

УДК 615.011.4

І.С. ЧЕКМАН, Т.В. ЗВ'ЯГІНЦЕВА, Г.О. СИРОВА, Т.Ю. НЕБЕСНА, А.Л. ЗАГАЙКО

Національний медичний університет і.м. О.О. Богомольця

Харківський національний медичний університет

Національний фармацевтичний університет

ВСТАНОВЛЕННЯ КВАНТОВО-ХІМІЧНИХ ОСНОВ ФАРМАКОКІНЕТИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ КОМПОНЕНТІВ НОВОЇ ЛІКАРСЬКОЇ КОМПОЗИЦІЇ

За допомогою квантово-хімічних розрахунків встановлено, що не відбувається взаємодії між карбамазепіном, 2,4-дихлоробензойною кислотою та кофеїном. У біологічних рідинах компоненти суміші транспортуються окремо: 2,4-дихлоробензойна кислота та кофеїн – у розчиненому стані, а карбамазепін – у комплексі з сироватковим альбуміном. Компоненти суміші не конкурують один з одним за зв'язування з кофеїном, отже, не знижують біодоступність один одного.

Ключові слова: квантово-хімічні основи; фармакокінетика; кофеїн; карбамазепін; 2,4-дихлоробензойна кислота

ВСТУП

Поєднання в комбінованому препараті кількох компонентів може оптимізувати його фармакотерапевтичну активність на підставі потенціювання фармакологічної дії [2, 3, 4, 7]. Але при створенні нової лікарської композиції виникає питання можливості взаємодії компонентів між собою і створення нової комплексної сполуки, яка і буде виявляти фармакологічний ефект. Сучасні методи квантової хімії дають змогу розраховувати показники, які можуть бути використані для визначення фармакокінетичних властивостей лікарського засобу [8, 9, 12, 13, 14]. У зв'язку з тим, що до складу нового вітчизняного комбінованого лікарського засобу «Мігрелін» входять: калієва сіль 2,4-дихлоробензойної кислоти (КСДХБК), яка в організмі дисоціює до 2,4-дихлоробензойної кислоти та катіону калію; кофеїн; карбамазепін, метою нашої роботи було вивчення за допомогою Quantitative Structure Activity Relationship (QSAR) просторових та енергетичних характеристик молекул 2,4-дихлоробензойної кислоти, кофеїну та карбамазепіну.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

За допомогою QSAR вивчено просторові та енергетичні характеристики молекул 2,4-дихло-

робензойної кислоти, кофеїну та карбамазепіну послідовно методом молекулярної механіки та напівемпіричним методом РМЗ. Для всіх досліджень використаний алгоритм Рібера-Полака [5, 6, 10, 11, 15]. Досліджені показники: загальна енергія напруги молекули (ккал/моль); енергія зв'язування (ккал/моль); електронна енергія (ккал/моль); енергія між'ядерної взаємодії (ккал/моль); теплота утворення (ккал/моль); заряди на атомах (ат. од.); значення дипольного моменту молекули (Д); локалізація та енергія вищої зайнятої (ВЗМО) і нижчої вакантної (НВМО) молекулярних орбіталей (еВ); значення абсолютної жорсткості (η) (еВ) [1].

Абсолютна жорсткість (η) визначена за формулою [1]:

$$\eta = \frac{1}{2} (E_{\text{НВМО}} - E_{\text{ВЗМО}}).$$

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для детального з'ясування реакційної активності досліджуваних сполук, їх спроможності взаємодіяти одна з одною та з компонентами живих систем нами були проведені квантово-хімічні розрахунки. Проведені обчислення зарядів на кожному з атомів молекули 2,4-дихлоробензойної кислоти (рис. 1) показали, що найбільш негативно зарядженим є атом оксигену карбоксильної групи (-0,341 ат. од.; -0,292 ат. од.). Атом карбону, зв'язаний з електронегативним атомом оксигену, несе позитивний заряд (0,41 ат. од.),

© І.С. Чекман, Т.В. Зв'ягінцева, Г.О. Сирова, Т.Ю. небесна, А.Л. Загайко, 2012

інші атоми карбону мають надлишок електронної густини в межах від -0,017 до -0,150 ат. од. Атоми гідрогену заряджені позитивно. Напрямок диполя в молекулі 2,4-дихлоробензойної кислоти показаний на рис. 1. Чисельні значення енергії граничних орбіталей 2,4-дихлоробензойної кислоти наведені в табл. 1. Проведені розрахунки рівнів енергії електронних орбіталей дозволили кількісно визначити енергію ВЗМО та НВМО, що становлять відповідно -10,00 та -1,12 еВ.

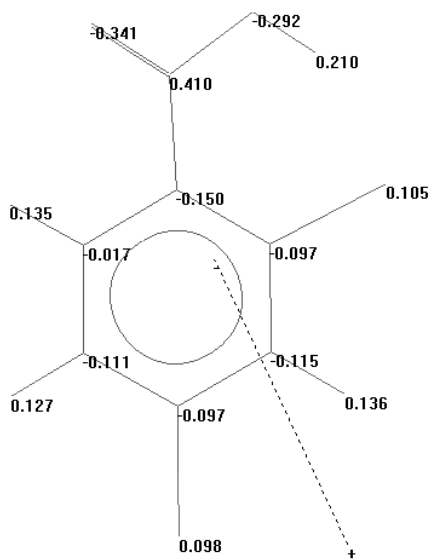


Рис. 1. 2,4-дихлоробензойна кислота – величини зарядів на атомах та напрямок диполя молекули.

Таблиця 1

ЕНЕРГЕТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ МОЛЕКУЛИ 2,4 – ДИХЛОРОБЕНЗОЙНОЇ КИСЛОТИ

Показники	Значення
Загальна енергія, ккал/моль	-48700,14
Енергія зв'язування, ккал/моль	-1656,25
Електронна енергія, ккал/моль	-212271,34
Енергія між'ядерної взаємодії, ккал/моль	163571,20
Теплота утворення, ккал/моль	-74,51
ВЗМО, еВ	-10,00
НВМО, еВ	-1,12
Абсолютна жорсткість (η), еВ	4,44

Позитивна енергія НВМО зумовлює нуклеофільні властивості молекули, негативна – електрофільні. Наведені в табл. 1. дані свідчать, що 2,4-дихлоробензойна кислота має НВМО з негативним значенням енергії, отже належить до електрофілів. На основі енергій ВЗМО і НВМО стає можливим розрахунок абсолютної жорсткості молекули 2,4-дихлоробензойної кислоти. Порівнюючи абсолютну жорсткість різних молекул,

можна також зробити висновок, що досліджувана сполука ($\eta = 4,4$ еВ) належить до м'яких реагентів.

Для детального з'ясування реакційної активності молекули кофеїну також проведено розрахунок зарядів на кожному з атомів молекули (рис. 2). У даній молекулі найбільш негативно зарядженими є атоми оксигену (-0,376; -0,379 ат. од.) та нітрогену (-0,132 ат. од.). Атоми карбону, які зв'язані з електронегативними атомами оксигену, несуть позитивний заряд. Атоми гідрогену також несуть позитивні заряди.

Таким чином, молекулі кофеїну притаманні як нуклеофільні, так і електрофільні властивості. Найбільш негативно заряджені атоми молекули (атоми оксигену і нітрогену) потенційно можуть реагувати з електроноакцепторними угрупованнями інших молекул в той час як атоми з дефіцитом електронної щільності (атоми гідрогену), навпаки, будуть взаємодіяти з електронодонорами. Загальний розподіл усіх зарядів у просторі утворює диполь. Напрямок диполя в молекулах визначається від негативного полюсу до позитивного.

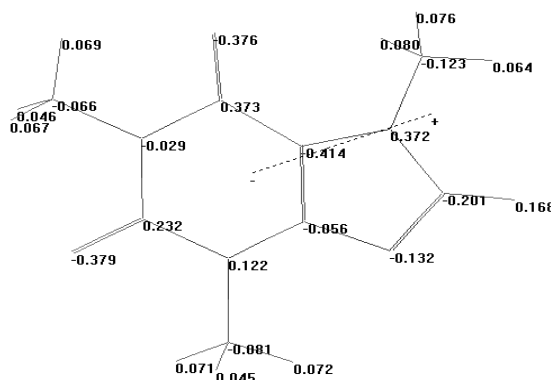


Рис. 2. Кофеїн – заряди на атомах та напрямок диполя на його молекулі.

Значення дипольного моменту (табл. 2) молекули кофеїну є досить високим – 3,9 дебай, що пояснює добру розчинність кофеїну у воді та інших полярних розчинниках. Ця негативно заряджена електронна хмара, в залежності від її наближення до ядра, має різну щільність.

Чисельні значення енергії граничних орбіталей молекули кофеїну наведені в табл. 2. Проведені розрахунки рівнів енергії електронних орбіталей дозволили кількісно визначити енергію ВЗМО та НВМО, що становлять відповідно -9,006514 та -0,5333759 еВ (див. табл. 2).

Порівнюючи ці значення з відповідними для молекули-ліганду, можна оцінити міцність утвореного комплексу. Як видно з даних табл. 2,

молекула кофеїну має НВМО з невеликим негативним значенням енергії, отже належить до електрофілів. Це дозволяє зробити висновок про незначну ймовірність її взаємодії з 2,4-дихлоробензойною кислотою, що також належить до електрофілів, отже, при змішуванні даних сполук утворюється саме суміш компонентів.

Таблиця 2

ЕНЕРГЕТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ МОЛЕКУЛИ КОФЕЇНУ

Показники	Значення
Загальна енергія, ккал/моль	-53928,01172
Енергія зв'язування, ккал/моль	-2508,669678
Електронна енергія, ккал/моль	-319221,0313
Енергія між'ядерної взаємодії, ккал/моль	265293,0
Теплота утворення, ккал/моль	-49,41158
ВЗМО, еВ	-9,006514
НВМО, еВ	-0,5333759
Абсолютна жорсткість (η), еВ	-4,2365
Дипольний момент по осі X, дебай	6,6
Дипольний момент по осі Y, дебай	1,9
Дипольний момент по осі Z, дебай	7,5
Дипольний момент сумарний, дебай	3,9

На основі енергій ВЗМО і НВМО було проведено розрахунок абсолютної жорсткості молекули кофеїну (див. табл. 2). На основі цих розрахунків, порівнюючи абсолютну жорсткість різних молекул, можна також зробити висновок, що кофеїн у молекулярній формі ($\eta = -4,2365$ еВ) займає середню позицію між м'якими та жорсткими реагентами.

Молекула карбамазепіну – третьої з досліджуваних сполук є майже неполярною, субстанція цього лікарського засобу нерозчинна у воді, єдиним полярним фрагментом є карбамоїльна група. За рахунок як полярних (атоми кисню та нітрогену), так і неполярних фрагментів карбамазепіну може взаємодіяти з різноманітними біолігандами організму, наприклад, з полярними білками і неполярними ліпідами. Одним з білків біологічних систем, що може транспортувати неполярні молекули, є сироватковий альбумін (САЛ). Оскільки молекули 2,4-дихлоробензойної кислоти та кофеїну є досить полярними, ймовірно, що вони будуть знаходитися в плазмі крові у розчинному стані та не конкуруватимуть з карбамазепіном за зв'язування із САЛ.

Для детального з'ясування реакційної активності карбамазепіну проведено розрахунок зарядів на кожному з атомів молекули (рис. 3).

Встановлено, що найбільш негативно зарядженим є атом кисню (-0,429 ат. од.), атоми нітрогену мають позитивний заряд (0,167; 0,143 ат. од.). Атом карбону, зв'язаний з електро-

негативним атомом кисню, також несе позитивний заряд (0,266 ат. од.), інші атоми карбону мають надлишок електронної густини в межах від -0,010 до -0,209 ат. од. Атоми гідрогену мають позитивний заряд. Загальний розподіл усіх зарядів у просторі утворює диполь. Напрямок диполя в молекулах визначається від негативного полюсу до позитивного. Напрямок диполя в молекулі карбамазепіну вказано на рис. 3.

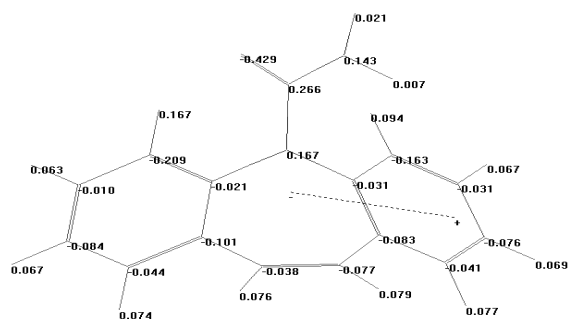


Рис. 3. Величини зарядів на атомах та напрямок диполя молекули карбамазепіну.

За характером розподілу зарядів та напрямком диполя в молекулах можна визначити особливості взаємодії препарату з САЛ. Нині є відомими два основних центри зв'язування лікарських засобів з САЛ. Центр I розташовується в субдоміні ІІА і зв'язує бензилтіоурацил, карбеніцилін, кверцетин, спіронолактон, сульфадиметоксин, індометацин, дикарбонові кислоти та гетероциклічні негативно заряджені молекули з локалізацією заряду по центру молекули. Центр II розташований в субдоміні ІІІА, його лігандами є діазепам, ібупрофен, диклофенак, кетопрофен, клофібрат та ароматичні ліпофільні сполуки з локалізацією заряду на радикалах та за гідрофобним центром. З рис. 3 видно, що негативний полюс диполя в молекулі карбамазепіну зміщено у бік карбамоїльної групи, а основна частина молекули є гідрофобною.

Отже, найбільш ймовірним є зв'язування карбамазепіну з ІІ центром САЛ. Ця інформація є важливою в тих випадках, коли карбамазепіну призначається в комбінації з іншими лікарськими засобами. Зв'язуючись з однаковими центрами в молекулі САЛ, препарати можуть витіснити один одного, і їх активна концентрація в плазмі крові та тканинах буде змінюватися.

Чисельні значення енергії граничних орбіталей карбамазепіну наведено в табл. 3. Проведені розрахунки рівнів енергії електронних орбіталей дозволили кількісно визначити енергію ВЗМО та НВМО, що становлять відповідно - 9,108641 та -0,230069 еВ. Порівнюючи ці значення з від-

повідними для молекули-ліганду, можна оцінити міцність утвореного комплексу. Карбамазепін має НВМО з негативним значенням енергії, отже, як і описані вище сполуки належить до електрофілів. Поряд з низькою полярністю даної молекули це вказує на невелику ймовірність взаємодії карбамазепіну з 2,4-дихлоробензойною кислотою та кофеїном у складі суміші.

Таблиця 3

**ЕНЕРГЕТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ
МОЛЕКУЛИ КАРБАМАЗЕПІНУ**

Показники	Значення
Загальна енергія, ккал/моль	-57496,00
Енергія зв'язування, ккал/моль	-1460,17
Електронна енергія, ккал/моль	-468890,34
Енергія між'ядерної взаємодії, ккал/моль	411394,34
Теплота утворення, ккал/моль	2013,96
ВЗМО, еВ	-9,108641
НВМО, еВ	-0,230069
Абсолютна жорсткість (η), еВ	4,439286

На основі енергій ВЗМО і НВМО стає можливим розрахувати абсолютну жорсткість молекули карбамазепіну (див. табл. 3). Порівнюючи абсолютну жорсткість різних молекул, можна також зробити висновок, що карбамазепін ($\eta=4,554321$ еВ) належить до м'яких реагентів.

Таким чином, проведені квантово-хімічні розрахунки свідчать про те, що у складі суміші карбамазепіну з 2,4-дихлоробензойною кислотою та кофеїном не відбувається взаємодії між її компонентами. Крім того, можна припустити, що в біологічних рідинах компоненти суміші будуть транспортуватися окремо: 2,4-дихлоробензойна кислота та кофеїн – у розчиненому стані, а карбамазепін – у комплексі з САЛ. Компоненти суміші не конкурують один з одним за зв'язування з кофеїном, отже, не знижують біодоступність один одного.

ВИСНОВКИ

1. За допомогою квантово-хімічних розрахунків встановлено, що взаємодії між карбамазепіном, 2,4-дихлоробензойною кислотою та кофеїном не відбувається.

2. У біологічних рідинах компоненти суміші транспортуються окремо: 2,4-дихлоробензойна кислота та кофеїн – у розчиненому стані, а карбамазепін – у комплексі з сироватковим альбуміном.

3. Карбамазепін та 2,4-дихлоробензойна кислота не конкурують один з одним за зв'язування з кофеїном, отже, не знижують біодоступність один одного.

**ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ
ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ**

1. Апостолова Е.С. Квантово-химическое описание реакций / Е.С. Апостолова, А.И. Михайлюк, В.Г. Цирельсон. – М. : Изд. центр МОРФ, 1999. – 45 с.
2. Киричок Л.Т. Комбіновані фітопрепарати – нове перспективне джерело фармакотерапії /Л.Т. Киричок, І.В. Трутаєв, Г.Ф. Федорін // Фармакологія 2001 – крок у майбутнє : [матер. II Нац. з'їзду фармакол. України, Дніпропетровськ, 1–4 жовт. 2001 р.] – Дніпропетровськ, 2001. – С. 111.
3. Ларионов Л.П. Новая комбинация фармакологически активных веществ на гелевой основе для использования при инструментальных урологических вмешательствах / Л.П. Ларионов, В.Д. Бурда, В.Н. Журавлев и др. // Фармакология – практическому здравоохранению : [матер. III съезда фармакол. России.] – СПб., 2007. – Т. 7, ч. 1. – С. 1762.
4. Мамчур В.И. Фармакология церебропротекторов в виде фиксированных комбинаций / В.И. Мамчур, В.И. Жилюк, С.Н. Дронов и др. // Фармакология – практическому здравоохранению : [матер. III съезда фармакол. России] – С.-Пб., 2007. – Т. 7, ч. 2. – С. 1847.
5. Небесна Т.Ю. Вивчення молекулярної структури та квантово-хімічних властивостей ацетилцистеїну / Т.Ю. Небесна, М.І. Загородний, А.С. Ягупова та ін. // Укр. наук.-мед. молодіжний журн. – 2007. – № 1-2. – С. 19-23.
6. Небесна Т.Ю. Дослідження квантово-хімічних властивостей β -адреноблокаторів – атенололу, метопрололу, пропранололу / Т.Ю. Небесна, І.С. Чекман // Науковий вісник нац. мед. університету ім. О.О. Богомольця. – 2006. – №4. – С. 79-86.
7. Подплетняя Е.А. Комбинированное применение индометацина и титотриазолина – возможность повышения хондробезопасности НПВС / Е.А. Подплетняя, И.А. Мазур, Л.А. Каменская, Л.И. Кучеренко // Фармакология – практическому здравоохранению : [матер. III съезда фармакол. России]. – С.-Пб., 2007. – Т. 7, ч. 2. – С. 1900.
8. Сирова Г.О. Квантово-фармакологічне обґрунтування потенціовальних протибольових властивостей кофеїну / Г.О. Сирова, Т.В. Звягінцева, І.С. Чекман, Т.Ю. Небесна // Фармац. журн. – 2008. – № 6. – С. 85-91.
9. Сирова Г.О. Дослідження квантово-фармакологічних властивостей молекули карбамазепіну / Г.О. Сирова, Т.Ю. Небесна, Т.В. Звягінцева, І.С. Чекман // Фармакол. та лікарська токсикол. – 2008. – №5-6. – С. 25-29.

10. Соловьев М.Е. Компьютерная химия / М.Е. Соловьев, М.М. Соловьев. – М. : Солон-пресс, 2005. – С. 175-185.
11. Флениген М. Полуэмпирические методы расчета электронной структуры / М. Флениген, Э. Коморницки, Дж. Мак-Ивер; под ред. Дж. Сигала. – М. : Мир, 1980. – Т. 2. – С. 5-64.
12. Чекман І.С. Квантово-хімічне дослідження кофеїну / І.С. Чекман, Т.Ю. Небесна, Т.В. Звягінцева, Г.О. Сирова // Актуальные вопросы теоретической и прикладной биофизики, физики и химии : [матер. VI Междунар. науч.-технич. конф.]. – Севастополь, 2010. – Т. 1. – С. 174-176.
13. Чекман І.С. Квантово-хімічні властивості карбамазепіну / І.С. Чекман, Т.В. Звягінцева, Т.Ю. Небесна, Г.О. Сирова // Актуальные вопросы биологической физики и химии : [матер. VII Междунар. науч.-технич. конф.]. – Севастополь, 2011. – С. 310-312.
14. Чекман І.С. Методологічне обґрунтування використання квантово-фармакологічних показників для визначення фармакокінетичних властивостей лікарських засобів: [метод. рекомендації] / І.С. Чекман, Т.В. Звягінцева, Г.О. Сирова, Т.Ю. Небесна. – К., 2011. – 12 с.
15. Sadyam A.V. Internet-system for prediction of biological activity spectra of chemical substances / A.V. Sadyam, A.A. Lagunin, D.A. Filimonov, V.V. Poroikov // Chim.-Pharm. J. – 2002. – Vol. 36, № 10. – P. 21-26.

УДК 615.011.4

І.С. Чекман, Т.В. Звягінцева, А.О. Сырочая, Т.Ю. Небесная, А.Л. Загайко

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИХ ОСНОВ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КОМПОНЕНТОВ НОВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ КОМПОЗИЦИИ

С помощью квантово-химических расчетов установлено, что карбамазепин, кофеин и 2,4-дихлорбензойная кислота между собой не взаимодействуют. В биологических жидкостях компоненты смеси транспортируются отдельно: 2,4-дихлорбензойная кислота и кофеин – в растворенном состоянии, а карбамазепин – в комплексе с сывороточным альбумином. Компоненты смеси не конкурируют друг с другом за связывание с кофеином, не снижают биодоступность друг друга.

Ключевые слова: квантово-химические основы; фармакокинетика; кофеин; карбамазепин; 2,4-дихлорбензойная кислота.

UDC 615.011.4

I.S. Chekman, T.V. Zvyagintseva, A.O. Syrovaya, T.Yu. Nebesnaya, A.L. Zagayko

DETERMINATION OF QUANTUM-CHEMICAL FUNDAMENTALS OF PHARMACOKINETIC PROPERTIES OF A NEW PHARMACEUTICAL COMPOSITION

Quantum-chemical calculations have shown that carbamazepine, caffeine, and 2,4-dichlorobenzoic acid do not interact, components of the mixture are transported separately in biological liquids: 2,4-dichlorobenzoic acid and caffeine are transported in the dissolved state, and carbamazepine is transported in the complex with the serum albumin. Components of the mixture are not in competition for the bonding with caffeine and do not decrease the bioavailability of each other.

Key words: quantum-chemical fundamentals, pharmacokinetics, caffeine, carbamazepine, 2,4-dichlorobenzoic acid.

Адреса для листування:
61022, Харків, пр. Леніна, 4.
Кафедра медичної та біологічної
біоорганічної хімії ХНМУ.
Тел. (057) 707-37-77
E-mail: annasirova@rambler.ru

Надійшла до редакції:
28.11.2011