



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

Институт фармации
Кафедра химии

Фрактальная размерность твёрдой фазы как дескриптор в QSPR

Докладчик:

Терехов Роман Петрович, аспирант 2-го года

E-mail: r.p.terekhov@yandex.ru

Научный руководитель:

д-р фарм. наук, проф. Ирина Анатольевна Селиванова

Москва, 2020

Quantitative Structure-Property Relationship (QSPR)



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

Поиск количественных соотношений структура-свойство лежит в основе моделей, позволяющих прогнозировать физические и физико-химические свойства материалов

ВОЗМОЖНЫЕ ПРИМЕНЕНИЯ

Фармацевтический анализ



Внедрение неразрушающих автоматизированных методов контроля качества фармацевтических субстанций

Поисковые исследования



Конструирование новых материалов с заданными свойствами

**Для разработки релевантных моделей QSPR
требуется поиск валидных дескрипторов**

Что такое «фрактал»?



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

Под «фракталом» понимают совокупность отдельных элементов, формирующих единую систему, и характеризующуюся самоподобием.

**Фрактальная размерность –
математическая характеристика
фрактального объекта**

$$D = \frac{\log N}{\log M}$$

Число элементов
на одном уровне
системы

Отношение размеров
элементов различного
уровня



Многие физические объекты (деревья, снежинки, города, материки...) характеризуются не идеальным, а статистическим самоподобием

Цель: оценить возможности фрактального анализа поверхности фармацевтических субстанций в построении моделей QSPR.



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ



Дигидрокверцетин (ДКВ)

Субстанция природного биофлавоноида,
лиофилизированная
в водно-спиртовой среде
с добавлением различных коформеров
(мочевина, ванилин, бензальдегид, коричный альдегид,
никотиновая кислота)



Бифидумбактерин

Биомасса *Bifidobacterium bifidum*,
лиофилизированная
в культуральной среде
с добавлением
сахароза-желатин-молочной смеси
(выдержанная при 50 °С в течение разливного времени)

Исследуемый лиофилизат

Микроскопия и фрактальный анализ

Микроскопию осуществляли на инвертированном микроскопе **Axiovert S 100** (Zeiss AG, Германия) при увеличении **400×**. Полученные изображения были **монохромизированы**.

Фрактальная размерность была рассчитана в программе **FDim** (Laboratory for Computational Longitudinal Neuroimaging, Harvard Medical School, США)

Физико-химический анализ

Растворимость лиофилизатов **ДКВ** оценивали согласно Государственной фармакопее России XIV издания

Значение pH суспензий **Бифидумбактерина** оценивали на потенциометре **pH 510** (Euthech instruments, Нидерланды)

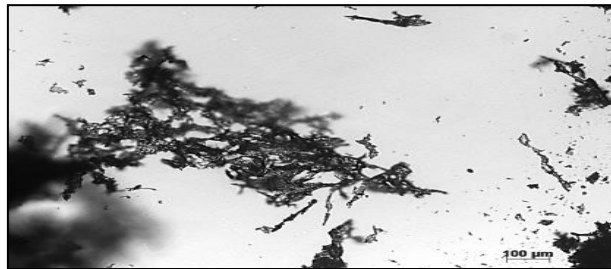
Валидация результатов

Позлементная кросс-валидация: из генеральной выборки результатов постепенно изымается **по одному элементу**, который используется в качестве **контроля**. **Остальная часть** выступает в качестве **обучающей выборки**. Рассчитывается значение **RSD**.

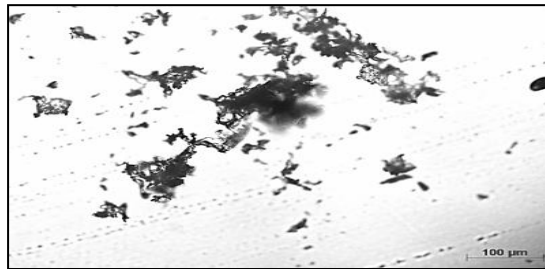
Микроскопия лиофилизатов ДКВ



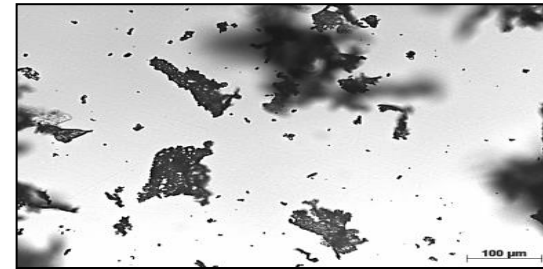
СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ



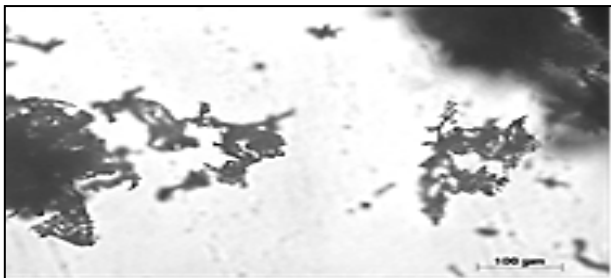
ДКВ без коформеров



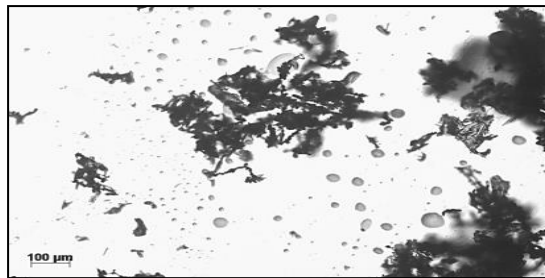
ДКВ с ванилином



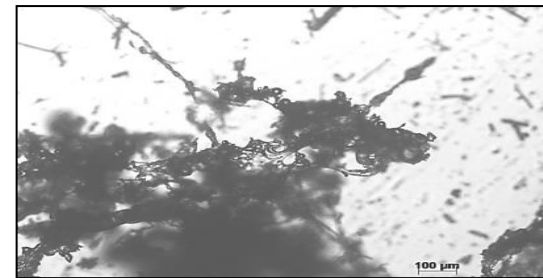
ДКВ с
НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТОЙ



ДКВ с бензальдегидом



ДКВ с
коричным альдегидом



ДКВ с мочевиной

Анализ растворимости лиофилизатов ДКВ



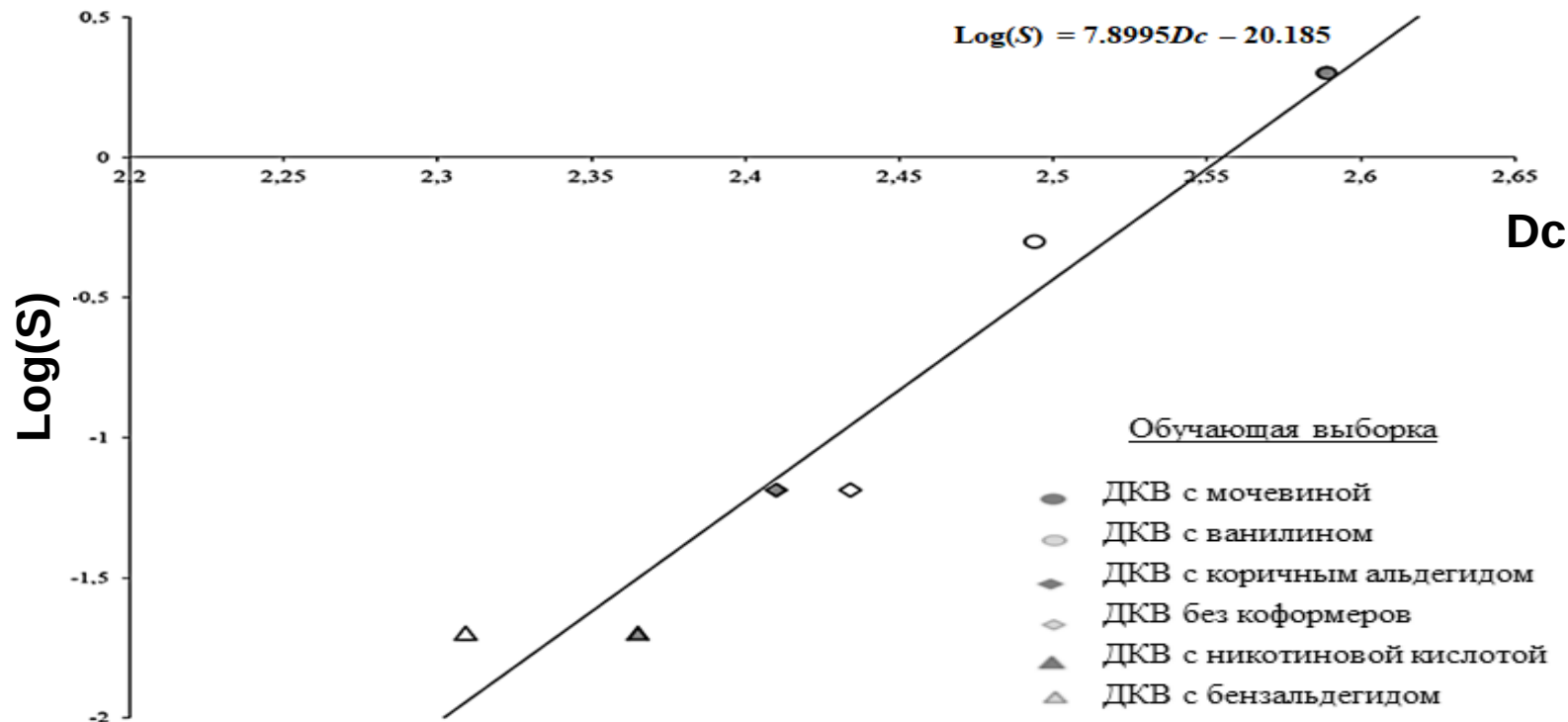
СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

Образец	Растворимость в терминах ГФ РФ XIII	Диапазон растворимости, г/мл
ДКВ с бензальдегидом	умеренно растворим	0,01 – 0,03
ДКВ с никотиновой кислотой	умеренно растворим	0,01 – 0,03
ДКВ с коричневым альдегидом	растворим	0,03 – 0,10
ДКВ без коформеров	растворим	0,03 – 0,10
ДКВ с ванилином	хорошо растворим	0,10 – 1,00
ДКВ с мочевиной	очень хорошо растворим	>1,00

Связь фрактальной размерности и растворимости



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ



Наблюдается прямая логарифмическая зависимость ($r^2 = 0,9417$)

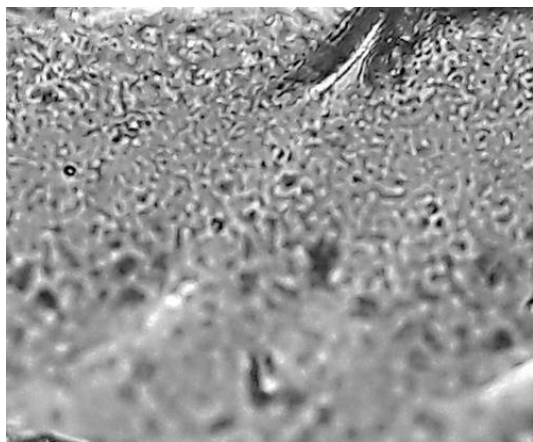
Поэлементная кросс-валидация данных по ДКВ



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

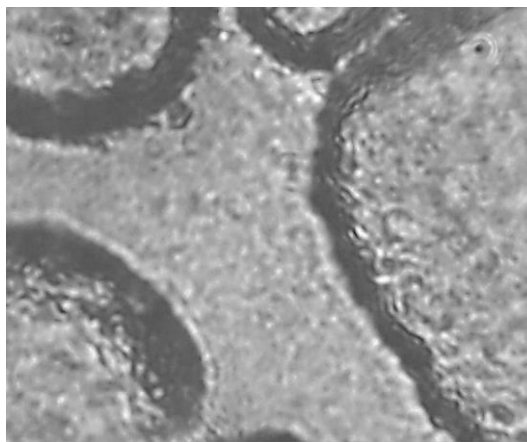
Образец	Dc полученное в ходе эксперимента	Уравнение линейной зависимости $\text{Lod}(S)$ от Dc без образца	Dc рассчитанная по уравнению	Абсолютная ошибка, %	Средняя абсолютная ошибка, %
ДКВ с бензальдегидом	2.309	$\text{Log}(S) = 8.7974Dc - 22.456$	2.359	2.18	1.17
ДКВ с никотиновой кислотой	2.365	$\text{Log}(S) = 7.3363Dc - 18.780$	2.328	1.55	
ДКВ с коричневым альдегидом	2.410	$\text{Log}(S) = 7.6845Dc - 19.666$	2.405	0.22	
ДКВ без коформера	2.434	$\text{Log}(S) = 7.7002Dc - 19.667$	2.400	1.40	
ДКВ с ванилином	2.494	$\text{Log}(S) = 7.3941Dc - 19.010$	2.530	1.45	
ДКВ с мочевиной	2.597	$\text{Log}(S) = 7.6589Dc - 19.398$	2.603	0.22	

Микроскопия образцов Бифидумбактерина



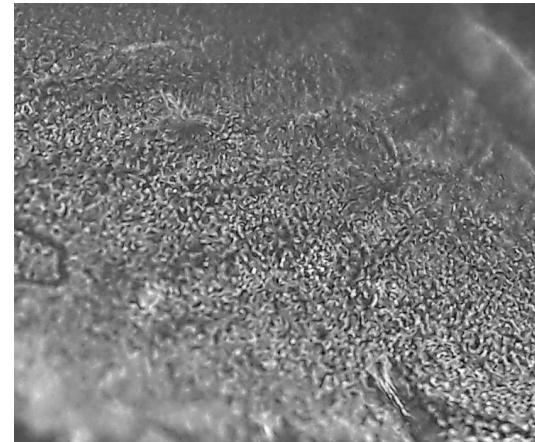
Исходный образец

2.3001



После 30 мин при 50 °C

2.3935



После 120 мин при 50 °C

2.5114

Увеличение фрактальной размерности поверхности

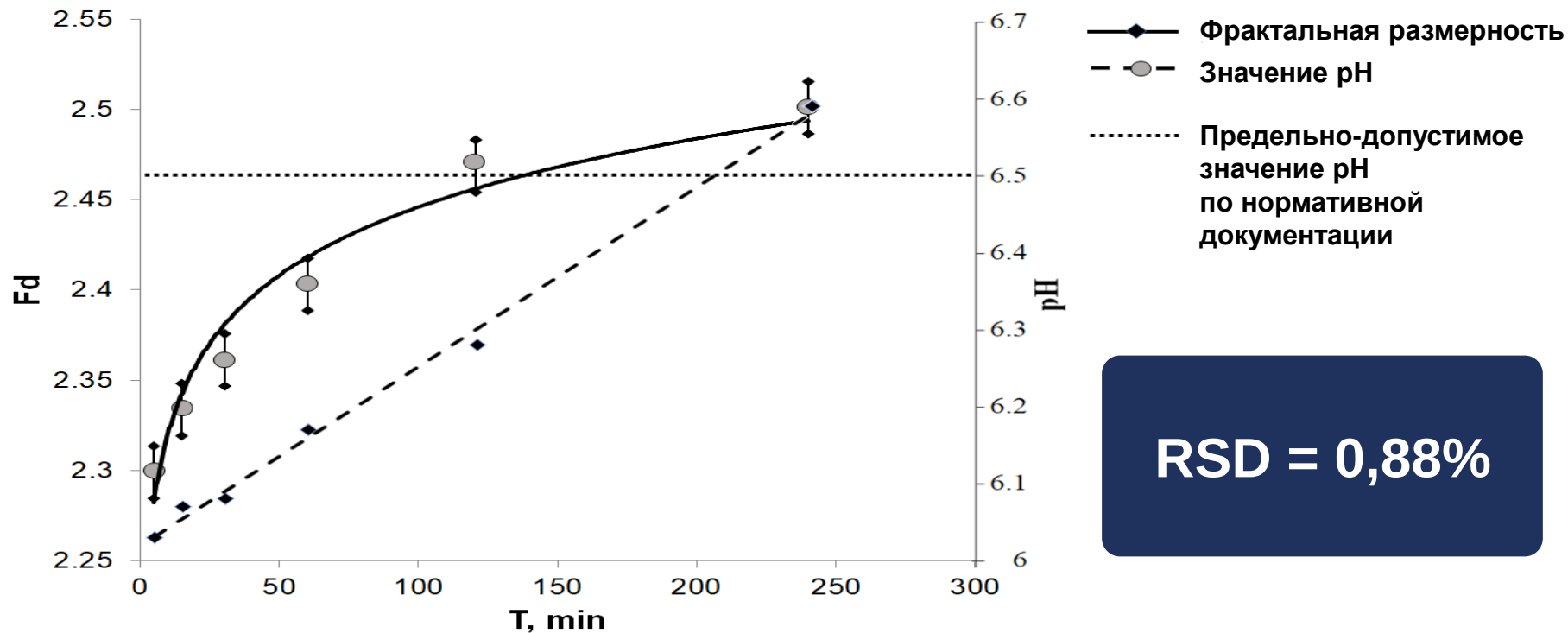
5.93

6.08

6.59

Увеличение значения pH суспензии

Связь фрактальной размерности со значением pH



RSD = 0,88%

Наблюдается прямая логарифмическая зависимость ($r^2 = 0,9483$)

Выводы

- ★ Продемонстрирована корреляция между фрактальными размерностями поверхностей для субстанций и их физико-химическими свойствами для ДКВ и Бифидумбактерина
- ★ Фрактальную размерность можно рассматривать в качестве дескриптора в моделях QSPR
- ★ Дескриптор пригоден как для химических, так и биотехнологических субстанций

Спасибо за внимание!



Роман Терехов

**Кафедра химии,
Институт фармации, Сеченовский университет**

Тел: +7 965 232 51 22

**E-mail: r.p.terekhov@yandex.ru
terekhov_r_p@student.sechenov.ru**