



Н.О. Ветютнева, М.В. Римар

Дослідження механізмів взаємодії ібупрофену з β -циклодекстрином напівемпіричними методами квантово-хімічних розрахунків

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Ключові слова: комплекс ібупрофен- β -циклодекстрин, напівемпіричний метод квантово-хімічних розрахунків, енергетичні та геометричні параметри.

Напівемпіричним методом квантово-хімічних розрахунків за допомогою програмного пакету Hyperchem 8.0. отримано енергетичні та геометричні параметри молекул ібупрофену та β -циклодекстрину, комплексів ібупрофен- β -циклодекстрин у співвідношенні 1:1 з різним розташуванням молекули ібупрофену в порожнині β -циклодекстрину та у співвідношенні 1:2 з трьома видами орієнтації молекул β -циклодекстрину одна відносно одної. Досліджено природу взаємодії молекул у комплексі. Зроблено висновки про можливість існування різних видів комплексу ібупрофен- β -циклодекстрин.

Изучение механизмов взаимодействия ибупрофена с β -циклодекстрином полумпирическими методами квантово-химических расчетов

Н.А. Ветютнева, М.В. Римар

Полумпирическим методом квантово-химических расчетов с помощью программного пакета Hyperchem 8.0. получены энергетические и геометрические параметры молекул ибупрофена и β -циклодекстрина, комплексов ибупрофена- β -циклодекстрин в соотношении 1:1 с разным расположением молекулы в полости β -циклодекстрина и в соотношении 1:2 с тремя видами ориентации молекул β -циклодекстрина друг относительно друга. Исследована природа взаимодействия молекул в комплексе. Сделаны предположения о возможности существования разных видов комплекса ибупрофен- β -циклодекстрин.

Ключевые слова: комплекс ибупрофена- β -циклодекстрин, полумпирический метод квантово-химических расчетов, энергетические и геометрические параметры молекул.

Study of mechanisms of co-operation ibuprofen with β -cyclodextrin by semi-empirical methods quantum-chemical calculations

N.A. Vetutneva, M.V. Rymar

By a semi-empiric method quantum-chemical calculations by means of programmatic package of Hyperchem 8.0. receipt energy and geometrical parameters of molecules of ibuprofen and β -cyclodextrin, complexes of ibuprofen- β -cyclodextrin in 1:1 ratio with the different location of molecule in a cavity β -cyclodextrin, and in 1:2 ratio with three types of orientation molecules β -cyclodextrin in relation to each other. Nature of interaction of molecules in a complex was investigated. The suggestions about possibility of existence of different types of complexes of nimesulide- β -cyclodextrin were made.

Key words: complex of ibuprofen- β -cyclodextrin, semi-empiric methods quantum - chemical calculations, power and geometrical parameters.

Серед речовин, що використовуються в фармацевтичній галузі для модифікації властивостей активних фармацевтичних інгредієнтів широко застосовують високомолекулярні сполуки – циклодекстрини, полівінілпіролідони, поліетиленгліколи. Характеризуючись різними механізмами дії, вони здатні змінювати необхідні властивості фармацевтичних субстанцій, у тому числі розчинність і біодоступність. Останнім часом широкого використання набув β -циклодекстрин (β -ЦД) через високі сольобілізуючі властивості, низьку токсичність і вартість [1–4].

β -циклодекстрин – це циклічний олігосахарид, що містить сім залишків *D*-глюкопіранози, з'єднаних α -1,4-глікозидними зв'язками.

Форма β -циклодекстрину являє собою тор, що нагадує усічений конус. У циклодекстрині є дві різні торцеві поверхні: вузька і широка. Вузька поверхня – це вузький кінець тора, що включає первинні гідроксильні групи. Широка поверхня містить групи СНОН. Шестичленні *D*-глюкопіранозні кільця сполучені так, що усі їх поверхні спрямовані до центральної гідрофобної порожнини. Саме наявність цієї порожнини у поєднанні з розчинністю у воді, зумовленій гідрофільними спиртовими групами, надає ци-

клодекстринам унікальну здатність до комплексоутворення у водному розчині типу «гість-хазяїн» [5].

Серед фармацевтичних субстанцій, що потребують модифікації розчинності, важливе місце посідає група нестероїдних протизапальних засобів. Нині в медичній практиці широко застосовується ібупрофен, що належить до групи безрецептурних препаратів. Важливою задачею фармацевтичної науки є зменшення побічних дій активних фармацевтичних інгредієнтів (ульцерогенна дія, бронхоспазм, алергічні реакції), що можна досягти за допомогою комплексоутворення з β -ЦД. Тому дослідження комплексів ібупрофен- β -ЦД має важливе теоретичне та практичне значення для медицини і фармації.

Мета роботи

Моделювання за допомогою напівемпіричного методу квантової хімії РМЗ і програмного пакету Hyperchem 8.0. комплексів ібупрофен- β -ЦД, що мають різну просторову структуру та співвідношення компонентів.

Матеріали і методи дослідження

Об'єктом дослідження є ібупрофен, що за біофармацевтичною класифікаційною системою належить до класу 2 (низька розчинність (0,01 мг/мл)/висока біодоступність), β -ЦД і комплекси ібупрофен- β -ЦД.

Особливістю розрахункових методів комп'ютерної хімії є те, що для виконання одних і тих самих цілей можна використовувати методи, що мають різне теоретичне обґрунтування. Залежно від параметрів, які використовуються для розв'язання рівняння Шредингера (1), серед квантово-хімічних методів виділяють емпіричні (всі параметри беруться з експериментальних даних), напівемпіричні (частина параметрів обнулюється, частина береться з експериментальних даних, а інтегралі, що залишилися, обчислюються), неемпіричні (обчислюються всі інтегралі).

$$H\Psi = E\Psi \quad (1)$$

де H – функція гамільтона, що описує частинки системи; E – повна енергія системи; Ψ – хвильова функція [6,7].

Оскільки емпіричні методи мають низьку точність обчислень, а неемпіричні характеризуються високою точністю, але вимагають великих затрат часу та потужностей електронної обчислювальної машини, для дослідження обрано напівемпіричний метод розрахунку електронної структури РМЗ за допомогою програмного пакету Nupercchem 8.0. [8].

Для дослідження енергетичних характеристик комплексів важливими показниками є повна енергія, енергія зв'язків і міжатомної взаємодії. Для припущення існування певного комплексу необхідно, щоб він характеризувався низькою повною енергією та енергією зв'язків порівняно з іншими комплексами, що зумовлює його стабільність. Величина енергії міжатомної взаємодії також вказує на силу взаємодії між молекулами комплексу, тому більші її значення свідчать про міцність просторової структури та силу взаємодії між молекулами.

Проте методи комп'ютерного моделювання, незважаючи на високий рівень технологій, нині не дають можливості отримати «істинні» дані про молекули, тому обов'язково мають підтверджуватись експериментальними методами – спектрофотометрією в ІЧ та УФ області, рентгеноструктурним аналізом тощо.

Результати та їх обговорення

Перший етап дослідження присвячений вивченню моделювання та геометричній оптимізації окремих молекул ібупрофену і β -ЦД (рис. 1).

β -ЦД являє собою високомолекулярну сполуку, тому важко піддається геометричній оптимізації через велику кількість зв'язків, валентних і торсійних кутів. Для уникнення деформацій структури молекули спочатку

моделювали та піддавали оптимізації глюкопіранозні залишки, а кутам, утвореним за участю киснів глікозидних зв'язків, надавали сталі значення.

Критеріями завершення процесу геометричної оптимізації є досягнення середньоквадратичним градієнтом потенційної енергії системи 0,01 ккал/моль або проходження 500 ітерацій для молекули ібупрофену і 2205 ітерацій – для молекули β -ЦД. Ці параметри використано в усіх подальших дослідженнях, крім кількості ітерацій, яка буде характерна для кожного випадку.

Після геометричної оптимізації напівемпіричним методом РМЗ з використанням алгоритму Полака-Ріб'єра отримано енергетичні параметри молекул ібупрофену та β -ЦД, які наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Енергетичні параметри молекул ібупрофену та β -циклодекстрину за методом РМЗ

	Ібупрофен	β -циклодекстрин
Повна енергія (ккал/моль)	-55497,56	-376733,74
Повна енергія (а.у.)	-88,44	-600,36
Енергія зв'язків (ккал/моль)	-3379,98	-14359,18
Ізольована енергія атомів (ккал/моль)	-52117,58	-362374,55
Електронна енергія (ккал/моль)	-345356,12	-5493999,21
Міжатомна взаємодія(ккал/моль)	289858,55	5117265,47
Теплота утворення(ккал/моль)	-101,45	-1450,09
Дипольний момент	1,748	7,114

На другому етапі дослідження вивчали комплекси ібупрофен- β -ЦД у співвідношенні 1:1. Змодельовано комплекси з таким розташуванням карбоксильної групи ібупрофену в порожнині β -ЦД: в центрі (комплекс 3), у вузькій частині (комплекс 4), у широкій частині (комплекс 5) та поза нею (комплекси 1, 2) (рис. 2). Енергетичні параметри комплексів наведено у таблиці 2.

Усі досліджувані комплекси мають близькі значення повної, ізольованої, електронної енергії та теплоти утворення, проте різні величини енергії міжатомної взаємодії та енергії зв'язків. Комплекс 5 має найнижчу величину енергії зв'язків, а отже більшу стабільність порівняно з іншими комплексами, особливо з комплексами 1 і 2, в

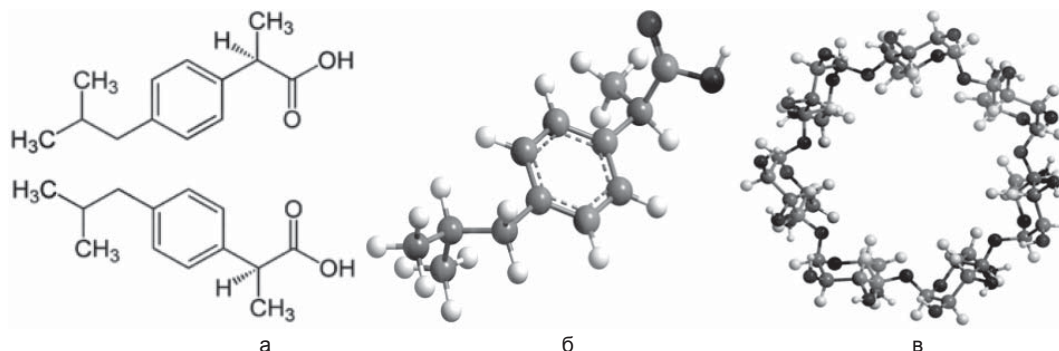


Рис. 1. Структурна формула ібупрофену(а) та просторова структура ібупрофену (б) і β -циклодекстрину (в).

Таблиця 2

Енергетичні параметри комплексу німесулід- β -циклодекстрин у співвідношенні 1:1 (за методом РМ3)

Енергетичні характеристики	Ібупрофен- β -ЦД (1)	Ібупрофен- β -ЦД (2)	Ібупрофен- β -ЦД (3)	Ібупрофен- β -ЦД (4)	Ібупрофен- β -ЦД (5)
Повна енергія (ккал/моль)	-432243.90	-432243.55	-432246.03	-432248.54	-432256.43
Повна енергія (a.u.)	-688.82	-688.82	-688.82	-688.83	-688.84
Енергія зв'язків (ккал/моль)	-17751.76	-17751.41	-17753.88	-17756.40	-17763.78
Ізольована енергія атомів (ккал/моль)	-414492.14	-414492.14	-414492.14	-414492.14	-414492.14
Електронна енергія (ккал/моль)	-7516671.17	-7559781.33	-7613187.96	-7685359.51	-7715462.19
Міжатомна взаємодія (ккал/моль)	7084427.26	7127537.77	7180941.93	7253110.96	7295115,24
Теплота утворення (ккал/моль)	-1564.15	-1563.80	-1566.28	-1568.79	-1569,45
Дипольний момент	6.978	7.966	8.487	7.6	7,5

яких карбоксильна група ібупрофену розташована поза порожниною молекули β -ЦД і які є найменш стабільними. Енергія міжатомної взаємодії, що свідчить про силу взаємодії молекул ібупрофену та β -ЦД є найбільшою у комплексу 5, найменшою – у комплексів 1 і 2. З отриманих даних можна зробити висновок про стабільність комплексу 5, що пояснюється утворенням водневих зв'язків між киснем карбоксильної групи ібупрофену з вторинними гідроксильними групами β -ЦД. Функціональна карбоксильна група ібупрофену є полярною, а отже гідрофільною, інша частина молекули – неполярна, тобто гідрофобна, що пояснює вигідніше розташування вуглеводневого скелету молекули в порожнині, яка також є гідрофобною. Дипольні моменти всіх комплексів мають високі значення, тому можна зробити припущення про їх розчинність у полярних розчинниках.

Дослідили комплекси ібупрофен- β -ЦД у співвідношенні 1:2 з розташуванням молекул β -ЦД одна відносно іншої «голова – хвіст», «голова – голова» та «хвіст – хвіст» (рис. 3). Для дослідження використовували вже оптимізовані молекули ібупрофену та β -ЦД. Критерії завершення процесу оптимізації – 4000 ітерацій. Енергетичні параметри комплексів наведено у таблиці 3.

Енергія зв'язків комплексу з розташуванням молекул β -ЦД «голова – голова» складає -32136,66 ккал/моль, що на 13,93 ккал/моль менше, ніж у комплексу з розташуванням молекул β -ЦД «голова – хвіст», та на 17,92 ккал/моль у комплексу «хвіст – хвіст», що свідчить про більшу стабільність комплексу з розташуванням β -ЦД «голова – голова». У цьому комплексі також сильніше взаємодіють між собою молекули ібупрофену та β -ЦД, ніж у комплексу «голова – хвіст» (різниця в енергії

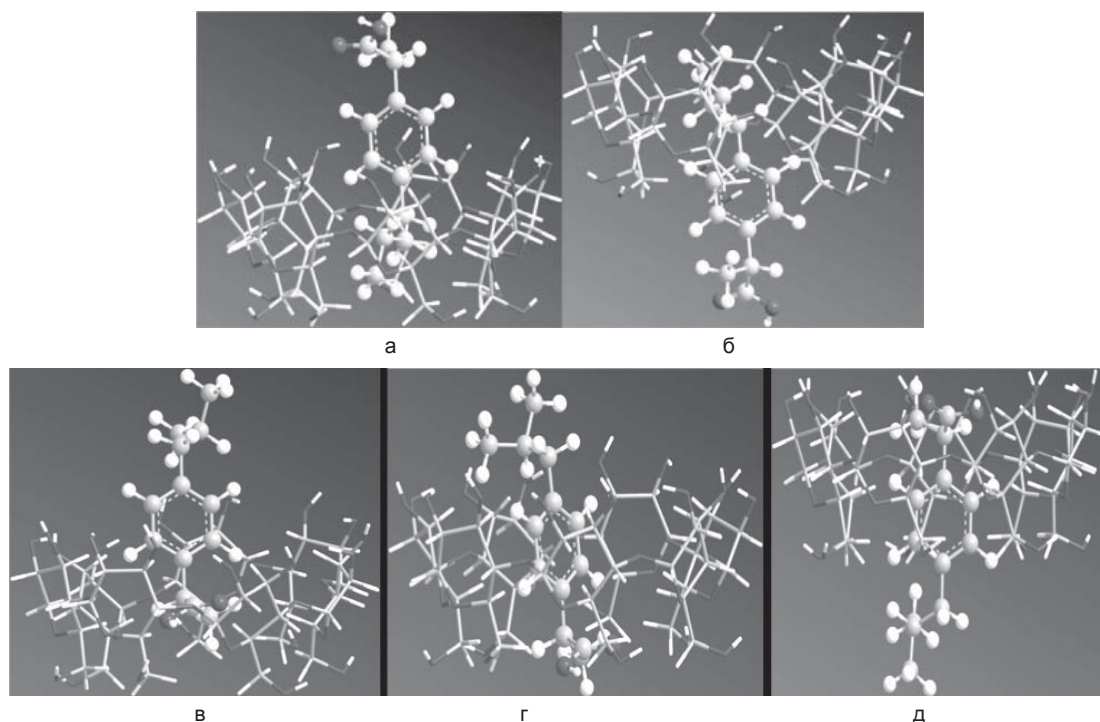


Рис. 2. Просторова структура комплексу ібупрофен- β -ЦД з різним розташуванням карбоксильної групи ібупрофену в порожнині β -ЦД та поза нею: а, б – поза порожниною; в – у центрі порожнини; г – у вузькій частині порожнини; д – у широкій частині порожнини.

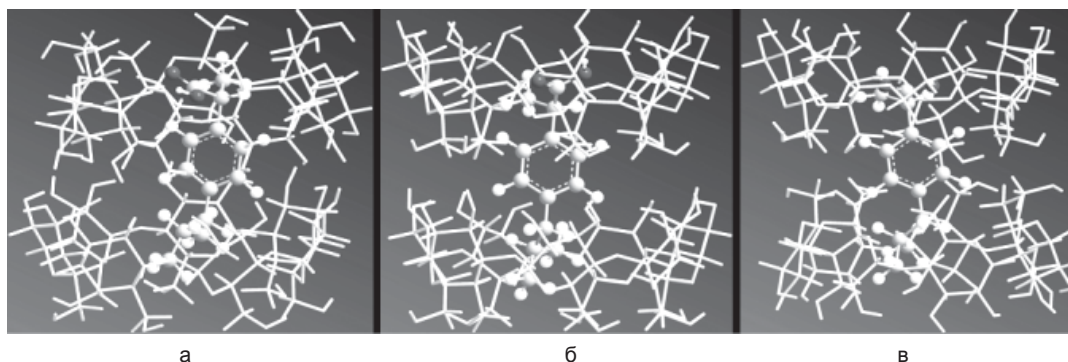


Рис. 3. Комплекс ібупрофен-β-ЦД з орієнтацією молекул β-ЦД «голова – голова» (а), «голова – хвіст» (б) та «хвіст – хвіст» (в).

Таблиця 3

Енергетичні параметри комплексів німесулід-β-ЦД у співвідношенні 1:2 (за методом РМ3)

Енергетичні характеристики	Комплекс «голова – голова»	Комплекс «голова – хвіст»	Комплекс «хвіст – хвіст»
Повна енергія(ккал/моль)	-809003,36	-808989,43	-808985,44
Повна енергія (а.о.)	-1289,22	-1289,20	-1289,2
Енергія зв'язків (ккал/моль)	-32136,66	-32122,73	-32118,74
Ізольована енергія атомів (ккал/моль)	-776866,69	-776866,69	-776866,69
Електронна енергія (ккал/моль)	-21339771,75	-20955533,72	-20960767,48
Міжатомна взаємодія (ккал/моль)	20530768,39	20146544,28	20151782,04
Теплота утворення (ккал/моль)	-3039,96	-3026,04	-3022,04
Дипольний момент	5,716	1,421	1,829

міжатомної взаємодії складає 384224,11 ккал/моль) та комплексу «хвіст – хвіст» (різниця в енергії міжатомної взаємодії складає 378986,35 ккал/моль). Це пояснюється утворенням більшої кількості водневих зв'язків між двома молекулами β-ЦД через більшу реакційну здатність вторинних ОН-груп порівняно з первинними, що розташовуються в хвостовій частині, та утворенням водневих зв'язків між киснем карбоксильної групи ібупрофену з первинними ОН-групами β-ЦД, оскільки через великий діаметр порожнини β-ЦД у широкій частині молекули відстань між функціональними групами ібупрофену та β-ЦД перевищує таку для утворення водневих зв'язків.

Висновки

За допомогою напівемпіричного методу квантової хімії досліджено комплексоутворення ібупрофену з β-ЦД і характеристики комплексів ібупрофен-β-ЦД з різною просторовою структурою та співвідношенням компонентів.

За допомогою методу РМ3 отримано енергетичні та

геометричні параметри комплексів ібупрофен-β-ЦД, які дозволили припустити, що при утворенні комплексів ібупрофен-β-ЦД у співвідношенні 1:1 молекула ібупрофену розташовується в порожнині β-ЦД так, що карбоксильна група знаходиться в широкій частині молекули β-ЦД, а вуглеводневий скелет молекули – вздовж всієї порожнини, що підтверджується енергетичними показниками (енергія зв'язків -17763,78 ккал/моль, енергія міжмолекулярної взаємодії $18,8 \times 10^5$ ккал/моль) та обумовлено утворенням водневих зв'язків і гідрофобними властивостями порожнини β-ЦД і молекули ібупрофену.

У комплексах ібупрофен-β-ЦД (1:2) вигіднішим є розташування молекул β-ЦД «голова» до «голови» за рахунок можливості утворення водневих зв'язків між молекулами β-ЦД та ібупрофену.

Результати дослідження можуть бути використані при вивченні розчинності ібупрофену та механізмів взаємодії ібупрофену з високомолекулярними сполуками.

Список літератури

1. *Mario J.* Native and polymeric b-cyclodextrins in performance improvement of chitosan films aimed for buccal delivery of poorly soluble drugs / Mario J., Francesca M., Paola M. // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* – 2012. – №74. – P. 87–97.
2. *Boldescu V.* Study of binary systems of b-cyclodextrin with a highly potential anti-mycobacterial drug / Boldescu, I. Bratu, Gh. Borodi // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* – 2012. – №74. – P. 129–135.
3. *Shania Khan* A comparative study of complexation of enalapril with a-, b- and γ-cyclodextrins in aqueous medium: structure elucidation of inclusion complexes using NMR spectroscopic and molecular mechanics methods / Shania Khan, Kehkeshan F., Syed Mashhood A. // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* – 2012. – №72. – P. 413–421.
4. *Kamal Dua* Dissolution behavior of β-cyclodextrin molecular inclusion complexes of aceclofenac / Kamal Dua, Kavita Pabreja, Vinny Lather, Ramana M.V. // *J. Pharm. Bioallied Sci.* – 2011. – Jul-Sep., №3 (3). – P. 425.
5. *Химия комплексов «гость – хозяин».* Синтез, структуры и применение / Пер. с англ.; под ред. Ф. Фетгле и Э. Вебера. – М.: Мир, 1988. – 511 с.
6. *Джонатан В. Стил* Супрамолекулярная химия / Джонатан В. Стил, Джерри Л. Этвуд; пер. с англ.: В 2 т. – М: ИКЦ «Академкнига», 2007. – 375 с.
7. *Ермаков А.И.* Квантовая механика и квантовая химия учеб. Пособие / Ермаков А.И. – М.: Издательство Юрайт; ИД Юрайт, 2010. – 555 с.
8. *Соловьев М.М.* Компьютерная химия / Соловьев М.М., Соловьев М.Е. – М.: «СОЛЮН-Пресс», 2005. – 536 с.

Відомості про авторів:

Ветютнева Н.О., д. фарм. н., професор, зав. каф. контролю якості і стандартизації лікарських засобів НМАПО ім. П.Л. Шупика.
Римар М.В., аспірант каф. контролю якості і стандартизації лікарських засобів НМАПО ім. П.Л. Шупика.

Надійшла в редакцію 22.04.2013 р.