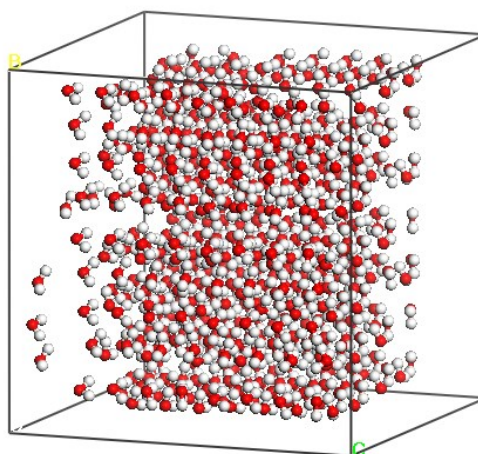
Tabulka 12: Hodnoty  $\chi$  parametrů pro silové pole Dreiding seřazené pro porovnání mísitelnosti léčiv s jednotlivými polymery.

CEL	CHIT	PCL	PDLA	PEG	PGA	PHB L	PHB R	PLLA
CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH
ERL	ERL	ERL	ERL	ERL	ERL	ERL	ERL	ERL
NYS	NYS	NYS	NYS	IMI	NYS	NYS	NYS	NYS
MET	MET	IMI	MET	NYS	MET	IMI	MET	MET
IMI	IMI	MET	IMI	MET	IMI	MET	IMI	IMI
CIC	CIC	CIC	CIC	CIC	CIC	CIC	CIC	CIC

V porovnání mísitelnosti léčiv v silovém poli Dreiding si řady hodnot  $\chi$  parametru léčiv pro polymery nejlépe odpovídaly. Nejlépe mísitelný je v tomto poli CH, poté následují hodnoty ERL, NYS, IMI, MET a nejhůře mísitelný je CIC. Jak můžeme vidět v tabulce, první tři nejlépe mísitelná léčiva jsou téměř vždy ve stejném pořadí na prvních třech místech tabulky. Dreiding je jediné silové pole, v kterém je možné udělat z tabulky výsledků řad mísitelnosti léčiv jednu řadu odpovídající mísitelnosti léčiv v tomto silovém poli.

### 3.1.4 Výpočet mísitelnosti fragmentů s vodou

Pomocí modulu Blends jsme vypočítali  $\chi$  parametr pro různé klastry vody (1, 10, 14 molekul) a fragmenty léčiv a polymerů. Pro výpočet jsme využili modely polymerů PEG a PCL a molekulu léčiva IMI a fragmenty léčiv ERL (ERL\_1, ERL\_2, ERL\_3, viz Obr. 19) a CH (CH\_1, CH\_2, CH\_3, viz Obr. 18). Klastry vody o 10 a 14 molekulách byly vytvořeny podobně jako fragmenty, a to z většího souboru molekul vody. Pomocí modulu MS Visualizer byla vytvořena 500 molekul vody, které byly nejprve v neperiodickém prostředí uspořádány do krychle. Rozměry této krychle byly změřeny pomocí nástroje na měření vzdáleností, který je součástí Analytic tools v modulu MS Visualizer. Největší rozměr (krychle nebyla zcela pravidelná) byl zvolen jako rozměr hrany krychlové periodické cely. Typ cely byl P1, což odpovídá struktuře s primitivní symetrií, a délky hran byly  $25 \times 25 \times 25$  Å (viz Obr. 21). Tato cela byla vytvořena pomocí nástroje MS Crystal Builder.



Obrázek 21: Cella vytvořena pomocí nástroje MS Crystal Builder s 500 molekulami vody.



Po vytvoření byl tento periodický model vody geometricky optimalizován pro všechna silová pole za podobných podmínek, za jakých byly geometricky optimalizovány fragmenty (viz kapitola 3.1.1). Konvergenční kritéria byla nastavena následovně:

Energie 0.002 kcal/mol

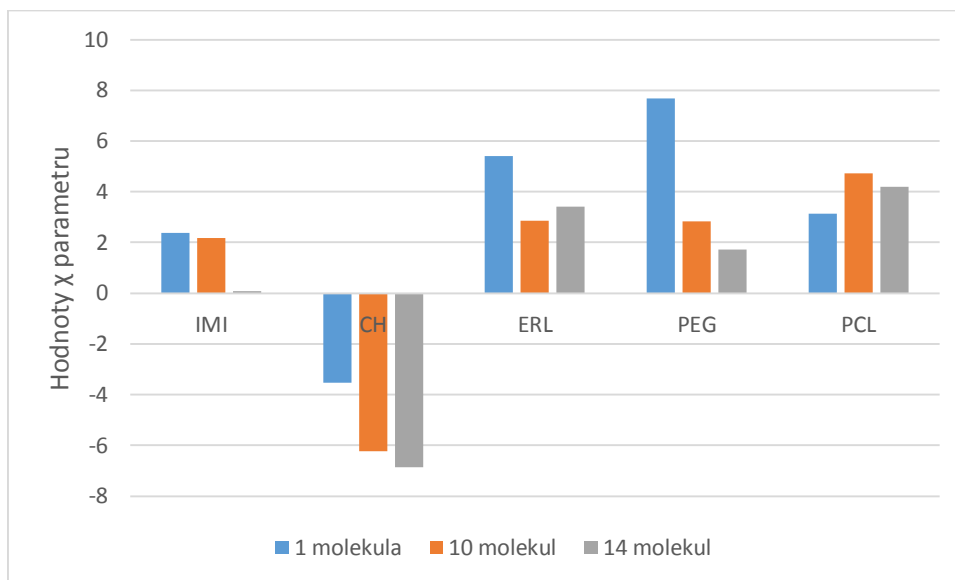
Vnější tlak 0.0001 GPa

Tato předběžná GO měla za úkol upravit počáteční vysokou hodnotu potenciální energie modelu tak, aby bylo možné následně spustit molekulární dynamiku. Parametry dynamiky byly pro všechna silová pole stejné jako u předchozího výpočtu molekulární dynamiky klastrů molekul a léčiv (viz kapitola 3.1.1).

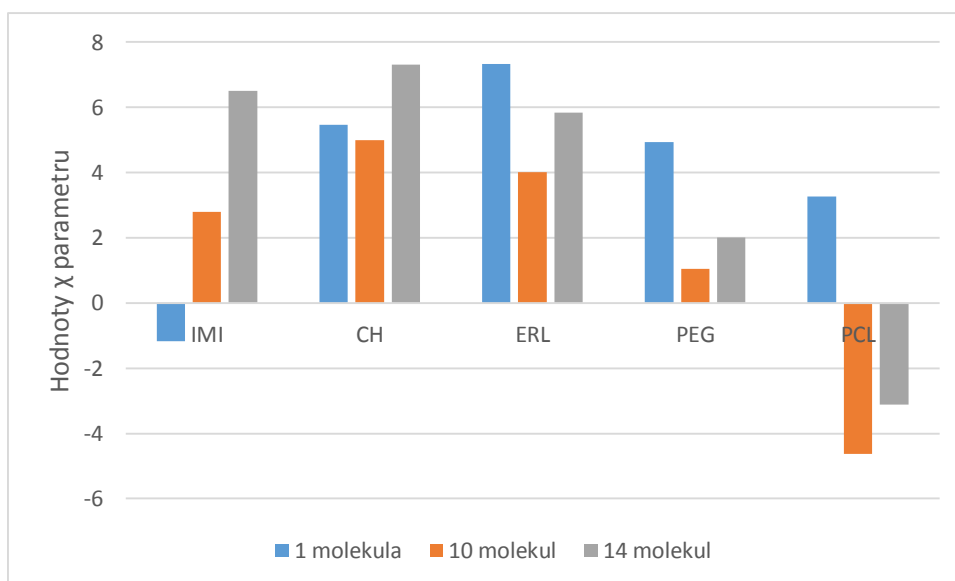
Podobně jako u molekulární dynamiky klastrů léčiv a polymerů byl vybrán model s nejnižší potenciální energií a z tohoto modelu byly vytvářeny klastry o 10 a 14 molekulách. Bylo vytvořeno 10 různých klastrů obsahujících 10 molekul vody a 10 různých klastrů obsahujících 14 molekul vody. Tyto klastry byly zoptimalizovány pro každé silové pole. Parametry této GO byly shodné s počáteční GO modelem obsahujícího 500 molekul vody. Výsledky pro všechna silová pole jsou umístěny v tabulkách v příloze (Příloha č. 1- 6).

### 3.1.5 Porovnání výsledků mísitelnosti polymerů a léčiv s vodou

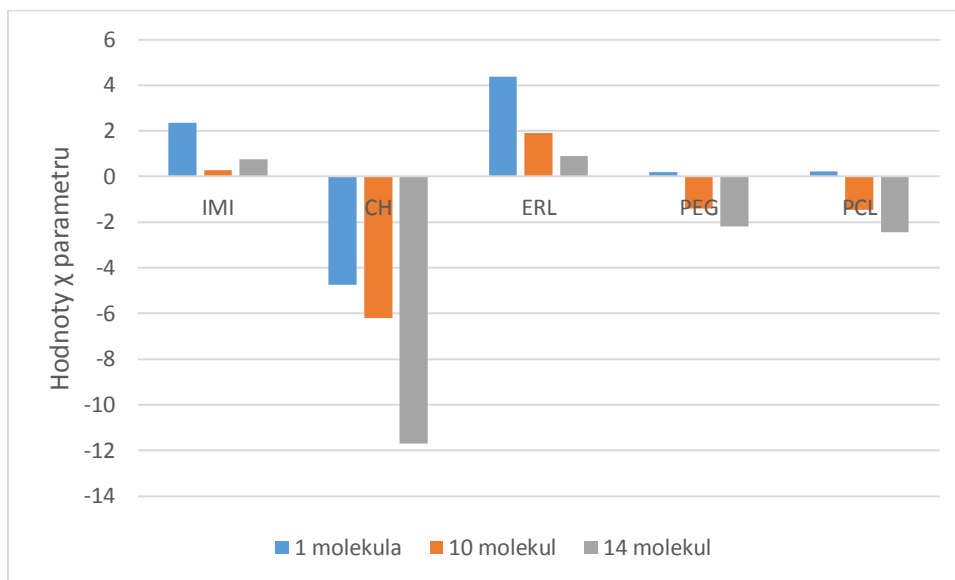
Pro porovnání výsledků jednoho silového pole a odlišného množství molekul vody, použitých pro výpočet Blends, byla vytvořena tabulka s výsledky pro každou látku (viz Přílohy č. 1, 3, 5). Léčiva rozdělená na fragmenty byla pomocí průměrné hodnoty  $\chi$  parametru fragmentů zapsána do tabulky jednou hodnotou odpovídající  $\chi$  parametru molekuly léčiva. V tabulce (viz Přílohy č. 2, 4, 6) je vypsán počet molekul vody při výpočtu, molekuly léčiv a polymerů seřazené sestupně podle mísitelnosti ( $\chi$  parametru). Průměrné hodnoty pro každou molekulu léčiva byly získány stejným výpočtem jako u předchozích výpočtů mísitelnosti fragmentů polymerů a léčiv (viz kapitola 3.1.2). Hodnoty z tabulek (viz Příloha č. 2, 4, 6) byly pro názornost vyneseny do grafů (Graf 1, Graf 2, Graf 3).



Graf 1: Porovnání mísitelnosti vybraných léčiv a polymerů s vodou. Srovnání jedné molekuly vody a vodních klastrů obsahujících 10 a 14 molekul vody. Výsledky při použití silového pole COMPASS.



Graf 2: Porovnání mísitelnosti vybraných léčiv a polymerů s vodou. Srovnání jedné molekuly vody a vodních klastrů obsahujících 10 a 14 molekul vody. Výsledky při použití silového pole PCFF.



Graf 3: Porovnání mísitelnosti vybraných léčiv a polymerů s vodou. Srovnání jedné molekuly vody a vodních klastrů obsahujících 10 a 14 molekul vody. Výsledky při použití silového pole Dreiding.

Pokud porovnáme výsledky odlišných silových polí, lze říci, že výsledky silového pole PCFF jsou zcela odlišné od polí COMPASS a Dreiding. U polí COMPASS a Dreiding odpovídá výsledek CH, jako molekula nejvíce mísitelná s vodou, zatímco u PCFF je CH nemísitelný. Pořadí látek s klesající mísitelností (tzn., že léčivo nejvíce mísitelné s vodou je zobrazeno v prvním řádku) je v silových polích COMPASS a Dreiding téměř stejné (viz Graf 1, 3 a Přílohy č. 2, 6). Po srovnání výsledků s experimentem, lze říci, že silové pole COMPASS odpovídá nejvíce experimentálním datům. Pokud bude hodnoceno pouze, zda je hodnota  $\chi$  parametru kladná nebo záporná (látka je nemísitelná nebo mísitelná), nebudou však výsledky u silového pole COMPASS odpovídat experimentu. Při hodnocení léčiv a polymerů zvláště, budou výsledky více odpovídat experimentu. U silového pole PCFF téměř odpovídají výsledky mísitelných látek experimentálním datům, ale jediný nemísitelný polymer z výpočtu vychází jako nejvíce mísitelná molekula.

Vhodnost výpočtů v silových polích můžeme hodnotit také podle podobného poměru (trendu) ve výsledcích každé látky při výpočtu s odlišným počtem molekul vody. Pro všechny silová pole jsou si trendy porovnání výsledků pro 1, 10 a 14 molekul vody velmi podobné. Nelze však obecně říci, že pro výpočet mísitelnosti postačí 1 molekula vody. Pokud bude hodnoceno pouze to, zda je hodnota  $\chi$  parametru kladná nebo záporná (látka je nemísitelná nebo mísitelná), budou výsledky u silového pole COMPASS odpovídat experimentu. U silového pole Dreiding budou odpovídat výsledky pro fragmenty léčiv, ale

pro polymery se hodnoty pro 1 molekulu liší od hodnot vypočtených pro 10 a 14 molekul. U silového pole PCFF nebudou experimentu odpovídat výsledky pro IMI a PCL.

Lze tedy říci, že pro výpočet mísitelnosti fragmentů léčiv s vodou v silovém poli COMPASS stačí použití 1 molekuly vody a výsledky nejvíce ze všech silových polí odpovídají experimentu. Pokud by látky byly seřazeny sestupně podle rozpustnosti (první je nejvíce rozpustná látka) na základě experimentálních dat, bylo by pořadí následující: PEG [70], IMI [71], CH [72], ERL [73], PCL [74]. U silového pole COMPASS je řada podle mísitelnosti látek s jednou molekulou vody následující: CH, IMI, PEG, ERL, PCL. V těchto dvou řadách se nachází tři z pěti látek na stejném místě v pořadí, zbývající dvě látky, PEG a CH, jsou v pořadí velmi blízko sebe. Rozdíl mezi nimi v míře mísitelnosti je minimální, proto silové pole COMPASS nejvíce odpovídá experimentálním datům.

### 3.2 Výpočet mísitelnosti pomocí hodnot hustoty kohezní energie

V druhé části byla mísitelnost počítána pomocí hustoty kohezní energie (CED). Pro tento výpočet byly využity pouze 2 polymery, kterými jsou PCL a PEG, z důvodu jeho velké časové náročnosti. Z léčiv byly vybrány CH, ERL, IMI (fragmenty těchto léčiv). Monomery pro tvorbu řetězců i fragmenty léčiv jsou použity z výpočtů mísitelnosti v modulu MS Blends (viz kapitola 3.1.1). Tento výpočet probíhal pouze pro silová pole COMPASS a PCFF. Silové pole Dreiding není kompatibilní s modulem Amorphous Cell, který byl u těchto výpočtů použit pro stavbu modelů. V metodě výpočtu pomocí modulu Blends nebyla amorfní cela pro výpočet nutná, protože v tomto modulu je jeden fragment stacionární (báze) a druhý (screen) je náhodně generován na mnoha místech v okolí báze. Takto je hledáno energetické minimum systému, z kterého je vypočten  $\chi$  parametr. Zatímco u postupu, kde je k výpočtu  $\chi$  parametru využíváno kohezní energie, je energetického minima systému dosaženo molekulární dynamikou, která simuluje chování v reálné směsi, kde na sebe působí větší množství polymerů a léčiv. Periodická cela a „zrcadlové“ obrazy molekul v cele simulují toto působení při zachování rozumně velikého modelu. Při molekulární dynamice změní dvě látky vzájemnou polohu v závislosti na energii systému a ustálí se v poloze, kde je energie nejnižší. Model s nejnižší energií (tedy s nejvhodnější vzájemnou polohou polymeru a léčiva) je využit pro výpočet kohezní energie.

### 3.2.1 Výběr reprezentativního řetězce

Pro výpočet CED a závislost jeho hodnot na délce řetězce byly vytvořeny řetězce PCL a PEG o délkách 10, 30, 60 a 90 monomerů. Tyto modely byly označeny jako PCL\_10, PCL\_30, PCL\_60, PCL\_90, PEG\_10, PEG\_30, PEG\_60 a PEG\_90. U všech modelů byla vypočítána hodnota CED. Na základě změny CED v závislosti na délce řetězce, byl vybrán nejkratší řetězec, který hodnotou CED odpovídal řetězcům delším a tedy i reálným řetězcům polymeru, které by bylo velmi časově náročné simulovat. Tento řetězec byl pojmenován jako reprezentativní řetězec. Délka reprezentativního řetězce byla pro každý polymer odlišná. Lišila se také u stejného polymeru v jiných silových polích. Pro každé silové pole a polymer byla teda určena délka reprezentativního řetězce a následující výpočty probíhaly právě na tomto řetězci. Pro všechny struktury jsme provedli výpočet GO s přesností coarse s parametry:

Energie	0,002 kcal/mol
Síla	2,5 kcal/mol/Å
Změna polohy	0,05 Å

Po dokončení GO jsme umístili řetězce polymerů do amorfních cel pomocí modulu Amorphous Cell. Parametry pro tvorbu amorfní cely byly:

Teplota	298 K
Hustota	1
Počet konfigurací	5
Iterační limit	10 000
Statistický soubor	NVT
Termostat	Škálování rychlostí
Maximální deviace	50 000

Po vytvoření amorfní cely, byla z pěti konfigurací vybrána ta s nejnižší energií. Pro další výpočty byla využita pouze tato struktura. Bylo potřeba na struktuře provést GO, tato GO byla provedena s vyšší přesností a to s přesností ultra fine s parametry odpovídajícími předchozí GO (viz kapitola 3.1.1).

Po GO byla spuštěna molekulární dynamika v několika krocích. První část výpočtu molekulární dynamiky byla nastavena na 100 ps s parametry stejnými jako v předchozí molekulární dynamice (viz kapitola 3.1.1) a změněné parametry jsou tyto:

Teplota	298 K
Termostat	Škálování rychlostí
Tlak	0,0001 GPa

V druhém kroku výpočtu dynamiky byl změněn statistický soubor na NPT a počáteční rychlosti nebyly náhodné, ale byly použity rychlosti z předchozí dynamiky. Délka dynamiky byla zpočátku nastavena na 600 ps, ale v závislosti na velikosti modelu byla potřeba jiná doba výpočtu pro ustálení se hustoty modelu (s rostoucím modelem byla doba nutná pro ustálení se hustoty delší).

Po ustálení modelů při výpočtu dynamiky byly vypočteny hodnoty CED pomocí nástroje Cohesive Energy Density v modulu Forcite. Reprezentativní řetězec pro výpočet mísitelnosti byl vybrán jako nejmenší řetězec s odpovídající (nebo velmi podobnou) hodnotou CED, jako mají řetězce větší. Podle tohoto postupu byly vybrány řetězce pro výpočet mísitelnosti s léčivý. Výsledky jsou zaznamenány v Tabulkách 13 a 14 (reprezentativní řetězce jsou zvýrazněny).

Tabulka 13: Hodnoty CED pro různě dlouhé řetězce v silovém poli PCFF.

PCFF	CED [kcal·mol <sup>-1</sup> ·Å <sup>-3</sup> ]	nárůst hodnoty CED [%]
PCL_10	5,53·10 <sup>8</sup>	-
PCL_30	5,45·10 <sup>8</sup>	102
PCL_60	5,55·10 <sup>8</sup>	98
<b>PCL_90</b>	<b>5,83·10<sup>8</sup></b>	95
PEG_10	4,06·10 <sup>8</sup>	-
PEG_30	5,78·10 <sup>8</sup>	70
<b>PEG_60</b>	<b>6,12·10<sup>8</sup></b>	95
PEG_90	6,39·10 <sup>8</sup>	96

Tabulka 14: Hodnoty CED pro různě dlouhé řetězce v silovém poli COMPASS.

COMPASS	CED [kcal·mol <sup>-1</sup> ·Å <sup>-3</sup> ]	nárůst hodnoty CED [%]
<b>PCL_10</b>	<b>4,15·10<sup>8</sup></b>	-
PCL_30	4,00·10 <sup>8</sup>	85
PCL_60	4,12·10 <sup>8</sup>	97
PEG_10	4,94·10 <sup>8</sup>	-
<b>PEG_30</b>	<b>5,79·10<sup>8</sup></b>	101
PEG_60	5,98·10 <sup>8</sup>	96
PEG_90	5,92·10 <sup>8</sup>	103

### 3.2.2 Výpočet mísitelnosti

Po vybrání reprezentativních řetězců byly tyto modely využity pro výpočet mísitelnosti pomocí výpočtu CED. Výpočet mísitelnosti probíhal pro různé objemové koncentrace léčiv v polymeru ( $V_{\text{léčiva}}/V_{\text{polymeru}}$ ). Vybrané koncentrace byly 0.00, 0.25, 0.50, 0.75 a 1.00. Objemy byly vypočítány pomocí nástroje MS. Bylo zjištěno, že závislost objemu na konfiguraci řetězce polymeru je velmi nízká, proto mohl výpočet objemu proběhnout před vložením polymerního řetězce do amorfnní cely a výpočtem GO a pro všechna silová pole probíhal pouze jeden výpočet objemu. U léčiv byly objemy počítány pro jednotlivé fragmenty, u kterých byl pomocí nástroje Volume v MS vypočítán objem každé struktury, a byly vypočítány počty fragmentů pro odpovídající koncentraci. V Tabulce 15 jsou zobrazeny objemy fragmentů. Počty fragmentů pro dané koncentrace lze nalézt v tabulkách v příloze (viz Přílohy č. 7, 8).

Tabulka 15: Objemy fragmentů polymerů a léčiv použitých pro výpočty mísitelnosti.

struktura	V [ $\text{\AA}^3$ ]
CH_1	90,43
CH_2	115,4
CH_3	92,59
ERL	378,84
ERL_1	81,67
ERL_2	107,27
ERL_3	113,20
IMI	64,07
PCL_10	1254
PEG_30	1369
PCL_90	11046
PEG_60	2733

Pro vypočítaný objemový poměr polymeru a fragmentů léčiv byla vždy vytvořena amorfnní cely s parametry odpovídajícími předchozím výpočtům (viz kapitola 3.2.1.). U vytvořených amorfnních cel byla vypočtena GO podle předešlých parametrů (kapitola 3.1.1.) a spuštěna dynamika. Délka výpočtu dynamiky nebyla u všech modelů stejná. Byla závislá na ustálení se hustoty modelu a jeho energie při výpočtu, což záleželo především na velikosti modelu. Z výsledků molekulární dynamiky byla získána hodnota CED. Tyto hodnoty byly zapsány do tabulky a byl z nich vypočten  $\chi$  parametr podle rovnic 8 -13 (viz Teoretická část 2.8). Do rovnic byly dosazeny za CED hodnoty reprezentativního řetězce čistého polymeru a CED hodnoty čistého léčiva s odpovídajícím počtem fragmentů podle daného poměru  $V_{\text{léčiva}}/V_{\text{polymeru}}$ .

Pro výpočet  $\chi$  parametru byly využity hodnoty CED z modelů, kde objemový zlomek vypočítaný podle rovnice 11 je roven hodnotě 0.5, aby výpočet odpovídal výpočtu pomocí modulu Blends, kde byly fragmety léčiva a polymeru stejně velké. Výsledky byly porovnány s výsledky výpočtů pomocí modulu Blends. Porovnání pro silová pole COMPASS a PCFF jsou zobrazeny v Tabulce 16.

Tabulka 16: Hodnoty  $\chi$  parametru pro modely léčiv a polymerů získaných výpočtem Blends nebo z hodnot CED vypočtené v silových polích COMPASS a PCFF.

	COMPASS		PCFF	
	Dynamika	Blends	Dynamika	Blends
CH_PCL	-248,14	-8,09	-612,76	7,58
ERL_PCL	268,60	0,91	-374,61	5,76
IMI_PCL	132,91	6,95	-635,39	6,63
CH_PEG	-286,76	-7,73	-550,08	6,11
ERL_PEG	306,62	1,43	-333,35	1,02
IMI_PEG	134,75	2,12	-590,31	10,42

V Tabulce 16 jsou zobrazeny hodnoty  $\chi$  parametru pro dvojice léčivo\_polymer (např. CH\_PCL). Hodnoty  $\chi$  parametru získané odlišnými výpočty si neodpovídají hodnotou ani trendem růstu mísitelnosti látek. Lze říci, že pokud je  $\chi$  parametr  $< 0$ , tak jsou látky mísitelné a pokud je  $\chi$  parametr  $> 0$ , tak látky mísitelné nejsou. Podle tohoto pravidla lze říci, že v silovém poli COMPASS jsou mísitelné pouze CH s PCL a CH s PEG. Tyto výsledky jsou shodné u obou postupů. V silovém poli PCFF jsou výsledky úplně opačné. Výpočtem za využití dynamiky (tedy z hodnoty CED) jsou všechny látky mísitelné ( $\chi$  parametr  $< 0$ ) a při výpočtu pomocí Blends jsou všechny látky nemísitelné ( $\chi$  parametr  $> 0$ ).

### 3.3 Porovnání výsledků s experimentem

Pro rozhodnutí, zda jsou výsledky správné, je potřeba jejich porovnání s experimentem. Pro porovnání jsou výsledky zjednodušeny na dvě možnosti, mísitelné látky (tzn.  $\chi < 0$ ) jsou v tabulce odškrtnuty (✓) a u látek nemísitelných (tzn.  $\chi > 0$ ) je políčko prázdné. Stejně tak je políčko prázdné v případě, kdy experimentální hodnoty nebyly nalezeny. Toto zjednodušení bylo použito, protože  $\chi$  parametr nelze srovnávat s žádnou reálnou fyzikální veličinou, lze pouze hodnotu parametru porovnávat u látek mezi sebou a říci, zda látka mísitelná je nebo ne. Pro porovnání s experimentem nebyly látky rozděleny na pravotočivé a levotočivé. Výsledky pro PLLA a PDLA byly sjednoceny do jednoho sloupce (P-D,L-LA), protože experimenty jsou většinou prováděny pro racemické směsi těchto látek.



První porovnání proběhlo mezi všemi výsledky získanými pomocí modulu Blends (Tabulky 17- 20).

Tabulka 17: Mísitelnost polymerů a léčiv podle výpočtů v modulu MS Blends pomocí silového pole COMPASS. Záporné hodnoty parametru  $\chi$  (tzn. dobrá mísitelnost) jsou označeny ✓. Zjednodušené vyjádření Tabulky 4.

	CEL	CHIT	PCL	P-D,L-LA	PEG	PGA	PHB
CIC							
CH	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
IMI		✓					
MET		✓	✓				✓
NYS							✓
ERL						✓	

Tabulka 18: Mísitelnost polymerů a léčiv podle výpočtů v modulu MS Blends pomocí silového pole PCFF. Záporné hodnoty parametru  $\chi$  (tzn. dobrá mísitelnost) jsou označeny ✓. Zjednodušené vyjádření Tabulky 7.

	CEL	CHIT	PCL	P-D,L-LA	PEG	PGA	PHB
CIC							
CH							
IMI		✓					
MET	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
NYS							✓
ERL							

Tabulka 19: Mísitelnost polymerů a léčiv podle výpočtů v modulu MS Blends pomocí silového pole Dreiding. Záporné hodnoty parametru  $\chi$  (tzn. dobrá mísitelnost) jsou označeny ✓. Zjednodušené vyjádření Tabulky 10.

	CEL	CHIT	PCL	P-D,L-LA	PEG	PGA	PHB
CIC	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
CH	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
IMI	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
MET	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
NYS	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
ERL	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Tabulka 20: Tabulka s označením mísitelnosti podle nalezených experimentálních hodnot (experimentální hodnoty v tabulce jsou získány ze zdrojů [75–87]).

	CEL	CHIT	PCL	P-D,L-LA	PEG	PGA	PHB
CIC			✓				
CH	✓	✓	✓		✓		✓
IMI	✓		✓		✓		
MET		✓	✓	✓	✓		
NYS		✓			✓		
ERL							

Ze srovnání Tabulek 17-19 s Tabulkou 20 lze vyčíst, že žádné silové pole neposkytlo zcela přesné hodnoty o mísitelnosti. Nejvíce podobné experimentu je pole COMPASS, které ukazuje vyšší mísitelnost léčiv CH a MET, což experimentu odpovídá. U silového pole PCFF je CH označené jako nemísitelné. U  $\chi$  parametrů je dobré si všimnout i velmi nízkých hodnot ( $\chi \leq 0,5$  [88]) jako je například hodnota  $\chi = 0,18$  pro CEL a IMI, které lze tedy také označit za mísitelné, což odpovídá experimentální hodnotě. U silového pole Dreiding nemůžeme říci, zda není 100% pravdivé, jelikož hodnoty nemísitelných látek v tabulce s experimentálními hodnotami, mohou být pouze experimenty nikým neprovedené.

Dále byly porovnávány výsledky experimentů s výsledky získanými pomocí dynamiky, a zároveň s výsledky modulu Blends. V Tabulce 21 jsou zaznačeny výsledky a lze říci, že odlišnost u obou metod je stejná, rozpor s experimentem u jednoho léčiva. Zde však musí vzato v úvahu, že experimentální hodnota pro mísitelnost ERL s polymery nebyla dosud získána, ale mohou být mísitelné. Proto lze říci, že v tomto porovnání výsledků nejvíce odpovídá reálným výsledkům výpočet pomocí dynamiky v silovém poli PCFF. Hodnoty v silovém poli COMPASS si však odpovídají u obou postupů a od experimentálních dat se pro oba postupy silové pole COMPASS liší méně, proto jej v tomto smyslu lze označit za silové pole vhodnější.

Tabulka 21: Srovnání výsledků obou metod s experimentálními daty.

	COMPASS		PCFF		Experimentální hodnoty
	Dynamika	Blends	Dynamika	Blends	
CH_PCL	✓	✓	✓		✓
ERL_PCL			✓		
IMI_PCL			✓		✓
CH_PEG	✓	✓	✓		✓
ERL_PEG			✓		
IMI_PEG			✓		✓

## 4 Závěr

Cílem diplomové práce bylo srovnání metod pro modelování biodegradabilních nosičů léčiv a molekul léčiv pomocí molekulárního modelování v prostředí Materials Studio. Byly využity dva postupy, prvním byly výpočty pomocí modulu Blends a druhým byla molekulární dynamiky. Dále se srovnávaly silová pole obsažená v tomto programu vzhledem s jejich využitelností pro modelování polymerů a léčiv. Metody byly porovnány pouze pro silová pole COMPASS a PCFF. Výsledky pro COMPASS si odpovídaly při obou postupech na rozdíl od PCFF, kde si výsledky odporovaly. Lze tedy říci, že pro silové pole COMPASS lze využít méně výpočetně i časově náročnou metodu pomocí modulu Blends. Vhodnost silového pole COMPASS lze podložit i menším počtem monomerů v reprezentativním řetězci použitým pro dynamiku v porovnání se silovým polem PCFF, které značně snížilo náročnost výpočtu. Lze tedy říci, že i pomocí monomeru lze vypočítat v tomto silovém poli vzájemnou mísitelnost.

Při porovnání silových polí v prvním postupu pro mísitelnost polymerů a léčiv (modul Blends) lze říci, že nejvíce experimentu odpovídaly rovněž výsledky v silovém poli COMPASS, dále Dreiding a jako poslední PCFF. Výsledky však experimentálními datům neodpovídaly úplně, ale lze z nich určit mezi léčivy míru mísitelnosti s polymery a to nejlépe využitím silového pole COMPASS. Při výpočtu mísitelnosti polymerů a léčiv s vodou (rozpustnosti) opět byly nejlepší výsledky získány ze silového pole COMPASS, kde na rozdíl od ostatních silových polí stačí výpočet provést s jednou molekulou vody.

Závěrem lze tedy říci, že jako nejvhodnější pole pro modelování polymerů a léčiv je COMPASS, kde stačí využít méně časově a výpočetně náročný postup pomocí modulu Blends. Výsledky však neodpovídají 100% experimentálními hodnotám, proto je potřeba možná pozměnit postup nebo rozdělení léčiv na fragmenty a pokusit se experiment opakovat a nalézt vhodný postup v silovém poli COMPASS pomocí disipativní částicové dynamiky a modulu Blends.

## 5 Reference

- [1] DUCHÁČEK, V. *Polymer - výroba, vlastnosti, zpracování, použití*. 2. vydání. Praha: Vydavatelství VŠCHT, 2006. ISBN 80-7080-617-6.
- [2] NARAYAN, R. *Degradable materials. Perspectives, issues and opportunities.*, CRC Press, 1990.
- [3] VERT, M. *Bioresorbable polymers for temporary therapeutic applications*. Die Angewandte Makromolekulare Chemie. 1989, roč. 166/167, s. 155 – 168.
- [4] ALBERTSON, A.-C. a S. KARLSSON. *Biodegradation and test methods for environmental and biomedical applications of polymers*. Degradable Materials. Perspectives, Issues, and Opportunities. FL:CRC Press, 1990, s. 263 – 293.
- [5] HERGENROTHER, R. W., H. D. WABERS a S. L. COOPER. *The effect of chain extenders and stabilizers on the in-vivo stability of polyurethanes*. J. Appl. Biomater. 1992, roč. 3, s. 17 – 22.
- [6] SHALABY, S.W. *Bioresorbable polymers*. ,Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. New York: Marcel Dekker, Inc., 1988, s. 465 – 476.
- [7] DROBNIK, J. a RYPACEK F.. *Soluble synthetic polymers in biological systems*. Adv. Polym. Sci. 1984, roč. 57, s. 1 – 50.
- [8] HELLER, J., PANGBURN, S. H. a ROSKOS, K. V. *Development of enzymatically degradable protective coatings for use in triggered drug delivery systems II. derivatized starch hydrogels*. Biomaterials. 1990, roč. 11, s. 345 – 350.
- [9] LANGER, R. *New methods of drug delivery*. Science. 1990, roč. 249, s. 1527– 1533.
- [10] PILLAI, O. a PANCHAGNULA, R.. *Polymers in drug delivery*. Current Opinion in Chemical Biology [online]. 2001, roč. 5, č. 4, s. 447–451 [vid. 20. říjen 2015]. ISSN 13675931. Dostupné z: doi:10.1016/S1367-5931(00)00227-1

- [11] KLEIN, T.. *Implantabilní biodegradabilní oligoesterové systémy s kyselinou listovou* [online]. 2007. Univerzita Karlova. Dostupné z: <https://is.cuni.cz/webapps/zzp/download/140004020>
- [12] CHYTIL, P. *Polymerní nosiče léčiv na bázi HPMA kopolymerů usnadňující směřování do pevných nádorů a pH-řízenou aktivaci léčiva*, Diplomová práce., 2007. PřF UK Praha.
- [13] ULBICH, K. *Možnosti použití syntetických polymerů při vývoji léčiv: od proti nádorové ke genové terapii* [online]. 2007. Dostupné z: [http://www.learned.cz/userfiles/pdf/verejne-prednasky/karel.ulbrich\\_1107.pdf](http://www.learned.cz/userfiles/pdf/verejne-prednasky/karel.ulbrich_1107.pdf)
- [14] HARRIS, J. M. *Poly(ethylene glycol) Chemistry: Biotechnical and Biomedical Application*. Springer, 1992. ISBN 0306440784.
- [15] VERNENGO, J., G. W. FUSSELL, N. G. SMITH a A. M. LOWMAN. *Synthesis and characterization of injectable bioadhesive hydrogels for nucleus pulposus replacement and repair of the damaged intervertebral disc*. Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials. 2010, roč. 93, č. 2, s. 309–317.
- [16] WANG, S., W. CUI a J. BEI. *Bulk surface modifications of polylactide*. Anal Bional Chem. 2005, č. 381, s. 547–556.
- [17] KUPKA, V. *Biodegradabilní polyurethany na bázi polyethylenglykolu.*, 2011. Vysoké učení technické v Brně.
- [18] TEOH, H. S., D. W. HUTMACHER, K. C. TAN, K. F. TAM a I. ZEIN. *Methods for fabricating a filament for use in tissue engineering*. 6730252. 2001. US.
- [19] WOODRUFF, M. A. a D. W. HUTMACHER. *The return of a forgotten polymer- Polycaprolactone in the 21st century*. Progress in Polymer Science [online]. 2010, roč. 35, č. 10, s. 1217–1256. Dostupné z: doi:0079-6700
- [20] MADHAVAN NAMPOOTHIRI, K., N. R. NAIR a R. P. JOHN. *An overview of the recent developments in polylactide (PLA) research*. Bioresource Technology [online]. 2010, roč. 101, č. 22, s. 8493–8501. ISSN 09608524. Dostupné z: doi:10.1016/j.biortech.2010.05.092

- [21] KARJOMAA, S., T. SUORTTI, R. LEMPIÄINEN, J.-F. SELIN a M. ITÄVAARA. *Microbial degradation of poly-(l-lactic acid) oligomers*. *Polymer Degradation and Stability* [online]. 1998, roč. 59, č. 1-3, s. 333–336. ISSN 01413910. Dostupné z: doi:10.1016/S0141-3910(97)00204-8
- [22] CAI, H., V. DAVE, R. A. GROSS a S. P. MCCARTHY. *Effects of physical aging, crystallinity, and orientation on the enzymatic degradation of poly(lactic acid)*. *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics* [online]. 1996, roč. 34, č. 16, s. 2701–2708. ISSN 0887-6266. Dostupné z: doi:10.1002/(SICI)1099-0488(19961130)34:16<2701::AID-POLB2>3.0.CO;2-S
- [23] ANSARI, S. a T. FATMA. *Polyhydroxybutyrate - a Biodegradable Plastic and its Various Formulations*. *International Journal of Innovative Research in Science, Engineering and Technology* [online]. 2014, roč. 3, č. 2, s. 6. Dostupné z: [http://www.ijirset.com/upload/2014/february/68\\_Polyhydroxybutyrate.pdf](http://www.ijirset.com/upload/2014/february/68_Polyhydroxybutyrate.pdf)
- [24] BASTIOLI, C.. *Handbook of Biodegradable Polymers*. Smithers Rapra Technology, 2005. ISBN 978-1-85957-389-1.
- [25] NODA, I., R. A. LAMPE a M. M. SATKOWSKI. *Spray processes using a gaseous flow for preparing biodegradable fibrils, nonwoven fabrics comprising biodegradable fibrils, and articles comprising such nonwoven fabrics* [online]. Google Patents. 1995. Dostupné z: <http://www.google.com/patents/WO1995023249A1?cl=en>. WO Patent App. PCT/US1995/001,690
- [26] KOMÁREK, J., J. MRÁZEK a M. ŠRÁMEK. *Deriváty celulózy*. 1. vyd. 1966.
- [27] ŠNÉVAJSOVÁ, E.. *Chemické úpravy celulózy pro použití v polymerních kompozitech* [online]. 2012. Univerzita Tomáše Bati. Dostupné z: [http://digilib.k.utb.cz/bitstream/handle/10563/22936/%C5%A1n%C3%A9vajsov%C3%A1\\_2012\\_bp.pdf?sequence=1](http://digilib.k.utb.cz/bitstream/handle/10563/22936/%C5%A1n%C3%A9vajsov%C3%A1_2012_bp.pdf?sequence=1)
- [28] JONÁŠOVÁ, E.. *Plazmová příprava textilií s antiroztočovou povrchovou úpravou* [online]., 2011. MASARYKOVA UNIVERZITA. Dostupné z: [http://is.muni.cz/th/211201/prif\\_m/Diplomova\\_Prace.pdf](http://is.muni.cz/th/211201/prif_m/Diplomova_Prace.pdf)

- [29] JOSHI, M., S. W., ALI, R. PURWAR a S. RAJENDRAN, *Ecofriendly antimicrobial finishing of textiles using bioactive agents based on natural products*. Indian Journal of Fibres and Textile Research. 2009, roč. 34, č. 3, s. 295–304.
- [30] SKLENÁŘ Z. a HAŠEK J.. *Nové léčivé látky v magistraliter receptuře I – Nystatin* [online]. 2010, roč. 6, č. 1, s. 5. Dostupné z: <http://www.praktickelekarenstvi.cz/pdfs/lek/2010/01/07.pdf>
- [31] MUTUAL PHARMACEUTICAL COMPANY, Inc. *Nystatin Tablets* [online]. 2015. Dostupné z: <http://www.drugs.com/pro/nystatin-tablets.html>
- [32] BABIČKOVÁ L., SKŘIČKOVÁ J.. *Nové možnosti léčby nemalobuněčného karcinomu plic*. Lékařské listy [online]. 2011. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/nove-moznosti-lecby-nemalobunecneho-karcinomu-plic-459818>
- [33] ROCHE S.R.O. *SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU* [online]. 2005. Dostupné z: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2005/200509199999/anx\\_9999\\_cs.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2005/200509199999/anx_9999_cs.pdf)
- [34] COSTA, D. B., K.-S. H. NGUYEN, B. C. CHO, L. V. SEQUIST, P. A. JACKMAN, G. J. RIELY, B. Y. YEAP, B. HALMOS, J. H. KIM, S. K. JANNE, M. S. HUBERMAN, W. PAO a D. G. TENEN. *Effects of erlotinib in EGFR mutated non-small cell lung cancers with resistance to gefitinib*. *Clin Cancer Res* [online]. 2008, s. 18. Dostupné z: doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-1455.
- [35] HUANG, L. *Amorphous form of erlotinib hydrochloride and its solid amorphous dispersion* [online]. Google Patents. 2009. Dostupné z: <https://www.google.com/patents/US7625911>. US Patent 7,625,911
- [36] SUBISSI, A., D. MONTI, G. TOGNI a F. MAILLAND. *Ciclopirox*. *Drugs*. 2012, roč. 70, s. 2133–2152.
- [37] DOLEŽAL, M. a V. BUCHTA. *Aktuální pohled na skupinu antitykostatik*. *Praktické lékařství*. 2006, č. 1, s. 25–29.



- [38] INC, Teva Pharmaceuticals USA. *CICLOPIROX - ciclopirox solution* [online]. 2011. Dostupné z: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/archives/fdaDrugInfo.cfm?archiveid=52502>
- [39] CHLUPATÝ, T., *KONDENZAČNÍ PRODUKTY 2-FENYL- 1H-IMIDAZOL-4-KARBALDEHYDU S AMINY A DIAMINY* [online]., 2009. Univerzita Pardubice. Dostupné z: [https://dk.upce.cz/bitstream/handle/10195/33695/Chlupaty\\_TKondenzacni\\_produkty\\_PP\\_1cast\\_2009.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://dk.upce.cz/bitstream/handle/10195/33695/Chlupaty_TKondenzacni_produkty_PP_1cast_2009.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
- [40] WERLE, P, F MERZ a M TRAGESER. *Verfahren zur herstellung von hexamethylenbiscyanoguanidin und chlorhexidin* [online]. Google Patents. 2008. Dostupné z: <http://www.google.com/patents/WO2008031456A1?cl=de>. WO Patent App. PCT/EP2006/066,318
- [41] PISKAČ, P., M. CHALUPOVÁ a Š. PROKOPCOVÁ. Český lékopis 1997 [online]. 2003. Dostupné z: <http://www.lekopis.cz/>
- [42] EDWARDS, D. *Nitroimidazole drugs-action and resistance mechanisms I. Mechanism of action. Journal of Antimicrobial Chemotherapy* [online]. 1993, roč. 31, č. 1, s. 9–20. ISSN 0305-7453. Dostupné z: [doi:10.1093/jac/31.1.9](https://doi.org/10.1093/jac/31.1.9)
- [43] MATTEUCCI, M., P. RAO a J. X. DUAN. *Compositions and methods for treating cancer* [online]. B.m.: Google Patents. 2012. Dostupné z: <http://www.google.com/patents/US8299088>. US Patent 8,299,088
- [44] CAMBRIDGE, *Department of Chemistry at the University of Cambridge. The Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC)* [online]. Dostupné z: <http://www.ccdc.cam.ac.uk/solutions/csd-system/components/csd/>
- [45] JANDERKA, P. *Molekulární modelování a teoretická chemie na PC. Chemické listy, Brno* [online]. 1999, č. 94, s. 28–38. Dostupné z: [http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2000\\_01\\_05.pdf](http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2000_01_05.pdf)

- [46] BIOVIA. *Materials Studio* [online]. Dostupné z: <http://accelrys.com/products/collaborative-science/biovia-materials-studio/>
- [47] SKLENOVSKÝ, P. *Molekulová mechanika.*, Úvod do molekulárního modelování [online]. Olomouc: PřF UP, nedatováno. Dostupné z: [http://fch.upol.cz/skripta/momo/molekulova\\_mechanika.pdf](http://fch.upol.cz/skripta/momo/molekulova_mechanika.pdf)
- [48] POSPÍŠIL, M. *Complex Structure Analysis of Intercalates Using Molecular Simulations*. Praha: MFF UK, 2002.
- [49] COMBA, P. a T. W. HAMBLEY. *Molecular Modeling of Inorganic Compounds*. Weinheim: WILEY-VCH, 1995. ISBN 3-527-29915-7.
- [50] POSPÍŠIL, M. a M. VETEŠKA. *Výpočetní postupy v molekulární dynamice* [online]. Dostupné z: <http://www.xray.cz/xray/csca/kol2012/abst/pospisil.htm>
- [51] FLETCHER, R. a C. M. REEVES. *Function minimization by conjugate gradients*. The Computer Journal [online]. 1964, roč. 7, č. 2, s. 149–154. Dostupné z: doi:10.1093/comjnl/7.2.149
- [52] LEVITT, M. a S. LIFSON. *Refinement of protein conformations using a macromolecular energy minimization procedure*. Journal of Molecular Biology [online]. 1969, roč. 46, č. 2, s. 269. Dostupné z: doi:10.1016/0022-2836(69)90421-5
- [53] FLETCHER, R. *Practical Methods of Optimization*. New York: John Wiley & Sons, 1980.
- [54] PRESS, W. H., B. P. FLANNERY, S. A. TEUKOLSKY a W. T. VETTERLING. *Numerical Recipes in C* [online]. 2. vyd. Cambridge: Cambridge University Press, 1986. Dostupné z: [http://www2.units.it/ip1/students\\_area/imm2/files/Numerical\\_Recipes.pdf](http://www2.units.it/ip1/students_area/imm2/files/Numerical_Recipes.pdf)
- [55] CERIOUS2. *Forcefield Based Simulations*. 2000.
- [56] CICCOTTI, G. a W. G. HOOVER. *Molecular dynamics simulation of statistical-mechanical systems*. 1986.

- [57] NOSÉ, S. *A unified formulation of the constant temperature molecular dynamics methods*. The Journal of Chemical Physics [online]. 1984, roč. 81, č. 1, s. 511. ISSN 00219606. Dostupné z: doi:10.1063/1.447334
- [58] BROWN, D. a J. H. R. CLARK. *A comparison of constant energy, constant temperature, and constant pressure ensembles in molecular dynamics simulation of atomic liquids*. Molecular Physics. 1984, s. 1243–1252.
- [59] SUN, H., P. REN a J. R. FRIED. *The COMPASS force field: parameterization and validation for phosphazenes* [online]. 1998, roč. 8, č. 1-2, s. 229–246. Dostupné z: doi:10.1016/S1089-3156(98)00042-7
- [60] BLOMQUIST, J., B. MANNFORS a L. PIETILÄ. *Amorphous cell studies of polyglycolic, poly(l-lactic), poly(l,d-lactic) and poly(glycolic/l-lactic) acids*. Polymer [online]. 2002, roč. 43, č. 17, s. 4571–4583. Dostupné z: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0032386102003129>
- [61] MAYO, S. L., B. D. OLAFSON a W. A. GODDARD. *DREIDING: a generic force field for molecular simulations*. The Journal of Physical Chemistry. 1990, roč. 94, č. 26.
- [62] RAPPÉ, A. K. a W. A. GODDARD. *Charge equilibration for molecular dynamics simulations*. Journal of Physical Chemistry. 1991, roč. 95, s. 3358–3363.
- [63] GASTEIGER, J. a M. MARSILI. *Iterative partial equalization of orbital electronegativity: a rapid access to atomic charges*. Tetrahedron. 1980, roč. 36, s. 3219–3228.
- [64] CASE, F. H. a J. D. HONEYCUTT. *Will My Polymers Mix? : Methods for Studying Polymer Miscibility*. Trends in Polymer Science, [online]. 1994, roč. 2, č. 8. Dostupné z: <http://accelrys.com/resource-center/case-studies/archive/misc/misc.html>
- [65] FLORY, P. J. *Principles of Polymer Chemistry*. New York: Cornell Univ. Press, 1995.
- [66] FLORY, P. J. *Principles of Polymer Chemistry*. Ithaca: Cornell University Press, 1953.

- [67] MARTÍNEZ DE ARENAZA, I., E. MEAURIO a J. R. SARASUA. *Analysis of the Miscibility of Polymer Blends Through Molecular Dynamics Simulations*. inTech [online]. 2012. Dostupné z: doi:10.5772/51327
- [68] HOOGERBRUGGE, P. J. a J.M.V.A. KOELMAN. *Simulating microscopic hydrodynamic phenomena with dissipative particle dynamics*. EPL (Europhysics Letters). 1992, roč. 19, č. 3, s. 155.
- [69] CHENG, F, X GUAN, H CAO, T SU a J CAO. *Characteristic of core materials in polymeric micelles effect on their micellar properties studied by experimental and dpd simulation methods*. International Journal of Pharmaceutics [online]. 2015, roč. 491, č. 1, s. 152–160. Dostupné z: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517315300533>
- [70] SIGMA-ALDRICH CO. LLC. *Polyethylen glycol* [online]. 2016. Dostupné z: [https://www.sigmaaldrich.com/content/dam/sigmaaldrich/docs/Aldrich/Product\\_Information\\_Sheet/p3640pis.pdf](https://www.sigmaaldrich.com/content/dam/sigmaaldrich/docs/Aldrich/Product_Information_Sheet/p3640pis.pdf)
- [71] HEALTH, *The National Institute for Occupational Safety and Health*. *IMIDAZOLE* [online]. 2014. Dostupné z: <http://www.cdc.gov/niosh/ipcsneng/neng1721.html>
- [72] MOHAMMADI, Z. *Chlorhexidine gluconate, its properties and applications in endodontics*. 2008;2(4):113-125. Iranian Endodontic Journal [online]. 2008, roč. 2, č. 4, s. 113\_125. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3834637/>
- [73] WISHART, D. C. KNOX, A. C. GUO, S. SHRIVASTAVA, M. HASSANALI, P. STOTHARD, Z. CHANG a J. WOOLSEY. *DrugBank: a comprehensive resource for in silico drug discovery and exploration*. *Nucleic Acids Res.* [online]. 2006, roč. 34, č. 1. Dostupné z: doi:D668-72. 16381955
- [74] Polymer Source. *Solubility of selected homopolymers synthesized at Polymer Source Inc.* [online]. 2010. Dostupné z: <http://polymersource.com/Resources/Solubility.pdf>
- [75] BERSANI, C., M. BERNA, G. PASUT a F. M. VERONESE. *PEG-metronidazole conjugates: synthesis, in vitro and in vivo properties*. II

Farmaco [online]. 2005, roč. 60, č. 9, s. 783–788. ISSN 0014827X. Dostupné z: doi:10.1016/j.farmac.2005.04.015

- [76] BIGUCCI, F., A. ABRUZZO, B. VITALI, B. SALADINI, T. CERCHIARA, M. C. GALLUCCI a B. LUPPI. *Vaginal inserts based on chitosan and carboxymethylcellulose complexes for local delivery of chlorhexidine: Preparation, characterization and antimicrobial activity*. International Journal of Pharmaceutics [online]. 2015, roč. 478, č. 2, s. 456–463. ISSN 03785173. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijpharm.2014.12.008
- [77] SONG, J., S. J. A. REMMERS, J. SHAO, E. KOLWIJCK, X. F. WALBOOMERS, J. A. JANSEN, S. C.G. LEEUWENBURGH a F. YANG. *Antibacterial effects of electrospun chitosan/poly(ethylene oxide) nanofibrous membranes loaded with chlorhexidine and silver*. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine [online]. 2016, roč. 12, č. 5, s. 1357–1364. ISSN 15499634. Dostupné z: doi:10.1016/j.nano.2016.02.005
- [78] FERNANDES, J. G., D. M. CORREIA, G. BOTELHO, J. PADRÃO, F. DOURADO, C. RIBEIRO, S. LANCEROS-MÉNDEZ a V. SENCADAS. *PHB-PEO electrospun fiber membranes containing chlorhexidine for drug delivery applications*. Polymer Testing [online]. 2014, roč. 34, s. 64–71. ISSN 01429418. Dostupné z: doi:10.1016/j.polymertesting.2013.12.007
- [79] PALMEIRA-DE-OLIVEIRA, R., A. PALMEIRA-DE-OLIVEIRA a J. MARTINEZ-DE-OLIVEIRA. *New strategies for local treatment of vaginal infections*. Advanced Drug Delivery Reviews [online]. 2015, roč. 92, s. 105–122. ISSN 0169409X. Dostupné z: doi:10.1016/j.addr.2015.06.008
- [80] SHIN, M. J., J., G. KIM a J. S. SHIN. *Microencapsulation of imidazole curing agents by spray-drying method using W/O emulsion*. Journal of Applied Polymer Science [online]. 2012, roč. 126, č. S2, s. E108–E115. ISSN 00218995. Dostupné z: doi:10.1002/app.35490

- [81] CHEN, K.-L., Y.-H. SHEN, M.-Y. YEH a F. F. WONG. *Complexes of imidazole with poly(ethylene glycol)s as the thermal latency catalysts for epoxy-phenolic resins*. Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers [online]. 2012, roč. 43, č. 2, s. 306–312. ISSN 18761070. Dostupné z: doi:10.1016/j.jtice.2011.08.007
- [82] HOKKANEN, S., A. BHATNAGAR a M. SILLANPÄÄ. *A review on modification methods to cellulose-based adsorbents to improve adsorption capacity*. Water Research [online]. 2016, roč. 91, s. 156–173. ISSN 00431354. Dostupné z: doi:10.1016/j.watres.2016.01.008
- [83] RASOOL, B. K. A., E. F. ABU-GHARBIEH, R. A. AWNI a A. A. A. RASOO. *In Vitro Release Study of Nystatin from Chitosan Buccal Gel*. Journal of Pharmaceutical Sciences [online]. 2010, roč. 3, č. 1. Dostupné z: [https://www.researchgate.net/publication/232957621\\_In\\_Vitro\\_Release\\_Study\\_of\\_Nystatin\\_from\\_Chitosan\\_Buccal\\_Gel](https://www.researchgate.net/publication/232957621_In_Vitro_Release_Study_of_Nystatin_from_Chitosan_Buccal_Gel)
- [84] URBANOVA, M., M. GAJDOSOVA, M. STEINHART, D. VETCHY a J. BRUS. *Molecular-Level Control of Ciclopirox Olamine Release from Poly(ethylene oxide)-Based Mucoadhesive Buccal Films: Exploration of Structure-Property Relationships with Solid-State NMR*. Molecular Pharmaceutics [online]. 2016, roč. 13, č. 5, s. 1551–1563. ISSN 1543-8384. Dostupné z: doi:10.1021/acs.molpharmaceut.6b00035
- [85] MEDLICOTT, N. J., I. G. TUCKER, M. J. RATHBONE, D. W. HOLBOROW a D. S. JONES. *Chlorhexidine release from poly( $\epsilon$ -caprolactone) films prepared by solvent evaporation*. International Journal of Pharmaceutics [online]. 1996, roč. 143, č. 1, s. 25–35. ISSN 03785173. Dostupné z: doi:10.1016/S0378-5173(96)04675-3
- [86] LAN, S.-F., T. KEHINDE, X. ZHANG, S. KHAJOTIA, D. W. SCHMIDTKE a B. STARLY. *Controlled release of metronidazole from composite poly- $\epsilon$ -caprolactone/alginate (PCL/alginate) rings for dental implants*. Dental Materials [online]. 2013, roč. 29, č. 6, s. 656–665. ISSN 01095641. Dostupné z: doi:10.1016/j.dental.2013.03.014

- [87] REISE, M., R. WYRWA, U. MÜLLER, M. ZYLINSKI, A. VÖLPEL, M. SCHNABELRAUCH, A. BERG, K. D. JANDT, D. C. WATTS a B. W. SIGUSCH. *Release of metronidazole from electrospun poly(l-lactide-co-d/l-lactide) fibers for local periodontitis treatment*. *Dental Materials* [online]. 2012, roč. 28, č. 2, s. 179–188. ISSN 01095641. Dostupné z: doi:10.1016/j.dental.2011.12.006
- [88] GEORGIOS, M. a R.G. KONTOGEORGIS. *Computer aided property estimation for process and product design*. Amsterdam: Elsevier, 2004. ISBN 9780080472287.

## 6 Přílohy

### Výsledky pro silové pole COMPASS

Příloha č. 1: Hodnoty  $\chi$  parametru pro modely léčiv nebo jejich fragmenty (CH, ERL) s různým množstvím vody. Výsledky pro silové pole COMPASS.

	<b>1 H<sub>2</sub>O</b>	<b>10 H<sub>2</sub>O</b>	<b>14 H<sub>2</sub>O</b>
<b>CH_1</b>	10,30	4,77	6,84
<b>CH_2</b>	-34,41	-34,29	-41,85
<b>CH_3</b>	2,20	0,51	1,56
<b>IMI</b>	2,37	2,18	0,09
<b>PEG</b>	3,14	2,83	1,73
<b>ERL_1</b>	0,91	1,22	0,68
<b>ERL_2</b>	11,30	5,91	7,45
<b>ERL_3</b>	6,35	2,34	3,54
<b>PCL</b>	7,67	4,74	4,19

Příloha č. 2: Srovnání mísitelnosti léčiv pro různé množství vody. V případě CH a ERL jsou uvedeny průměrné hodnoty získané z hodnot vypočtených pro fragmenty (viz Příloha č. 1). Léčiva jsou seřazena vzestupně podle hodnot  $\chi$  parametru. Výsledky pro silové pole COMPASS.

<b>1 H<sub>2</sub>O</b>	<b><math>\chi</math></b>	<b>10 H<sub>2</sub>O</b>	<b><math>\chi</math></b>	<b>14 H<sub>2</sub>O</b>	<b><math>\chi</math></b>
CH	-7,30	CH	-9,67	CH	-11,15
IMI	2,37	IMI	2,18	IMI	0,09
PEG	3,14	PEG	2,83	PEG	1,73
ERL	6,19	ERL	3,16	ERL	3,89
PCL	7,67	PCL	4,74	PCL	4,19



## Výsledky pro silové pole PCFF

Příloha č. 3: Hodnoty  $\chi$  parametru pro modely léčiv nebo jejich fragmenty (CH, ERL) s různým množstvím vody. Výsledky pro silové pole PCFF.

	<b>1 H<sub>2</sub>O</b>	<b>10 H<sub>2</sub>O</b>	<b>14 H<sub>2</sub>O</b>
<b>CH_1</b>	9,05	4,90	6,43
<b>CH_2</b>	10,42	7,30	9,25
<b>CH_3</b>	1,12	3,67	6,97
<b>IMI</b>	-1,18	2,79	6,51
<b>PEG</b>	4,93	1,04	2,00
<b>ERL_1</b>	7,64	4,82	6,64
<b>ERL_2</b>	7,80	3,85	5,51
<b>ERL_3</b>	6,46	2,98	5,01
<b>PCL</b>	3,27	-4,63	-3,11

Příloha č. 4: Srovnání mísitelnosti léčiv pro různé množství vody. V případě CH a ERL jsou uvedeny průměrné hodnoty získané z hodnot vypočtených pro fragmenty (viz Příloha č. 3). Léčiva jsou seřazena vzestupně podle hodnot  $\chi$  parametru. Výsledky pro silové pole PCFF.

<b>1 H<sub>2</sub>O</b>	<b><math>\chi</math></b>	<b>10 H<sub>2</sub>O</b>	<b><math>\chi</math></b>	<b>14 H<sub>2</sub>O</b>	<b><math>\chi</math></b>
<b>IMI</b>	-1,18	<b>PCL</b>	-4,63	<b>PCL</b>	-3,11
<b>PCL</b>	3,27	<b>PEG</b>	1,04	<b>PEG</b>	2,00
<b>PEG</b>	4,93	<b>IMI</b>	2,79	<b>ERL</b>	5,72
<b>ERL</b>	7,30	<b>ERL</b>	3,88	<b>IMI</b>	6,51
<b>CH</b>	7,72	<b>CH</b>	5,29	<b>CH</b>	7,55

## Výsledky pro silové pole Dreiding

Příloha č. 5: Hodnoty  $\chi$  parametru pro modely léčiv nebo jejich fragmenty (CH, ERL) s různým množstvím vody. Výsledky pro silové pole Dreiding.

	<b>1 H<sub>2</sub>O</b>	<b>10 H<sub>2</sub>O</b>	<b>14 H<sub>2</sub>O</b>
<b>CH_1</b>	9,05	4,90	6,43
<b>CH_2</b>	10,42	7,30	9,25
<b>CH_3</b>	-1,12	3,67	6,97
<b>IMI</b>	-1,18	2,79	6,51
<b>PEG</b>	4,93	1,04	2,00
<b>ERL_1</b>	7,64	4,82	6,64
<b>ERL_2</b>	7,80	3,85	5,51
<b>ERL_3</b>	6,46	2,98	5,01
<b>PCL</b>	3,27	-4,63	-3,11

Příloha č. 6: Srovnání mísitelnosti léčiv pro různé množství vody. V případě CH a ERL jsou uvedeny průměrné hodnoty získané z hodnot vypočtených pro fragmenty (viz Příloha č. 5). Léčiva jsou seřazena vzestupně podle hodnot  $\chi$  parametru. Výsledky pro silové pole Dreiding.

<b>1 H<sub>2</sub>O</b>	$\chi$	<b>10 H<sub>2</sub>O</b>	$\chi$	<b>14 H<sub>2</sub>O</b>	$\chi$
<b>CH</b>	-5,11	CH	-6,61	CH	-11,85
<b>PEG</b>	0,19	PCL	-1,47	PCL	-2,45
<b>PCL</b>	0,22	PEG	-1,41	PEG	-2,19
<b>IMI</b>	2,36	IMI	0,27	IMI	0,75
<b>ERL</b>	4,90	ERL	2,28	ERL	1,09

Příloha č. 7: Objemové poměry ( $V_{\text{léčiva}}/V_{\text{polymer}}$ ) fragmentů léčiv a vybraných řetězců (PCL\_10 a PEG\_30) v silovém poli COMPASS. N je počet fragmentů léčiva.

		PCL_10		PEG_30	
	$V_{\text{léčiva}}$ [Å <sup>3</sup> ]	N	poměr (v/v)	N	poměr (v/v)
			0,5		0,5
CH_1	90,43	7	0,50	8	0,53
CH_2	115,4	5	0,46	6	0,51
CH_3	92,59	7	0,52	8	0,54
ERL_1	81,67	8	0,52	8	0,48
ERL_2	107,27	6	0,51	7	0,55
ERL_3	113,2	5	0,45	5	0,41
IMI	64,07	10	0,51	10	0,47
			0,25		0,25
CH_1	90,43	3	0,22	4	0,26
CH_2	115,4	3	0,28	3	0,25
CH_3	92,59	3	0,22	4	0,27
ERL_1	81,67	4	0,26	4	0,24
ERL_2	107,27	3	0,26	3	0,24
ERL_3	113,2	3	0,27	3	0,25
IMI	64,07	5	0,26	5	0,23
			0,75		0,75
CH_1	90,43	10	0,72	11	0,73
CH_2	115,4	8	0,74	9	0,76
CH_3	92,59	10	0,74	11	0,74
ERL_1	81,67	11	0,72	12	0,72
ERL_2	107,27	9	0,77	10	0,78
ERL_3	113,2	8	0,72	9	0,74
IMI	64,07	14	0,72	16	0,75

Příloha č. 8: Objemové poměry ( $V_{\text{léčivo}}/V_{\text{polymer}}$ ) fragmentů léčiv a vybraných řetězců (PCL\_90 a PEG\_60) v silovém poli PCFF. N je počet fragmentů léčiva.

		PCL_90		PEG_60	
	$V_{\text{léčiva}}$ [Å <sup>3</sup> ]	N	poměr (v/v)	N	poměr (v/v)
			<b>0,5</b>		<b>0,5</b>
CH_1	90,86	61	0,50	15	0,50
CH_2	119,49	46	0,50	11	0,48
CH_3	92,3	60	0,50	15	0,51
ERL_1	83	66	0,50	16	0,49
ERL_2	108,05	51	0,50	13	0,51
ERL_3	113,56	49	0,50	12	0,50
IMI	64,07	86	0,50	21	0,49
			<b>0,25</b>		<b>0,25</b>
CH_1	90,86	30	0,25	7	0,23
CH_2	119,49	23	0,25	6	0,26
CH_3	92,3	30	0,25	7	0,24
ERL_1	83	33	0,25	8	0,24
ERL_2	108,05	25	0,24	6	0,24
ERL_3	113,56	24	0,25	6	0,25
IMI	64,07	43	0,25	11	0,26
			<b>0,75</b>		<b>0,75</b>
CH_1	90,86	91	0,75	22	0,73
CH_2	119,49	69	0,75	17	0,74
CH_3	92,3	90	0,75	22	0,74
ERL_1	83	99	0,74	24	0,73
ERL_2	108,05	76	0,74	19	0,75
ERL_3	113,56	73	0,75	18	0,75
IMI	64,07	129	0,75	32	0,75