

بررسی حلالیت داروی آلپرازولام در حلال یوتکتیک عمیق طبیعی کولین کلراید/اوره در مقایسه با آب

سمانه برومند^۱، دلارا محمدآقایی^{۲*}، فاطمه محمدپور^۳

1-دانشجوی دکترا، شیمی فیزیک، دانشکده شیمی، دانشگاه صنعتی شیراز (s.boroomand@sutech.ac.ir)

2 و * - نویسنده مسئول: دانشیار، شیمی فیزیک، شیمی فیزیک، دانشکده شیمی، دانشگاه صنعتی شیراز (d_aghahie@sutech.ac.ir)

3-استادیار، گروه آموزش فیزیک، دانشگاه فرهنگیان، تهران (f.mohammadpour@cfu.ac.ir)

واژگان کلیدی: حلالیت دارو، شبیه سازی دینامیک مولکولی، حلال های یوتکتیک عمیق

1- مقدمه

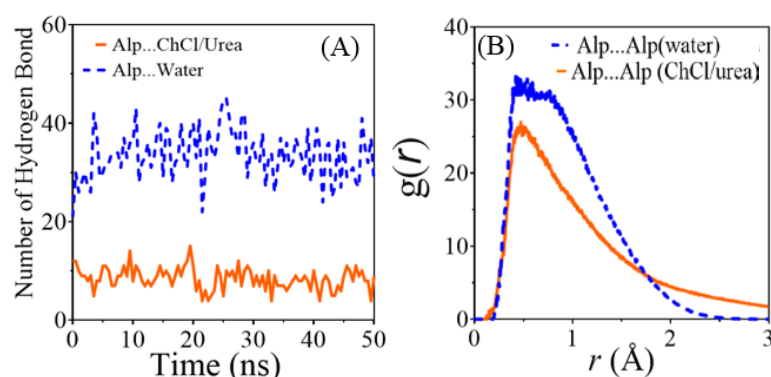
بنزودیازپین ها از جمله آلپرازولام، دیازپام و لورازپام حلالیت محدودی در آب خالص نشان می دهند بنابراین اغلب برای حل شدن مؤثر به عوامل حل کننده نیاز دارند [1]. آلپرازولام با افزایش عملکرد گیرنده گاما آمینو بوتیریک اسید بر روی غشای سلول های عصبی تاثیر گذاشته و سبب کاهش اضطراب و افسردگی می گردد [2]. این دارو با وجود کاربردهای فراوان در درمان طیف وسیعی از بیماری های عصبی، در طبقه بندی سیستم بيو داروسازی، در دسته دوم که دارای حلالیت کم و نفوذ پذیری بالا می باشند قرار گرفته است [3]. تغییر حلال یکی از مهم ترین روشها برای افزایش حلالیت داروهای کم محلول در آب می باشد و انتخاب حلال مناسب در این روش، بسیار حائز اهمیت است [4]. استفاده از حلال های یوتکتیک عمیق طبیعی، به ویژه ها، NADES (Natural deep eutectic solvent) به عنوان رویکردی نوین برای افزایش حلالیت و بهبود خواص دارویی آلپرازولام و سایر داروهای کم محلول، مورد توجه قرار گرفته است. در این مطالعه تاثیر حلال یوتکتیک عمیق طبیعی کولین کلراید اوره بر روی حلالیت داروی کم محلول آلپرازولام از گروه بنزودیازپین ها بررسی گردیده و نتایج با داده های حاصل از شبیه سازی سیستم آلپرازولام/آب مورد بررسی و مقایسه قرار می گیرد.

2- روش شبیه سازی دینامیک مولکولی

در این پژوهش با استفاده از نرم افزار گرومکس 05، شبیه سازی دینامیک مولکولی داروی آلپرازولام در آب و در حلال یوتکتیک عمیق انجام شد [2]. از فورس فیلد (OPLS) برای بررسی برهم کنش های درون مولکولی و بین مولکولی برای دارو و اجزای حلال یوتکتیک عمیق طبیعی کولین کلراید/اوره با نسبت مولی (1:2) استفاده شد. برای ساخت حلال یوتکتیک عمیق، در ابتدا مخلوطی از کولین کلراید (1000 جفت یونی) به عنوان دهنده پیوند هیدروژنی و 2000 عدد اوره (2000 مولکول) به عنوان گیرنده های پیوند هیدروژنی در جعبه شبیه سازی قرار داده شد. بعد از مینیمم سازی انرژی، و قراردادن در انسامبل های NVT و NPT، شبیه سازی MD تا جایی ادامه یافت که چگالی حلالهای یوتکتیک عمیق به مقادیر تجربی آن نزدیک شود [3]. سپس 12 عدد دارو به حلال یوتکتیک عمیق طبیعی و همچنین آب اضافه شده و به مدت 50 نانوثانیه شبیه سازی ادامه داده شد.

3- آنالیز تابع توزیع شعاعی (RDF) دارو...دارو و تعداد پیوندهای هیدروژنی بین دارو با حلال آب و حلال کولین کلراید/اوره:

شکل 5A نشان می‌دهد که آلپرازولام پیوندهای هیدروژنی بیشتری با مولکول‌های آب، در مقایسه با کولین کلراید/اوره تشکیل می‌دهد. کاهش تعداد پیوندهای هیدروژنی را می‌توان به افزایش حلالیت دارو در این حلال مرتبط دانست. مطالعات نشان داده‌اند که حلال‌های یوتکتیک عمیق می‌توانند با تضعیف برهم‌کنش‌های پیوند هیدروژنی بین مولکول‌های دارو با یکدیگر و همچنین با هر جز حلال یوتکتیک عمیق، سبب افزایش حلالیت دارو شوند [4]. شکل 5B، تابع توزیع شعاعی داروهای آلپرازولام را نسبت به یکدیگر در دو حلال فوق نشان می‌دهد. همانطور که در این شکل مشاهده می‌شود، مولکول‌های آلپرازولام در حلال آب تجمع بیشتری دارند. به طور کلی، افزایش تجمع داروها در یک حلال می‌تواند منجر به کاهش حلالیت به دلیل اثرات اشباع شود. نتایج فوق توزیع همگن دارو در حلال کولین کلراید/اوره را نشان می‌دهد. نتایج فوق نشان می‌دهند که تجمع دارو در حلال کولین کلراید/اوره نسبت به حلال کاهش یافته که منجر به بهبود قابلیت زیستی این دارو می‌شود [5].



شکل 1. (A) تعداد پیوندهای هیدروژنی بین دارو و حلال‌های آب و کولین کلراید/اوره، (B) توابع توزیع شعاعی آلپرازولام...آلپرازولام در دو حلال.

4- نتیجه‌گیری

امروزه حلال‌های یوتکتیک عمیق با بهبود حلالیت دارو به عنوان یک حلال جایگزین برای داروها به‌شمار می‌روند. اثربخشی این حلال‌ها می‌تواند بر اساس ترکیب دارو و نوع حلال یوتکتیک عمیق متفاوت باشد. در نتیجه، نیاز به تحقیقات بیشتر برای بهینه‌سازی و انتخاب صحیح حلال برای کاربردهای درمانی احساس می‌شود. در این پژوهش نشان داده‌شد که با توجه به ساختار داروی آلپرازولام، حلال یوتکتیک عمیق کولین کلراید/اوره، توانسته است سبب افزایش حلالیت این دارو، نسبت به حلال آب شود.

منابع و مراجع

- [1] Sekharan, T.R., Chandira, R.M., Tamilvanan, S., Rajesh, S.C. and Venkateswarlu, B.S., 2022. Deep eutectic solvents as an alternate to other harmful solvents. *Biointerface Res. Appl. Chem*, 12, pp.847-860.
- [2] Van Der Spoel, D.; Lindahl, E.; Hess, B.; Groenhof, G.; Mark, A. E.; and Berendsen, H. J. GROMACS: fast, flexible, and free. *J. Comput. Chem.* 2005, 26 (16), 1701-1718.
- [3] Mokhtarpour, M., Shekaari, H., Zafarani-Moattar, M.T. and Golgoun, S., 2020. Solubility and solvation behavior of some drugs in choline based deep eutectic solvents at different temperatures. *Journal of Molecular Liquids*, 297, p.111799.
- [4] Albertini, B., Bertoni, S., Sangiorgi, S., Nucci, G., Passerini, N. and Mezzina, E., 2023. NaDES as a green technological approach for the solubility improvement of BCS class II APIs: An insight into the molecular interactions. *International Journal of Pharmaceutics*, 634, p.122696.
- [5] Savjani, K.T., Gajjar, A.K. and Savjani, J.K., 2012. Drug solubility: importance and enhancement techniques. *International Scholarly Research Notices*, 2012(1), p.195727.