

Вплив етанолу та води на фізико-хімічні процеси розчеплення парацетамолу та гліцину

А.Г. Барилка*, Р.М. Балабай

Криворізький державний педагогічний університет, пр. Гагаріна, 54, 50085 Кривий Ріг, Україна

(Одержано 14.08.2017, у редакційній формі – 15.11.2017, опубліковано online 24.11.2017)

У рамках методів функціоналу густини електронів і псевдопотенціалу з перших принципів, було визначено особливості фізико-хімічних процесів, що відбуваються в молекулах парацетамолу або гліцину в присутності води або етанолу. Було створено чотири групи атомних моделей: I – дві молекули парацетамолу та дві молекули води на примітивну комірку штучної суперрешітки, що відповідає концентрації $5.4 \times 10^{26} \text{ м}^{-3}$, II – дві молекули парацетамолу та дві молекули етанолу, III – дві молекули гліцину та дві молекули води, IV – дві молекули гліцину та дві молекули етанолу. Результати обчислень для атомних систем представлено їх повною енергією, просторовим розподілом густини валентних електронів та електричними зарядами атомних остовів молекул.

Виявлено перерозподіл електричних зарядів в околі атомів в молекулах парацетамолу та гліцину після введення молекул води та етанолу. На картах розподілу електронної густини валентних електронів було зафіксовано «стікання» електронів в область простору між молекулою розчинником та молекулами препарату. Зафіксовано утворення поверхневого хімічного з'єднання, що може призвести до розвалу молекули лікарського засобу на радикали. Особливо чітко це бачимо в модельних структурах, що складаються з парацетамолу та води або етанолу.

Ключові слова: Метод функціонала електронної густини, Метод псевдопотенціалу, Парацетамол, Гліцин, Вода, Етанол.

DOI: 10.21272/jnep.9(6).06022

PACS numbers: 61.46. + w, 71.15.Mb, 73.22. – f,
73.63. – b

1. ВСТУП ТА ПОСТАНОВКА ЗАДАЧІ

Інформація про взаємодію лікарських препаратів з різними рідинами, що використовує людина, про зміни ефективності та безпеки одного засобу при одночасному його застосуванні з іншими препаратами, важлива для визначення фізико-хімічних властивостей певного засобу.

Acetaminophen (APAP) (або парацетамол) має хімічну формулу $C_8H_9NO_2$ та є лікарським засібом з групи анілідів, анальгетиком і антипіретиком з групи анілідів, має жарознижувальну дію. Однією з важливих переваг парацетамолу є великий спектр терапевтичної дози. Але є відомості, що терапевтичні властивості парацетамолу, як засобу від респіраторних захворювань, можуть бути токсичними для пацієнтів, які приймають одночасно препарати (настоянки лікарських рослин, седативні засоби), що містять в різних концентраціях етанол як розчинник [1-4]. Також відомо, що парацетамол в присутності води може піддаватися гідролізу до *n*-амінофенола [5, 6].

Що стосується гліцину, котрий є нейромедіатором гальмівного типу дії та регулятором метаболічних процесів у центральній нервовій системі, то медична практика показує, що його можна поєднувати з етанолом [7, 8]. Гліцин має будову NH_2-CH_2-COOH і є однією з замінних амінокислот, що входять до складу білків та інших біологічно активних речовин в організмі людини. Взагалі, амінокислоти краще розчиняються у воді, ніж в органічних розчинниках. Гліцин – субстрат двох найважливіших його препаратів «Гліцину» та «Гліциседу», які застосовують для підвищення розумової працездатності, в складі комплексної терапії при психоемоційному напруженні [9].

Звідси важливо визначити особливості фармакодинамічних взаємодій медикаментів з розчинниками.

Таким чином, метою даної роботи є деталізація на атомарному рівні фізико-хімічних процесів розчеплення молекул парацетамолу та гліцину в присутності розчинників (води та етанолу) в рамках методів функціоналу електронної густини та псевдопотенціалу із перших принципів. Усі розрахунки просторових розподілів валентних електронів, електричних зарядів різних атомних остовів молекул та повної енергії були зроблені за допомогою власного програмного коду [10].

2. МЕТОДИ ОБЧИСЛЕННЯ

Розрахункові результати були одержані за допомогою авторського програмного коду [10], що реалізує алгоритм квантової динаміки, якщо одночасно оптимізуються змінні електронної та ядерних підсистем багатоатомної структури, або алгоритм самоузгодженого розв'язку рівнянь Кона-Шема в локальному наближенні, якщо визначаються тільки електронні змінні при фіксованих атомних остовах. Слідуючи Кону і Шему [11, 12], електронна густина записувалася в термінах зайнятих ортонормованих одночастинкових хвильових функцій:

$$n(r) = \sum_i |\Psi_i(r)|^2, \quad (1)$$

Точка на поверхні потенціальної енергії в наближенні Борна-Оппенгеймера визначалася мінімумом енергетичного функціоналу по відношенню до хвильових функцій:

* barilkaalena@gmail.com

$$E[\{\Psi_i\},\{R_j\},\{\alpha_v\}] = \sum_i \int_{\Omega} d^3r \Psi_i^*(r) \left[-\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 \right] \Psi_i(r) + U[\{n(r)\},\{R_j\},\{\alpha_v\}], \quad (2)$$

де R_j – координати атомних остовів, α_v – всі можливі зовнішні впливи на систему.

У загальноприйнятому формулюванні мінімізація енергетичного функціоналу (2) по відношенню до

одночастинкових орбіталей при накладених на них додаткових умовах ортонормування приводить до одночастинкових рівнянь Кона-Шема [13]:

$$\left\{ -\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 + \frac{\partial U}{\partial n(r)} \right\} \Psi_i(r) = \varepsilon_i \Psi_i(r). \quad (3)$$

У розв'язку цих рівнянь можна використовувати формалізм псевдопотенціалу [14, 15], згідно якого тверде тіло розглядається як набір валентних електронів та іонних остовів. У псевдопотенціальному наближенні оператор псевдо потенціалу V_{PS} , що описує взаємодію валентних електронів з остовом, є малим, а відповідна йому псевдохвильова функція гладкою. Алгоритм обчислень передбачав наявність трансля-

ційної симетрії в досліджуваній атомній системі, тому спочатку була створена суперрешітка із одиничною комірною тетрагонального типу. Розмір комірки підбирався таким, щоб уникнути або забезпечити взаємодії структур, що транслюються у всіх напрямках. Псевдохвильові одноелектронні функції розкладалися в ряд за плоскими хвилями:

$$\Psi_j(\vec{k}, \vec{r}) = \frac{1}{\sqrt{N_0} \sqrt{\Omega}} \sum_{\vec{G}} b_j(\vec{k} + \vec{G}) \exp(i(\vec{k} + \vec{G})\vec{r}), \quad (4)$$

де \vec{G} – вектори оберненої решітки, \vec{k} – хвильовий вектор із зони Бриллюена кристала або штучної суперрешітки, Ω – об'єм одиничних комірок, з яких складається періодичний кристал або штучна суперрешітка при відтворенні неперіодичних об'єктів.

Повний кристалічний потенціал конструюється як сума іонних псевдопотенціалів, які не перекриваються та пов'язані з іонами (ядра + остовні електрони), розташовані в позиціях \vec{R}_S :

$$V_{крст}(\vec{r}) \rightarrow V_{PS}(\vec{r}) = \sum_{\vec{p}} \sum_S \bar{V}_S^{PS}(\vec{r} - \vec{p} - \vec{R}_S). \quad (5)$$

Рівняння (3) після Фур'є-перетворення в обернений простір має вигляд:

$$\sum_{\vec{G}} \left[\left\{ \frac{\hbar^2}{2m} (\vec{k} + \vec{G})^2 - \varepsilon_j \right\} \delta_{\vec{G}, \vec{G}'} + V_{KS}(\vec{k} + \vec{G}, \vec{k} + \vec{G}') \right] b_j(\vec{k} + \vec{G}) = 0, \quad (6)$$

де V_{KS} – потенціал Кона-Шема, що визначається як

$$V_{KS}(\vec{k} + \vec{G}, \vec{k} + \vec{G}') = V_{ps}(\vec{k} + \vec{G}, \vec{k} + \vec{G}') + V_H(\vec{G}' - \vec{G}) + V_{xc}(\vec{G}' - \vec{G}). \quad (7)$$

У загальному випадку вирази, що описують потенціали взаємодій, є комплексними. Використання атомних базисів, які містять у точковій групі симетрії операцію інверсії, приводить до того, що Фур'є-компоненти в розкладі всіх виразів є дійсними [16].

Основною величиною у формалізмі функціонала електронної густини є густина заряду. Її оцінюють із самоузгодженого розв'язку рівнянь (6), який має бути проведений у всіх точках не приведеної частини зони Бриллюена:

$$\rho(\vec{G}) = \frac{2}{N_T} \sum_{\vec{k}} \sum_j \sum_{\alpha \in T} \sum_{\vec{G}'} b_j^*(\vec{k} + \vec{G}' + \alpha \vec{G}) b_j(\vec{k} + \vec{G}') \quad (8)$$

де j означає додавання по всім зайнятим станам, N_T – число операторів α в точковій групі T атомного базису та множник 2 враховує виродження по спіну.

Розрахункові зусилля можна скоротити, якщо використовувати метод спеціальних точок. Існують різні підходи щодо вибору цих точок. Так, можуть використовуватись рівномірні або нерівномірні сітки \vec{k} – точок, можна з прийнятною точністю замінити сумування за кінцевим числом спеціальних точок до однієї точки в зоні Бриллюена. Можна обмежитись лише Γ -точкою в зоні Бриллюена, особливо це стосується штучних періодичних систем [17].

Розподіл електронів по енергіям отримувався шляхом числового обчислення похідної $\lim_{\Delta E \rightarrow 0} \Delta N / \Delta E$, де ΔN – кількість дозволених станів, що припадають на проміжок енергії ΔE , із отриманого під час діагоналізації матриці Кона-Шема одночастинкового енергетичного спектра, кількість значень в якому контролюється розміром розкладу хвильової функції. Відповідно до ідеології функціонала електронної густини кількість зайнятих станів при $T = 0$ К визначалися половиною кількістю електронів у атомному базисі (у зв'язку з неврахуванням спіну електрона).

У зв'язку з тим, що алгоритм обчислень передбачає наявність трансляційної симетрії в досліджуваній атомній системі, нами моделювалася суперкомірка тетрагонального типу $a \neq b \neq c, \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, параметри та атомний базис якої визначалися об'єктом дослідження.

Результатом розрахунків електронної структури багатоатомної системи в межах теорії функціонала електронної густини є електронна густина $n(r) = |\psi(r)|^2$, котра є неперервною величиною, нормованою на повну кількість електронів в системі – у нашому випадку на повну кількість електронів в одиничній комірниці суперрешітки. Для оцінки перерозподілу електронного заряду між атомами розраховувався вираз в околі атома α об'ємом V :

$$q_\alpha = Z_\alpha - \int_V n(\vec{r}) d^3. \quad (9)$$

3. ОБ'ЄКТИ ОБЧИСЛЕННЯ

Особливості фізико-хімічних процесів, що відбуваються в молекулах парацетамолу або гліцину в присутності води або етанолу, оцінювалися змінами повної енергії чистих препаратів та з додаванням розчинників і змінами заряду в околі атомних остовів молекул лікарських засобів після підведення молекул розчинників.

Алгоритм дослідження змін повної енергії та електричного заряду на іонних остовах під час підведення молекул розчинників до молекул парацетамолу та гліцину полягав у наступному. Було створено чотири групи атомних моделей: I – дві молекули парацетамолу та дві молекули води на примітивну комірку штучної суперрешітки, що відповідає концентрації $5.4 \times 10^{26} \text{ м}^{-3}$, II – дві молекули парацетамолу та дві молекули етанолу, III – дві молекули гліцину та дві молекули води, IV – дві молекули гліцину та дві молекули етанолу (див. рис. 1). Визначення концентрації препаратів в розчинах проводилося з урахуванням, що на одну примітивну комірку об'ємом 3104.6029 \AA^3 приходить дві молекули парацетамолу або гліцину. Молекули води або етанолу встановлювалися на різних позиціях по відношенню до молекул парацетамолу або гліцину. Для кожної атомної конфігурації, що відповідала цим різним фіксованим позиціям молекул, обчислювалася повна енергія та електричний заряд на атомних остовах. При цьому відстань між молекулами води або етанолу та молекулами парацетамолу або гліцину була не меншою ніж сума борівських радіусів найближчих атомів, з яких складаються молекули розчинників, що наближуються до молекул досліджуваних препаратів.

Обчислення проводилося тільки для Γ -точки зони Брилюєна штучної суперрешітки. Атомний базис примітивної комірки штучної решітки для відтворення системи парацетамол-етанол в концентрації 5.4×10^{26} складався з 58 різних атомів, парацетамол-вода – з 46 атомів, гліцин-етанол – з 38 атомів, гліцин-вода – з 26 атомів. Вибір концентрації молекул препарату для розрахунку був таким, щоб уникнути взаємодії між молекулами препарату, але врахувати взаємодію між ними і молекулами розчинників. Так

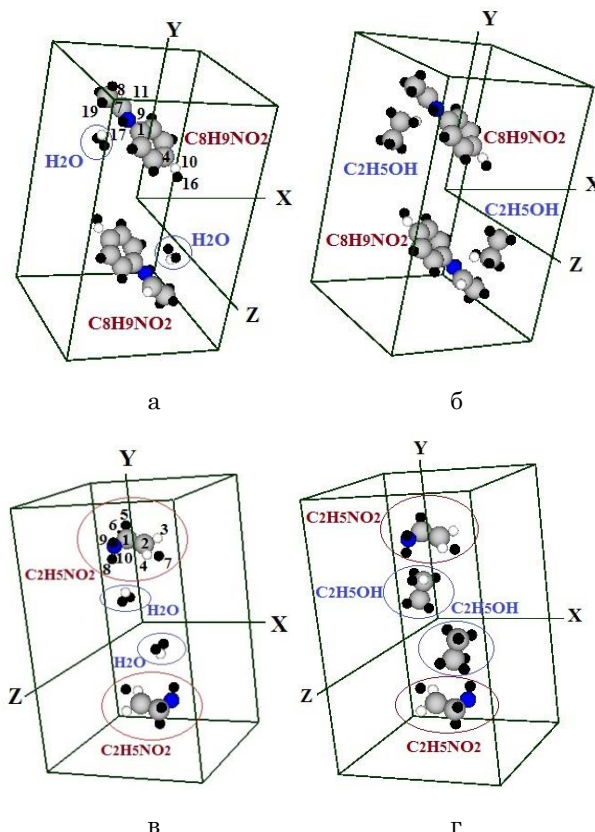


Рис. 1 – Атомний базис суперкомірки модельної структури: а) парацетамол-вода; б) парацетамол-етанол; в) гліцин-вода; г) гліцин-етанол

на рис. 2. зображені просторові розподіли густини валентних електронів в межах одиничної комірки молекул гліцину в присутності молекул води при ізозначеннях 0.4-0.3 та 0.2-0.1 від максимального. Зникаюча електронна густина на рис. 2.в дає можливість оцінити границі молекули. Бачимо, що електронна хмара структури зосереджена всередині елементарної комірки не має зв'язку зі своїми трансляційними сусідами у будь-якому напрямку.

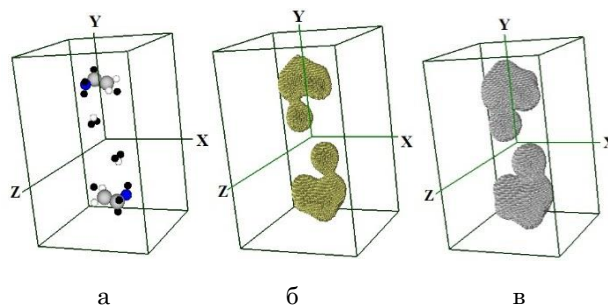


Рис. 2 – Одинична комірка з атомним базисом (а), що моделює систему гліцин-вода в концентрації 5.4×10^{26} ; з просторовим розподілом електронної густини при ізозначеннях 0.4-0.3 (б) та 0.2-0.1 (в) від максимального

4. РЕЗУЛЬТАТИ ОБЧИСЛЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати обчислень для вище обговорених атомних систем представлялися їх повною енергією, просторовим розподілом густини валентних електронів та

електричними зарядами атомних остовів молекул.

На рис. 3-6 зображені просторові розподіли густини валентних електронів у межах примітивної комірки для чотирьох атомних структур в трьох різних позиціях молекул розчинників.

Що стосується модельних структур, в яких вода виступає в якості розчинника, то вона орієнтована атомом кисню до досліджуваних препаратів. В свою чергу, етанол направлений до парацетамолу та гліцину гідроксильною групою.

Перша позиція води та етанолу (див. рис. 3) характеризується тим, що вони розташовані поблизу ацетильної групи в молекулах парацетамолу. При другій позиції молекули води підведені до амідної групи, а молекули етанолу знаходяться в області

аміногрупи. Третя позиція молекул розчинників характеризується більш ближчим розташуванням до ароматичного кільця.

При підведенні молекул води та етанолу до гліцину, в першій позиції вони знаходяться ближче до аміногрупи препарату. В другій позиції – під вуглець-вуглецевим зв'язком. Третя позиція характеризується тим, що молекули розчинників підведені під карбоксильну групу.

В таблиці 1 приведені значення електричних зарядів атомних остовів молекул гліцину при різних розташуваннях молекул води та етанолу по відношенню до гліцину. При цьому валентні заряди ізолюваних остовів в атомній системі одиниць дорівнюють: азоту +5, вуглецю +4, водню +1 та кисню +6.

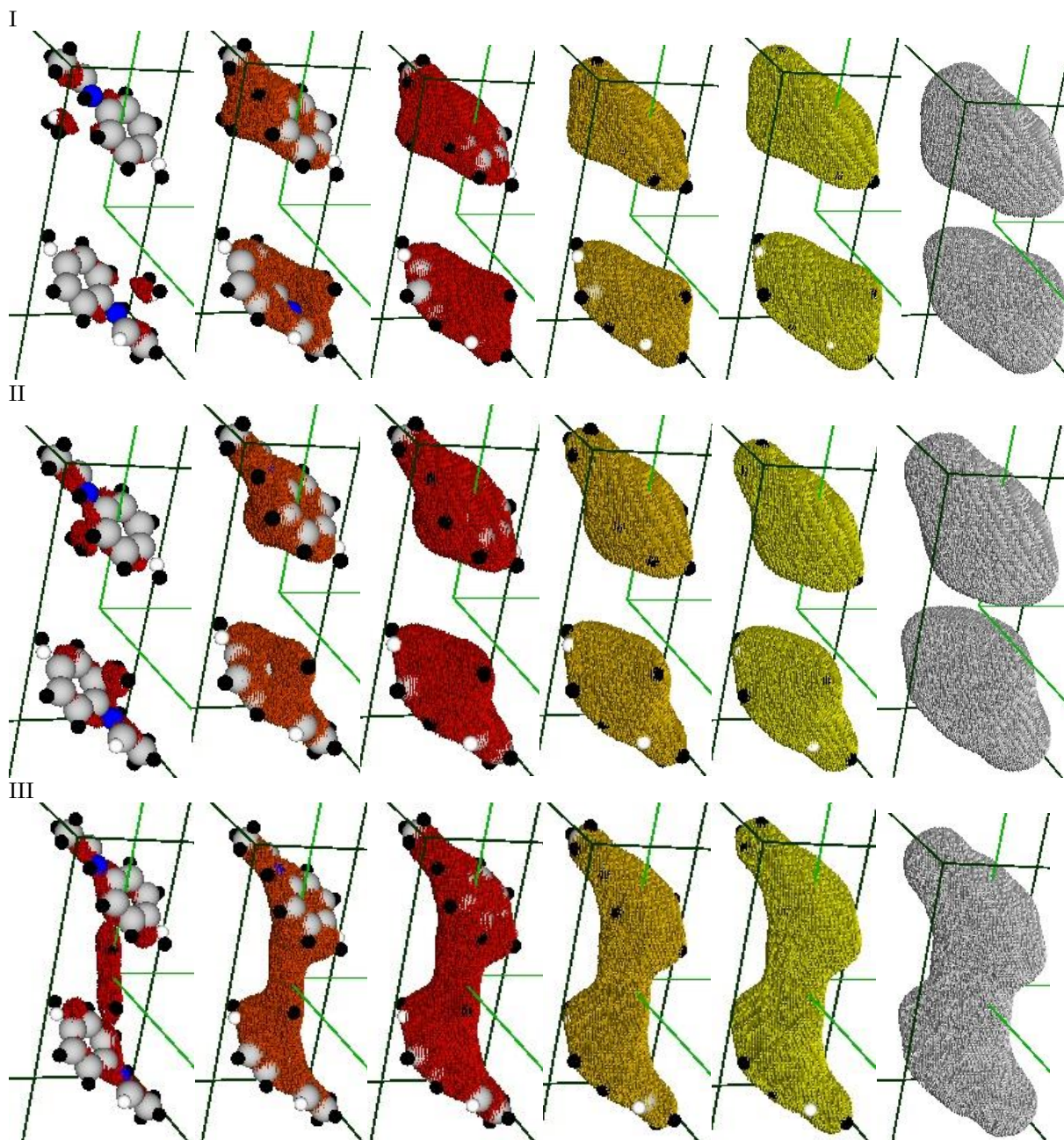


Рис. 3 – Просторові розподіли густини валентних електронів у молекулах парацетамолу в оточенні молекул води в трьох фіксованих позиціях для ізозначень 1-0.9, 0.9-0.8, 0.8-0.7, 0.7-0.6, 0.6-0.5 та 0.2-0.1 від максимального (зліва направо)

Таблиця 1 – Значення електричних зарядів атомних остовів систем гліцин-вода та гліцин-етанол

Атом Номер	Радіус сфери Å	Без розчин- ників	З водою			З етанолом		
			I	II	III	I	II	III
C1	0.77	+3.7301	+3.7405	+3.7433	+3.7464	+3.7768	+3.7837	+3.8099
C2	0.77	+3.7425	+3.7512	+3.7504	+3.7488	+3.8238	+3.8189	+3.8075
O3	0.73	+5.8923	+5.9073	+5.9015	+5.9021	+5.9759	+5.9661	+5.9522
O4	0.73	+5.8151	+5.7999	+5.7988	+5.7862	+5.8599	+5.8568	+5.8374
H5	0.37	+0.9758	+0.9795	+0.9799	+0.9801	+0.9866	+0.9874	+0.9908
H6	0.37	+0.9765	+0.9777	+0.9774	+0.9790	+0.9796	+0.9816	+0.9862
H7	0.37	+0.9801	+0.9791	+0.9787	+0.9768	+0.9868	+0.9864	+0.9795
H8	0.37	+0.9763	+0.9723	+0.9753	+0.9759	+0.9756	+0.9778	+0.9837
H9	0.37	+0.9757	+0.9783	+0.9786	+0.9788	+0.9864	+0.9866	+0.9885
N10	0.76	+4.7536	+4.7584	+4.7646	+4.7694	+4.8059	+4.8148	+4.8450

В таблиці 2 приведені значення електричних зарядів на деяких атомних остовах молекул парацетамолу при різних розташуваннях молекул води та етанолу. Видно зміни (збільшення або зменшення) електричних зарядів в околі атомів після введення молекул води та етанолу. Синім кольором виділено зменшення електричного заряду на атомних остовах молекул парацетамолу та гліцину після підведення молекул розчинників. Жовтим кольором – збільшення по відношенню до чистого препарату. А червоним кольором – збільшення більш ніж на 0.1 (див. табл. 1 та табл. 2). Для обчислення електронного заряду в околі вибраного атому об'ємом V_{α} приводяться значення радіусів цих сфер.

Після підведення молекул води до гліцину елек-

тричний заряд зменшився в околі атомів кисню та водню з карбоксильної групи (див. табл.1). При цьому фіксується збільшення електронної густини на лінії між молекулою води та карбоксильною групою в молекулах гліцину, тобто спостерігається утворення нового хімічного з'єднання. При наближенні молекули етанолу до аміногрупи гліцину в околі атомів кисню та вуглецю з карбоксильної групи фіксуємо збільшення електричного заряду. А при підведенні до карбоксильної групи в молекулах гліцину спостерігаємо збільшення заряду в околі атомів азоту та водню з аміногрупи (див. табл.1). Аналізуючи карти просторових розподілів густини валентних електронів, бачимо обмін електронним зарядом між молекулами етанолу та молекулами гліцину.

Таблиця 2 – Значення електричних зарядів атомних остовів систем парацетамол-вода та парацетамол-етанол

Атом Номер	Радіус сфери Å	Без розчин- ників	З водою			З етанолом		
			I	II	III	I	II	III
C1	0.77	+3.7388	+3.8085	+3.8118	+3.8073	+3.6988	+3.7182	+3.7744
C4	0.77	+3.7521	+3.8137	+3.8072	+3.8088	+3.8201	+3.7572	+3.7317
C7	0.77	+3.7397	+3.8054	+3.8092	+3.8241	+3.7059	+3.7740	+3.9732
C8	0.77	+3.7663	+3.8061	+3.8201	+3.8307	+3.7221	+3.8104	+3.9977
N9	0.76	+4.7415	+4.8155	+4.8094	+4.8155	+4.7023	+4.7260	+4.8537
O10	0.73	+5.8689	+5.8910	+5.8817	+5.8678	+5.9031	+5.8718	+5.8334
O11	0.73	+5.8483	+5.8827	+5.8910	+5.9148	+5.8427	+5.9182	+5.9980
H16	0.37	+0.9855	+0.9875	+0.9856	+0.9834	+0.9862	+0.9818	+0.9778
H17	0.37	+0.9781	+0.9787	+0.9795	+0.9812	+0.9676	+0.9733	+0.9850
H19	0.37	+0.9757	+0.9796	+0.9820	+0.9830	+0.9729	+0.9824	+0.9998

Фіксуємо збільшення електричного заряду в околі атомів вуглецю та азоту з амідної групи в молекулах парацетамолу при підведенні молекул води до препарату (див. табл. 2). На картах розподілу електронної густини валентних електронів спостерігаємо її збільшення та утворення поверхневого хімічного з'єднання, що може призвести до розвалу молекули парацетамолу на радикали (див. рис.3). Зменшення заряду в околі атомів вуглецю з ароматичного кільця в молекулах парацетамолу та атомів гідроксильної групи та різке збільшення в околі атомів вуглецю, кисню та азоту з амідної групи бачимо при підведенні молекул етанолу до ароматичного кільця (див. табл. 2). При цьому відбувається перерозподіл електронів – електрони «стікаються» в область простору між молекулами етанолу та ароматичним кільцем і

гідроксильною групою в молекулах парацетамолу. Тобто фіксуємо перемички та виникнення хімічної адсорбції.

При підведенні молекул етанолу до препаратів повна енергія системи зменшується в порівнянні з атомною конфігурацією, яка складається з чистого гліцину або парацетамолу. В той же час, при підведенні молекул води – повна енергія системи збільшується.

5. ВИСНОВКИ

Методами функціоналу електронної густини та псевдопотенціалу із перших принципів отримані повні енергії, просторові розподіли густини валентних електронів та електричні заряди в околі атомних остовів молекул парацетамолу та гліцину в різних атом-

них позиціях молекул розчинників.

Виявлено збільшення або зменшення електричних зарядів в околі атомів в молекулах парацетамолу та гліцину після введення молекул води та етанолу.

На картах розподілу електронної густини валентних електронів було зафіксовано «стікання» електронів в область простору між молекулою розчинником та молекулами препарату. Тобто відбулося утворення поверхневого хімічного з'єднання, що може

призвести до розвалу молекули лікарського засобу на радикали. Особливо чітко це бачимо в модельних структурах, що складаються з парацетамолу та води або етанолу.

При підведенні молекул етанолу до препаратів повна енергія системи зменшується в порівнянні з атомною конфігурацією, яка складається з чистого гліцину або парацетамолу. В той же час, при підведенні молекул води – повна енергія системи збільшується.

Влияние этанола и воды на физико-химические процессы расщепления парацетамола и глицина

А.Г. Барилка, Р.М. Балабай

Криворожский государственный педагогический университет, пр. Гагарина, 54, 50085 Кривой Рог, Украина

В рамках методов функционала электронной плотности и псевдопотенциала из первых принципов, были определены особенности физико-химических процессов, происходящих в молекулах парацетамола или глицина в присутствии воды или этанола. Было создано четыре группы атомных моделей: I – две молекулы парацетамола и две молекулы воды на примитивную ячейку искусственной суперрешетки, что соответствует концентрации $5.4 \times 10^{26} \text{ м}^{-3}$, II – две молекулы парацетамола и две молекулы этанола, III – две молекулы глицина и две молекулы воды, IV – две молекулы глицина и две молекулы этанола. Результаты вычислений для атомных систем представлены их полной энергией, пространственным распределением плотности валентных электронов и электрическими зарядами атомных остовов молекул.

Вывявлено перераспределение электрических зарядов в окрестности атомов в молекулах парацетамола и глицина после введения молекул воды и этанола. На картах распределения электронной плотности валентных электронов было зафиксировано «стекание» электронов в область пространства между молекулой растворителем и молекулами препарата. Зафиксировано образование поверхностного химического соединения, что может привести к развалу молекулы лекарственного средства на радикалы. Особенно четко это видно в модельных структурах, состоящих из парацетамола и воды или этанола.

Ключевые слова: Метод функционала электронной плотности, Метод псевдопотенциала, Парацетамол, Глицин, Вода, Этанол.

Influence of Ethanol and Water on Physical and Chemical Processes of Splitting of Paracetamol and Glycine

A.G. Barylka, R.M. Balabai

Kryvyi Rih Pedagogical University, 54, Gagarin Ave., 50085 Kryvyi Rih, Ukraine

Within the methods of electron density functional and ab initio pseudopotential, it were obtained the physical and chemical processes splitting of paracetamol and glycine molecules in the presence of liquids (water and ethanol). Were created four groups of atomic models: I – the two molecules of paracetamol and two water molecules in the primitive cell of the artificial supersede, which corresponds to a concentration of $5.4 \times 10^{26} \text{ m}^{-3}$, II – two molecules of paracetamol and two molecules of ethanol, III – two molecules of glycine and two molecules of water, IV – two molecules of glycine and two molecules of ethanol. The results of calculations for atomic systems represented by their total energy, the spatial distributions of the valence-electron and electric charges of the atomic cores of the molecules.

It was found that the redistribution of electric charges in the vicinity of the atoms in the molecules of paracetamol and glycine after the supply of the molecules of water and ethanol. On charts of the electron density distribution of valence electrons was recorded "trickling" electrons in the region of space between the molecule and the solvent molecules of the drug. Recorded the formation of surface chemical compounds that may lead to the disintegration of the drug molecule into radicals. This is clearly seen in the model structures, consisting of paracetamol and water or ethanol.

Keywords: Method of electron density functional, Pseudopotential method, Paracetamol, Glycine, Water, Ethanol.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. E. Yoon, A. Babar, M. Choudhary, M. Kutner, N. Pырsopoulos, *J. Clin. Transl. Hepatol.* **4** No 2, 131 (2016).
2. M.M. Begum, K.R. Kiran, *Int. J. Pharm. Research Rev.* **5** No 1, 28 (2016).
3. V.A. Kolesov, M.A. Mikhailenko, E.V. Boldyreva, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **13**, 14243 (2011).
4. E.B. Бургина, В.П. Балтахинов, Е.В. Болдырева, Т.П. Шахтшнейдер, *Журнал структурной химии* **45** No 1, 67 (2004) (Ye.V. Burgina, V.P. Baltakhinov, Ye.V. Boldyreva, T.P. Shakhtshneyder, *Zhurnal strukturnoy khimii* **45** No 1, 67 (2004)) [In Russian].
5. K.T. Koshy, J.L. Lach, *J. Pharm. Sci.* **50**, 113 (1961).
6. E.B. Вихарева, А.А. Селянинов, Ю.Л. Данилов, И.П. Рудакова, Т.А. Нечеухина, И.Б. Ившина, Ю.И. Няшин, *Российский журнал биомеханики* **12** No 2, 41 (2008) (Ye.V. Vikhareva, A.A. Selyaninov, Yu.L. Danilov, I.P. Rudakova, T.A. Necheukhina, I.B. Ivshina, Yu.I. Nyashin, *Rossiyskiy zhurnal biomekhaniki* **12** No 2, 41 (2008)) [In Russian].
7. F.U. Amin, S.A. Shah, M.O. Kim, *Neurochem. Int.* **96**, 1 (2016).
8. Т.Н. Дребущак, Е.В. Болдырева, Ю.В. Сереткин, *Журнал структурной химии* **43** No 5, 899 (2002) (T.N. Drebushchak, Ye.V. Boldyreva, Yu.V. Seretkin, *Zhurnal strukturnoy khimii* **43** No 5, 899 (2002)) [In Russian].
9. М.Д. Машковский, *Лекарственные средства*, 1206 (Москва: Новая волна: 2006) (M.D. Mashkovskiy, *Le-karstvennyye sredstva*, 1206 (Moskva: Novaya volna: 2006)) [In Russian].
10. Ab initio calculation: <http://sites.google.com/a/kdpu.edu.ua/calculationphysics/>
11. W. Kohn, L.J. Sham, *Phys. Rev.* **140**, A1133 (1965).
12. P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys. Rev.*, **136**, B864 (1964).
13. R.M. Dreizler, E.K. Gross, *Density Functional Theory* (Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg: 1990).
14. G.B. Bachelet, D.R. Hamann, M. Schlüter, *Phys. Rev. B* **26**, 4199 (1982).
15. D.R. Hamann, M. Schlüter, C. Chiang, *Phys. Rev. Lett.* **43**, 1494 (1979).
16. P.J.H. Denteneer, W. van Haeringen, *J. Phys. C: Solid State Phys.* **18**, 4127 (1985).
17. G. Makov, R. Shah, M.C. Payne, *Phys. Rev. B* **53**, 15513 (1996).