

# ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ МАРКЕТИНГ

УДК 615.457,615.011.3

## ИССЛЕДОВАНИЕ СТЕПЕНИ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОГО ПОДОБИЯ МОЛЕКУЛ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ И СТРУКТУРНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ МАТЕРИАЛА КОНТАКТНЫХ ЛИНЗ

**В.В. АКОПОВА<sup>1</sup>, А.В. ПОГРЕБНЯК<sup>2</sup>  
Л.В. ПОГРЕБНЯК<sup>2</sup>, Е.Т. ЖИЛЯКОВА<sup>1</sup>**

*<sup>1</sup> Белгородский государственный  
национальный исследовательский  
университет*

*<sup>2</sup>Пятигорская государственная  
фармацевтическая академия*

*e-mail: vela-mag@mail.ru*

Повышение биодоступности жидких лекарственных форм является основной задачей при их разработке. В этой связи поиск составов и технологических методик пролонгаторов-загустителей для лекарственных форм с жидкой дисперсной средой является актуальной.

Ключевые слова: молекулярное моделирование, дескрипторы, кластерный анализ, контактные линзы, полимеры.

Первые сообщения о применении мягких контактных линз в терапии глазных заболеваний, появившиеся в 60 – начале 70-х гг., свидетельствовали, что линзы могут оказывать лечебное действие, являясь искусственной повязкой при поражении роговой оболочки. Сегодня контактные линзы можно использовать и как средство введения лекарственных препаратов в глаз. Разработка составов и технологий требует современных подходов, поэтому транспортные системы, основанные на сорбционных процессах, могут быть смоделированы теоретически по расчету физико-химических величин и пространственной конфигурации молекул, и в зависимости от размера пор линз. Таким образом, был предложен метод прогноза совместимости лекарственных веществ и различных мономеров мягких контактных линз.

На этапе теоретического обоснования подбора материала контактных линз под конкретные лекарственные вещества нами были использованы методы молекулярного моделирования (метод молекулярной механики и метод молекулярных орбиталей) для получения (расчета) физико-химических дескрипторов. Для последующего сравнения вычисленных дескрипторов и, соответственно, определения материала линз, имеющего наибольшее сродство к данному биологически активному соединению, нами использовался кластерный анализ в приближении k-среднего.

Для выполнения поставленной задачи были использованы следующие программные комплексы:

1. Пакет молекулярного моделирования HyperChem® for Windows Release 8.0 Academic Version (лицензировано в 2011 г. для Пятигорской государственной фармацевтической академии).

2. Пакет статистических расчетов в составе программы Excel 2010 из офисного набора Microsoft Office 2010 Professional или Excel 2007 из офисного набора Microsoft Office 2007

Professional (лицензировано в 2006 и 2010 гг. для Пятигорской государственной фармацевтической академии).

3. Программы пп. 1 и 2 выполнялись под управлением ОС Windows XP и Windows 7 (лицензировано в 2006 и 2010 гг. для Пятигорской государственной фармацевтической академии).

Методика расчетов заключалась в следующем: оптимизация геометрии молекул лекарственных веществ производилась при помощи итерационной процедуры поиска локального (в случае удачи – глобального) минимума на поверхности потенциальной энергии (ППЭ). Локализация минимума на ППЭ осуществлялась двумя основными расчетными схемами: молекулярная механика (предварительно) и метод молекулярных орбиталей (МО).

Для первичной оптимизации геометрии использован метод молекулярной механики в силовом поле (ММР2) [1]. В силу своей экономичности, с точки зрения затрат машинного времени, данный метод использовался в основном для первичного анализа конформационной заселенности.

В качестве стартовой для метода МО была взята геометрия, полученная методом ММР2. В табл. 1 и на рис. 1 приведены примеры расчетов для мирамистина.

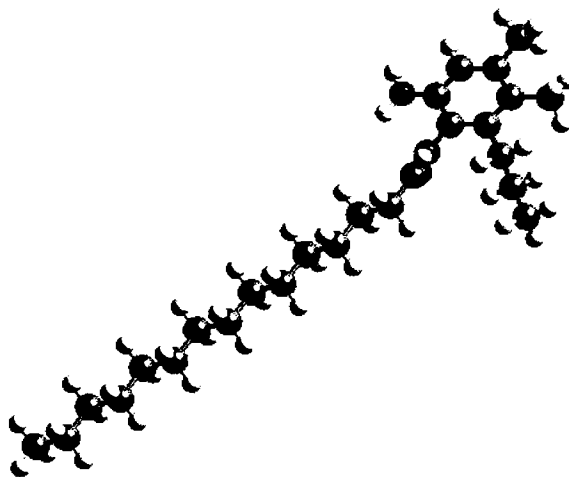


Рис. 1. Пространственное строение молекулы мирамистина

Таблица 1

#### Расчет физико-химических дескрипторов молекулы мирамистина

| Вещество   | Дескрипторы       |                                   |                               |       |        |                         |
|------------|-------------------|-----------------------------------|-------------------------------|-------|--------|-------------------------|
|            | Поляризуемость, А | Коэффициент распределения (log P) | Энергия гидратации, ккал/моль | НСМО  | ВЗМО   | Дипольный момент, Дебай |
| Мирамистин | 49,92             | 7,69                              | 2,69                          | 0,236 | -8,265 | 1,86                    |

Поляризуемость молекулы характеризует степень смещения электронной плотности в молекуле при межмолекулярных взаимодействиях.

Дипольный момент является мерой асимметрии в распределении электронной плотности в молекуле. Обычно рассматривается дипольный момент химических связей, векторная сумма которых и образует дипольный момент молекулы. Молекула считается полярной, если ее дипольный момент отличается от нуля. Если отдельные связи в молекуле полярны, а их сумма равна 0, то молекула называется неполярной.

В результате расчетов было получено значение энергии гидратации. Данный дескриптор используется для прогнозирования растворимости веществ в воде.



Величина десятичного логарифма коэффициента распределения в модельной системе «октанол-вода» позволяет прогнозировать проницаемость БАВ через биомембраны.

Особо важное значение для дескрипторного описания молекулы БАВ имеют энергии верхней занятой и нижней свободной молекулярных орбиталей (ВЗМО и НСМО, граничные орбитали).

Вышеперечисленные дескрипторы, связанные с адсорбционной способностью молекул, могут использоваться для прогнозирования их адсорбционных свойств, при этом основной задачей является выяснение характера связи между дескрипторами молекулярной структуры и экспериментальными данными.

Полученная в результате оптимизации МО методом параметризованной модели (PM3) [2] геометрия использовалась далее для расчета физико-химических дескрипторов полуэмпирическими методами.

Главные физико-химические дескрипторы, определяющие взаимное сродство и степень адсорбции молекул: потенциал ионизации с учетом гидратации (PM3); сродство к электрону с учетом гидратации (PM3);  $\alpha$ -поляризуемость (PM3); дипольный момент в газовой фазе (PM3); длина молекулы с учетом гидратации (PM3); коэффициент распределения в системе «октанол-вода» logP (аддитивный метод расчета).

Химические формулы и результаты квантово-химических расчетов структурных элементов полимеров и лекарственных веществ приведены в табл. 2 и 3.

Таблица 2

**Химические формулы и результаты квантово-химических расчетов структурных элементов полимеров**

| Полимеры      |         | Поляризуемость, А | Коэф. распределения (log P) | Энергия гидратации, ккал/моль | НСМО   | ВЗМО    | Дипольный момент, Дебай |
|---------------|---------|-------------------|-----------------------------|-------------------------------|--------|---------|-------------------------|
| Балафилкон А  | NCVE    | 14,39             | -0,31                       | -11,07                        | 0,435  | -10,059 | 3,34                    |
|               | NVP     | 12,26             | -0,27                       | -0,86                         | 0,782  | -8,915  | 3,53                    |
|               | PBVC    | 206,87            | 1,9                         | -16,65                        | 0,730  | -8,351  | 16,83                   |
|               | TPVC    | 41,34             | -0,44                       | -2,68                         | 0,907  | -8,975  | 2,57                    |
| Лотрафилкон А | N,N-Dim | 11,19             | 0,21                        | 0,52                          | 0,068  | -9,197  | 3,73                    |
|               | TRIS    | 41,82             | 0,49                        | 1,27                          | 0,370  | -8,744  | 4,30                    |
| Окуфилкон А   | EDMA    | 20,19             | 1,61                        | -1,74                         | -0,179 | -10,614 | 5,86                    |
|               | HEMA    | 12,95             | 0,45                        | -6,86                         | -0,108 | -10,548 | 3,43                    |
|               | MAA     | 8,65              | 0,86                        | -5,32                         | -0,153 | -10,629 | 2,07                    |
| Полимакон     | HEMA    | 12,95             | 0,45                        | -6,86                         | -0,108 | -10,548 | 3,43                    |
| Хилафилкон А  | HEMA    | 12,95             | 0,45                        | -6,86                         | -0,108 | -10,548 | 3,43                    |
|               | NVP     | 12,26             | -0,27                       | -0,86                         | 0,782  | -8,915  | 3,53                    |
|               | ALM     | 14,15             | 1,8                         | -0,84                         | 0,920  | -10,248 | 1,89                    |
|               | EDMA    | 20,19             | 1,61                        | -1,56                         | -0,321 | -10,657 | 5,96                    |
| Этафилкон А   | 2E2H    | 31,73             | 2,26                        | -2,47                         | -0,254 | -10,116 | 2,95                    |
|               | HEMA    | 12,95             | 0,45                        | -6,86                         | -0,108 | -10,548 | 3,43                    |
|               | MAA     | 8,65              | 0,86                        | -5,3                          | -0,171 | -10,602 | 2,09                    |

*Примечание:*

NCVE – N-карбоксивиниловый эфир,

NVP – N-винилпирролидон,

TPVC – (триметилсилокси)силлилпропилвинилкарбамат,

PBVC – поли(диметилсилокси)ди(силлилбутанол)бис-винилкарбамат,

TRIS – метакрилоксипропилтрис(триметилсилоксисилан), N,N-Dim – N,N-диметилакриламид,

HEMA – 2-гидроксиэтилметакрилат,

EDMA – этилендиметакрилат,

MAA – метакриловая кислота,

ALM – аллилметакрилат,

2E2H – 2-этил-2-гидроксиэтил-1,3-пропандиолтриметакрилат.



Таблица 3

**Химические формулы и результаты квантово-химических расчетов  
лекарственных веществ**

| Вещество         | Поляризуемость,<br>А | Коэф.<br>распреде-<br>ления (log P) | Энергия<br>гидратации,<br>ккал/моль | НСМО   | ВЗМО    | Дипольный<br>момент,<br>Дебай |
|------------------|----------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------|---------|-------------------------------|
| Сульфацил-натрий | 18,03                | 6,92                                | -10,62                              | -0,513 | -8,993  | 7,11                          |
| Атропин          | 31,78                | 4,52                                | -6,37                               | -0,070 | -9,442  | 5,33                          |
| Левомецетин      | 28,02                | 4,56                                | -16,00                              | -1,390 | -10,640 | 3,77                          |
| Мирамистин       | 49,92                | 7,69                                | 2,69                                | 0,236  | -8,265  | 1,86                          |
| Пилокарпин       | 22,42                | 3,70                                | -2,71                               | 0,623  | -9,454  | 4,45                          |
| Таурин           | 7,57                 | 2,48                                | -14,65                              | -0,079 | -9,874  | 2,73                          |
| Тимолол          | 32,56                | 1,21                                | -9,93                               | -0,966 | -9,043  | 3,64                          |
| Эмоксилин        | 15,87                | 0,84                                | -6,27                               | -0,030 | -9,176  | 0,53                          |

Найденные теоретически дескрипторы в форме табл. 1.2 и 1.3 переносились в статистическую программу, где с ними осуществляли стандартную процедуру разбиения на кластеры методом k-среднего [3].

Результаты разделения на кластеры представлены в табл. 4-8.

Таблица 4

**Сводная таблица разделения на кластеры мономеров материалов  
контактных линз и лекарственных веществ**

|                  | Кластер | Отклонение |
|------------------|---------|------------|
| NCVE             | 4       | 2,42       |
| NVP              | 4       | 2,26       |
| PBVC             | 1       | 0,00       |
| TPVC             | 2       | 2,17       |
| N,N-Dim          | 4       | 2,84       |
| TRIS             | 2       | 1,50       |
| EDMA             | 4       | 3,02       |
| HEMA             | 4       | 0,99       |
| MAA              | 4       | 2,44       |
| ALM              | 4       | 2,05       |
| 2E2H             | 3       | 2,62       |
| Сульфацил-натрий | 4       | 3,69       |
| Атропин          | 3       | 1,31       |
| Левомецетин      | 3       | 3,31       |
| Мирамистин       | 2       | 3,25       |
| Пилокарпин       | 4       | 3,62       |
| Таурин           | 4       | 4,67       |
| Тимолол          | 3       | 1,18       |
| Эмоксилин        | 4       | 1,47       |

Таблица 5

**Компоненты кластера №1**

|            |      |
|------------|------|
| Отклонение | PBVC |
|            | 0,00 |

Таблица 6

**Компоненты кластера №2**

| Показатель | TPVC | TRIS | Мирамистин |
|------------|------|------|------------|
| Отклонение | 2,17 | 1,5  | 3,25       |

Таблица 7

**Компоненты кластера №3**

| Показатель | 2E2H | Атропин | Левомецетин | Тимолол |
|------------|------|---------|-------------|---------|
| Отклонение | 2,62 | 1,31    | 3,31        | 1,18    |

Таблица 8

**Компоненты кластера №4**

| Показатель | NCVE | NVP  | N,N-Dim | EDMA | HEMA | MAA  | ALM  | Сульфацил-натрий | Пилокарпин | Таурин | Эмоксилин |
|------------|------|------|---------|------|------|------|------|------------------|------------|--------|-----------|
| Отклонение | 2,42 | 2,26 | 2,84    | 3,02 | 0,99 | 2,44 | 2,05 | 3,69             | 3,62       | 4,67   | 1,47      |

Анализ результатов проведения кластерного анализа показывает, что в одинаковые группы (кластеры) веществ со сходными физико-химическими дескрипторами попадают лекарственные вещества и мономеры материалов контактных линз, что отражено в табл. 9.

Таблица 9

**Сродство физико-химических дескрипторов лекарственных веществ и мономеров контактных линз**

| Вещество         | Мономер |     |      |         |      |      |      |     |     |      |
|------------------|---------|-----|------|---------|------|------|------|-----|-----|------|
|                  | NCVE    | NVP | TPVC | N,N-Dim | TRIS | EDMA | HEMA | MAA | ALM | 2E2H |
| Сульфацил-натрий | +       | +   |      | +       |      | +    | +    | +   | +   |      |
| Атропин          |         |     |      |         |      |      |      |     |     | +    |
| Левомецетин      |         |     |      |         |      |      |      |     |     | +    |
| Мирамистин       |         |     | +    |         | +    |      |      |     |     |      |
| Пилокарпин       | +       | +   |      | +       |      | +    | +    | +   | +   |      |
| Таурин           | +       | +   |      | +       |      | +    | +    | +   | +   |      |
| Тимолол          |         |     |      |         |      |      |      |     |     | +    |
| Эмоксилин        | +       | +   |      | +       |      | +    | +    | +   | +   |      |

Состав полимеров контактных линз, а также данные, приведенные в таблице, позволяют сделать вывод о том, что для насыщения контактных линз препаратами: сульфацил-натрий, пилокарпин, таурин, эмоксилин требуются следующие материалы полимеров: балафилкон А, лотрафилкон А, окуфилкон А, полимакон, хилафилкон А и этафилкон А. Однако, существуют лекарственные вещества, сорбция которых требует применения строго определенного полимера. Сорбцию атропином, левомецетином и тимололом следует проводить на линзу из этафилкона А, а для мирамистина подходят такие полимеры как балафилкон А и лотрафилкон А.

Предложенная нами методология определения сродства молекул биологически активных соединений и структурных элементов глазных линз позволяет на ранних этапах планирования способа транспорта данного вещества к тканям глазного яблока определять – какие именно материалы особенно пригодны для адсорбции (удержания) того или иного соединения, что позволяет значительно сузить объем соответствующего эксперимента.

**Литература**

1. Berkert, U. Molecular Mechanics / U. Berkert, N.L. Allinger. – American Chemical Society Monograph 177, Washington, D.C. – 1982.
2. Orozco, M. Development of Optimized MST/SCRF Methods for Semiempirical Calculations. The MNDO and PM3 Hamiltonians / M. Orozco, M. Bachs, F.J. Luque // J.Comp.Chem. – 1995. – №16. – P.563-585.
3. MacQueen, J. Some methods for classification and analysis of multivariate observations / J. MacQueen// Proceedings of the Fifth Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability.- Berkeley, California: University of California Press, 1967. – Vol.1. – P.281-297.



## **INVESTIGATION OF THE DEGREE OF PHYSICAL AND CHEMICAL SIMILARITY OF MOLECULAR DRUGS AND STRUCTURAL ELEMENTS OF THE MATERIAL CONTACT LENSES**

**V.V. AKOPOVA<sup>1</sup>**

**A.V. POGREBNYAK<sup>2</sup>**

**L.V. POGREBNYAK<sup>2</sup>**

**E.T. ZHILYAKOVA<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Belgorod National Research University*

<sup>2</sup>*Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy*

*e-mail: vela-mag@mail.ru*

The article reflects research on the theoretical basis of material selection of contact lenses for specific drugs by methods of molecular modeling (molecular mechanics method and the method of molecular orbitals). For comparison, the calculated physicochemical parameters and determine the lens material was used cluster analysis in the approximation of k-average.

Keywords: molecular modeling, descriptor, cluster analysis, contact lenses, polymers