

УДК 004.94: 547.455.62'233.1:547.814.5

Комп'ютерне моделювання взаємодії глюкозаміну гідрохлориду, N-ацетилглюкозаміну та кверцетину при їх сумісному композиційному застосуванні

К. О. Зупанець

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

Резюме

Комбіноване застосування декількох активних інгредієнтів в одній лікарській формі вимагає вивчення їх можливої фармацевтичної взаємодії. У роботі наведені результати дослідження можливої взаємодії глюкозаміну гідрохлориду, N-ацетилглюкозаміну та кверцетину за допомогою комп'ютерного моделювання з використанням програми ACD/pK_aDB. Показано відсутність можливої взаємодії, що обумовлює перспективність подальшого створення композиційного засобу на їх основі та його доклінічного вивчення.

Ключові слова: глюкозаміну гідрохлорид; N-ацетилглюкозамін; кверцетин; комп'ютерне моделювання; взаємодія

Клин. информат. и Телемед.
2010. Т.6. Вып.7. с.118–124

Вступ

До найбільш простих і доступних шляхів розширення асортименту лікарських засобів відноситься розробка комбінованих препаратів. Поєднання декількох видів субстанцій в одній лікарській формі може сприяти не тільки посиленню фармакологічних властивостей, але й зменшенню їхньої побічної дії [7, 13].

Незважаючи на значні успіхи, що досягнуті в розробці протизапальних засобів (НПЗП), їхнє вивчення інтенсивно триває. Пояснюється це досить високою затребуваністю в даних засобах та їх широким застосуванням у різних галузях медицини.

З огляду на механізм дії та фармакологічні властивості нашу увагу привернули три субстанції, комбінація яких могла б бути досить корисною для ревматологічної практики. По-перше, це кверцетин, що володіє нетрадиційним механізмом протизапальної дії, пов'язаним з інгібуванням ліпооксигенази [2, 4]. По-друге, похідні аміноцукру глюкозаміну – глюкозаміну гідрохлорид і N-ацетилглюкозамін, які успішно застосовуються в ревматологічній практиці, як засоби з протизапальною та хондропротекторною дією [5, 6]. Теоретично можна було представити, що використання їх одночасно, у комбінації, може чинити позитивний ефект на відповідних моделях патології в експерименті.

Результати експерименту підтвердили дане припущення. Зокрема, було показано, що така комбінація володіє високою антиексудативною активністю в умовах карагенінового та зимозанового запалення, а також антиальтеративною та антипроліферативною активністю [8].

Пропонуючи речовини у якості відповідної композиції у формі капсул, необхідною умовою їхнього успішного застосування в медичній практиці є встановлення наявності або відсутності специфічної взаємодії.

Метою даної роботи стало вивчення можливої взаємодії зазначених субстанцій, використовуючи відповідні комп'ютерні бази даних і програми.

Матеріали та методи дослідження

Аналіз кислотно-основних властивостей речовин здійснювався з використанням програми ACD/pK_aDB [11]. Молекулярна маса, розчинність, ліпофільність визначалися адитивними методами та були взяті нами з комп'ютерних програм [12, 15]. Типи біомішеней (рецептори, ферменти, транспортери) були використані нами з відповідних літературних джерел.

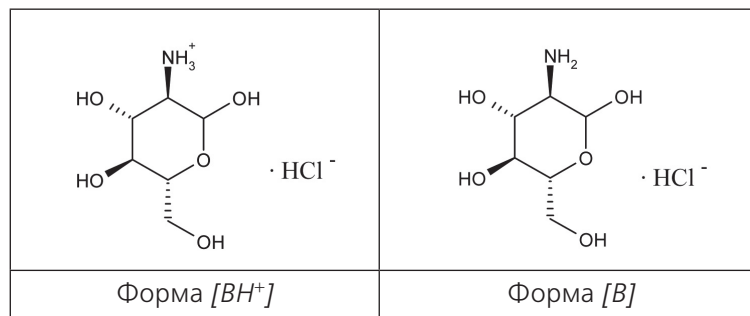
Результати та їх обговорення

Фізико-хімічна взаємодія сполук припускає безпосередній взаємозв'язок, опосередкований їх фізичною або хімічною природою за певних умов.

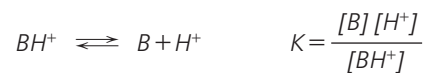
У першому випадку, це може бути процес адсорбції, в іншому – процеси окислення, нейтралізації, заміщення та ін. Всі вони дуже чутливі до зміни середовища, в якому може відбуватися взаємодія. У нашому випадку особливе значення має величина рН середовища, що змінюється від кислого (шлунок) до нейтрального або слабо лужного (кишечник, кров людини).

Аналіз кислотно-основних властивостей речовин наведений у таблицях 1–3.

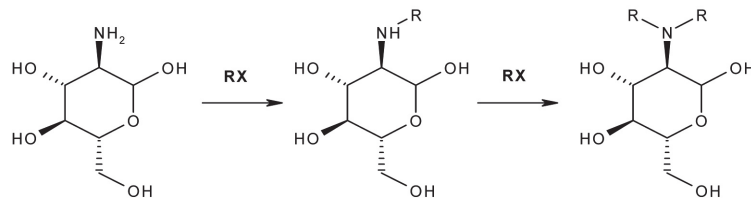
Наявність у молекулі глюкозаміну гідрохлориду – (3S, 4R, 5S, 6R)-3-аміно-6-(гідроксиметил)оксан-2,4,5-триолу – первинної аміногрупи, обумовлює здатність до протонування (лужні властивості), тому молекула може існувати у двох протолітичних формах:



Відзначені форми знаходяться між собою в протолітичній рівновазі:

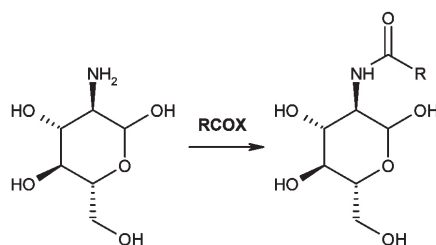


Наявність реакційноздатної первинної аміногрупи надає молекулі глюкозаміну гідрохлориду властивості, характерні для первинних аліфатичних амінів, насамперед, реакції алкілування та ацилювання:



R – алкіл

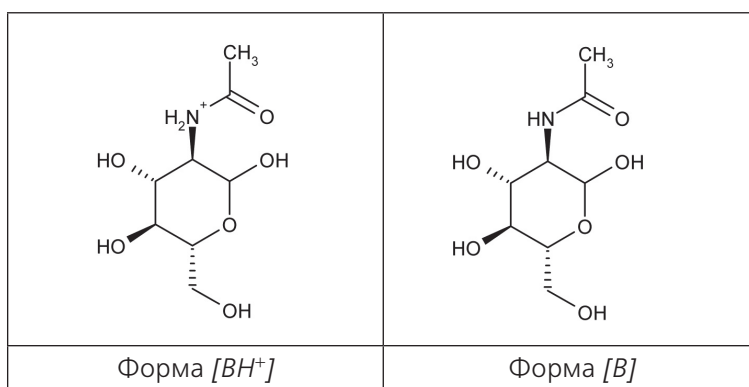
X – галоген, алкілсульфат та ін



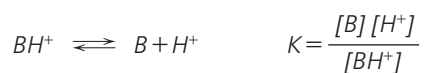
R – алкіл, арил

X – галоген, RCO

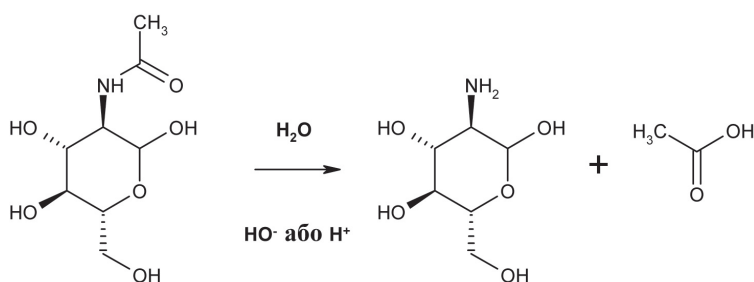
Наявність у молекулі N-ацетилглюкозаміну – N-[(3S, 4R, 5S, 6R)-2,4,5-тригідрокси-6-(гідроксиметил)оксан-3-їл]ацетаміду – амідної групи, обумовлює її кислотно-лужні властивості. Таким чином, для молекули можливе існування двох протолітичних форм:



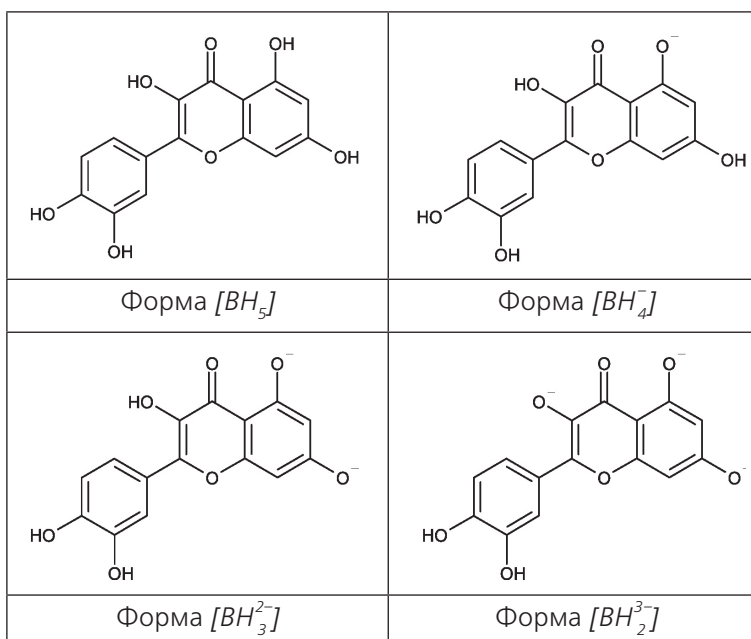
Відзначені форми знаходяться між собою в протолітичній рівновазі:

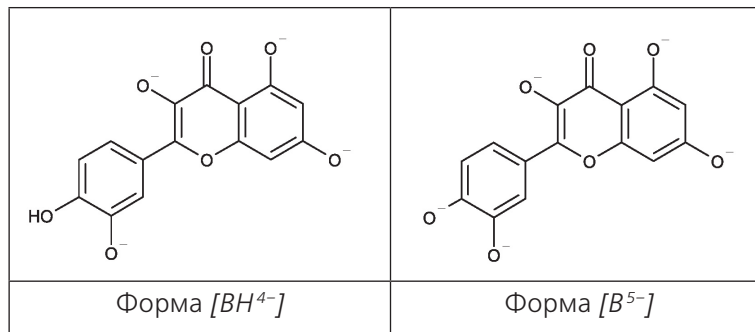


Хімічні властивості N-ацетилглюкозаміну будуть визначатися властивостями амідної групи. Основним процесом буде гідроліз амідного зв'язку при дії лугів або кислот:



Наявність у молекулі кверцетину – 2-(3,4-дигідроксифеніл)-3,5,7-тригідроксифлавонол-4-ону – чотирьох фенольних і однієї енольної гідроксильних груп, обумовлює його кислотно-лужні властивості. Відповідно, для молекули кверцетину теоретично можливе існування шести протолітичних форм:

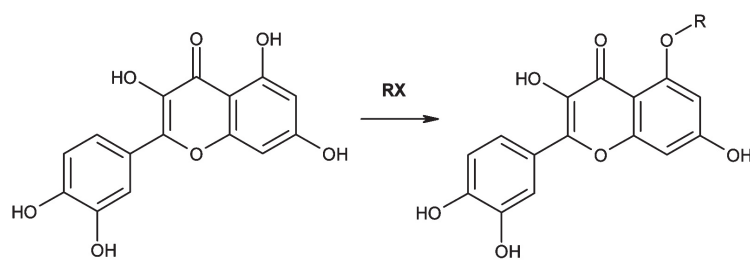




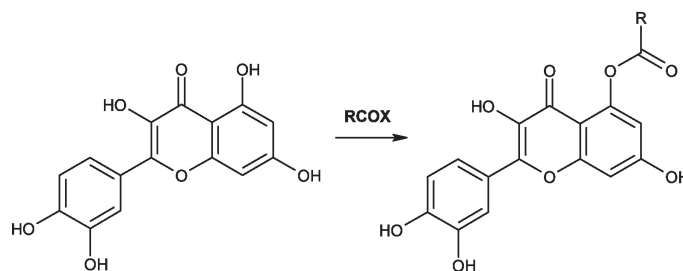
Протолітичні форми кверцетину перебувають між собою в протолітичних рівновагах:

$[BH_5]$	\rightleftharpoons	$BH_4^- + H^+$	$K_1 = \frac{[BH_4^-][H^+]}{[BH_5]}$
$[BH_4^-]$	\rightleftharpoons	$BH_3^{2-} + H^+$	$K_2 = \frac{[BH_3^{2-}][H^+]}{[BH_4^-]}$
$[BH_3^{2-}]$	\rightleftharpoons	$BH_2^{3-} + H^+$	$K_3 = \frac{[BH_2^{3-}][H^+]}{[BH_3^{2-}]}$
$[BH_2^{3-}]$	\rightleftharpoons	$BH^{4-} + H^+$	$K_4 = \frac{[BH^{4-}][H^+]}{[BH_2^{3-}]}$
$[BH^{4-}]$	\rightleftharpoons	$B^{5-} + H^+$	$K_5 = \frac{[B^{5-}][H^+]}{[BH^{4-}]}$

Хімічні властивості кверцетину будуть визначатися властивостями фенольних гідроксильних груп. Основними процесами будуть реакції алкілювання та ацилювання:



R – алкіл
 X – галоген, алкілсульфат та ін



R – алкіл, арил
 X – галоген, RCO

Виходячи з теоретичного аналізу хімічних властивостей глюкозаміну, N-ацетилглюкозаміну та кверцетину по функціональних групах можна припустити можливість протікання між ними тільки зворотних кислотно-лужних взаємодій і відсутність інших, сильних необоротних хімічних взаємодій.

Основні біофармацевтичні показники досліджуваних сполук наведені в табл. 4.

У процесі всмоктування речовин у шлунково-кишковому тракті їхнє надходження до загального кровотоку може здійснюватися міжклітинним або черезклітинним шляхом. Останнє обумовлюється структурою та фізико-хімічними властивостями речовин (молекулярна маса, розчинність і ліпофільність). Помітно, що речовини відрізняються один від одного за цими показниками. Найбільш високу молекулярну масу має кверцетин, для якого відмічені й особливості розчинення у воді та значення ліпофільності. У той же час і для таких близьких за хімічною структурою речовин як глюкозаміну гідрохлорид та N-ацетилглюкозамін такі показники як розчинність і ліпофільність значно відрізняються. Очевидно, це пояснюється наявністю ацильної групи в молекулі N-ацетилглюкозаміну.

Виходячи з фізико-хімічних властивостей досліджуваних речовин можна було припустити, що для них усіх характерним можуть бути транспортні процеси (всмоктування), механізмом яких є проста дифузія. Проте, всмоктування гексоз у тонкому кишечнику, за рахунок їхнього переносу через апікальну мембрану ентероциту, здійснюється за допомогою Na-залежного транспортеру SGLT 1, а виводяться із клітини в кров'яне русло переносником полегшеної дифузії GLUT 2. При цьому активний переносник SGLT 1 працює проти градієнта концентрації [1]. У літературі [16] нами виявлені відомості про те, що глюкозамін і N-ацетилглюкозамін використовують у якості переносника GLUT 2. Незважаючи на відмінність по своїй будові від гексоз кверцетин також транспортується в організмі за допомогою SGLT 1 [14, 17]. Отже, не виключена можливість деякої конкуренції досліджуваних субстратів за переносник, що може позначитися на біодоступності одного з них.

При безпосередньому інтрагастральному введенні речовин їх біодоступність варіює від середньої 15–30% до високої – 90% (N-ацетилглюкозамін).

Не виключена можливість, що тривалентність окремих компонентів у складі композиції може трохи відрізнитися, що обумовлено їхнім періодом напівабсорбції (табл. 4).

Табл. 1. Фізико-хімічні властивості глюкозаміну гідрохлориду.

Параметр	Протолітична форма		Примітка
	[BH ⁺]	[B]	
pK_a	7,98		[10, 14]
$LogP$	-5,19	-2,09	Розрахунок (ACD/logP)
Кількість донорів протону	7	6	Розрахунок
Кількість акцепторів протону	5	6	Розрахунок

Табл. 2. Фізико-хімічні властивості N-ацетилглюкозаміну.

Параметр	Протолітична форма		Примітка
	[BH ⁺]	[B]	
pK_a	-2,16		Розрахунок (ACD/ pK_a DB)
$LogP$	-4,48	-2,48	Розрахунок (ACD/log P)
Кількість донорів протону	6	5	Розрахунок
Кількість акцепторів протону	6	7	Розрахунок

Табл. 3. Фізико-хімічні властивості кверцетину.

Параметр	Протолітична форма						Примітка
	BH ₅	BH ₄ ⁻	BH ₃ ²⁻	BH ₂ ³⁻	BH ⁴⁻	B ⁵⁻	
pK_a	6,90	8,14	8,74	9,46	12,55	-	Розрахунок (ACD/ pK_a DB) [3]
$Log P$	2,07	-1,08	-2,43	-3,43	-4,43	-5,43	Розрахунок (ACD/logP)
Кількість донорів протону	5	4	3	2	1	0	Розрахунок
Кількість акцепторів протону	7	8	9	10	11	12	Розрахунок

Більшість лікарських засобів є субстратами відповідних ферментів, що каталізують їхній метаболізм. У той же час одні з них підсилюють дію ферментів (індуктори), інші послаблюють (ін-

гібітори), що призведе до збільшення або зменшення виразності ефекту.

У нашому випадку (табл. 4) ферменти, що беруть участь у метаболізмі речовин відносяться до різних класів по-

Табл. 4. Біофармацевтичні властивості сполук.

Речовина Показник	Глюкозаміну гідрохлорид	N-ацетилглюкозамін	Кверцетин
Молекулярна маса	215,63	221,21	302,24
Прогнозована розчинність у воді (мг/мл)	100	50	1
Прогнозована ліпофільність	-2,72	-2,1	1,81
Біодоступність (%)	30	90	15-20
$t_{1/2}$ (година)	68		3,5
Ферменти, що каталізують метаболізм		N-ацетилглюкозамін 2- епіміраза; N-ацетил- глюкозамінкіназа	УДФ-глюкуро- нозилтранс-фераза; метилаза
Механізм транспорту	Проста дифузія та за допомогою переносників GLUT 2	Проста дифузія та за допомогою переносників GLUT 2	Активний (транспортер SGLT 1)

ліпептидів і сполуки не здатні впливати на їхню активність. Слід також зазначити, що нами не виявлені літературні дані про ферменти, що каталізують N-ацетилглюкозамін. За структурою субстрату можна прогнозувати, що це можуть бути деацетилази або відповідні амідази.

Для досліджуваних сполук немає чітких вказівок про їх біомішені, за рахунок яких реалізуються фармакологічні ефекти. Передбачається [9], що в основі механізму дії кверцетину лежить його можливість інгібувати тирозиназу, у той час як глюкозамін і N-ацетилглюкозамін регулюють синтез протеогліканів та інактивують металопротеази. Отже, і щодо цього речовини не можуть конкурувати один з одним.

Висновки

Таким чином, результати проведених досліджень свідчать про відсутність фармацевтичної взаємодії між глюкозаміну гідрохлоридом, N-ацетилглюкозаміном і кверцетином, що дає підставу вважати дане композиційне поєднання перспективним в плані подальшого вивчення.

Література

- Грефнер К. М., Громова Л. В., Груздков А. А., Комиссарчик Я. Ю. Сравнительный анализ распределения переносчиков SGLT1 и GLUT2 в энтероцитах тонкой кишки крысы и клетках Сасо-2 при всасывании гексоз // Цитология. – 2010. – № 52(7). – С. 580–587.
- Дзяк Г. В. Нестероидные противовоспалительные препараты / Г. В. Дзяк, А. П. Викторов, Е. И. Гришина. – К.: Морион. – 1999. – 122 с.
- Зенкевич И. Г., Гущина С. В. Причины и устранения невоспроизводимости констант диссоциации кверцетина // Успехи современного естествознания. – 2009. – № 9. – С. 10–15.
- Коваленко В. Н. Остеоартроз. Практична настанова. / В. Н. Коваленко, О. П. Борткевич. – К.: МОПІОН., 2010. – 3-ге вид., допов., зі змінами. – 608 с.
- Модифікація фармакологічних властивостей нестероїдних протизапальних препаратів аміноцукром глюкозаміну гідрохлоридом: Метод. рекомендації / [Попов С. Б., Шебеко С. К., Зупанець К. О. та ін.]. – Х., 2007. – 24 с.
- Туляков В. О. Фармакологічні властивості глюкозаміну: мембраностабілізуючі, протизапальні, антиоксидантні і імунотропні / В. О. Туляков, К. О. Зупанець, С. К. Шебеко // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2009. – № 2 (9). С. 3–8.
- Alfaro C. L. Emerging role of drug interaction studies in drug development: the good, the bad, and the unknown // Psychopharmacol. Bull. – 2001. – Vol. 35. – P. 80–93.
- Bioavailability and Metabolic Pharmacokinetics of Rutin and Quercetin in Rats // [Chi-Yu Y., Su-Lan H., Kuo-Ching W. et al.] // Journal of Food and Drug Analysis. – 2005. – Vol. 13. – P. 244–250.
- Brief A., Maurer S., Cesare P. Use of glucosamine and chondroitin sulfate in the management of osteoarthritis // J. Am. Acad. Orthop. Surg. – 2001. – № 9. – P. 71–78.
- Christopher R. Cooper and Tony D. James Selective d-glucosamine hydrochloride fluorescence signaling based on ammonium cation and diol recognition // Chem. Commun. – 1997. – P. 1419–1420.
- Dissolution Methods, Food and Drug Administration http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/dsp_SearchResults_Dissolutions.sfm?PrintAll=1/
- DrugBank <http://www.drugbank.ca/drugs/>
- Godberg R. M., Mabee J., Chan L. Et al. Drug-drug and drug-disease interactions in the ED: analysis of a high-risk population // Am. J. Emerg. med. – 1996. – Vol. 14. – P. 447–450.
- Miyazaki M., Nishimura S., Yoshida A., Okubo N. Metal complex of D-Glucosamine and its derivatives. VII. Metal complexes of N-methyl-D-glucosamine and its related amino-sugars // Chem. Pharm. Bull. – 1979. – № 27. – P. 532–535.

15. PubChem substance <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
16. Setnikar I., Rovati L.C. Absorption, distribution, metabolism and excretion of glucosamine sulfate: a review // *Arzneimittelforschung*. – 2001. – № 51(9). – P. 699–725.
17. Spencer J., Kuhnle G., Williams R., Rice-Evans C. Intracellular metabolism and bioactivity of quercetin and its in vivo metabolites // *Biochem. J.* – 2003. – № 372. – P. 173–181.

Computer modelling of glucosamine hydrochloridum, N-acetylglucosamine and quercetine interaction in case of its combined composition use

K. O. Zupanets

National University of Pharmacy, Kharkiv Ukraine

Abstract

Combined use of several active compounds in one drug formulation demands the examination of its possible pharmaceutical interaction. The work presents the results of study of possible interaction of glucosamine hydrochloridum, N-acetylglucosamine and quercetine as it was examined with the help of compu-

ter modelling by Software ACD/pK_aDB. There was defined the absence of possible interaction what is promising for further development of composition based on above mentioned compounds and preclinical examination.

Key words: glucosamine hydrochloridum, N-acetylglucosamine, quercetine, computer modelling, interaction.

Компьютерное моделирование взаимодействия глюкозамина гидрохлорида, N-ацетилглюкозамина и кверцетина при их совместном композиционном применении

Е. А. Зупанец

Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

Резюме

Комбинированное применение нескольких активных ингредиентов в одной лекарственной форме требует изучения их возможного фармацевтического взаимодействия. В работе приведены результаты исследования возможного взаимодействия глюкозамина

гидрохлорида, N-ацетилглюкозамина и кверцетина с помощью компьютерного моделирования с использованием программы ACD/pK_aDB. Показано отсутствие возможного взаимодействия, которое обуславливает перспективность дальнейшего создания композиционного средства на их основе и его доклинического изучения.

Ключевые слова: глюкозамина гидрохлорид; N-ацетилглюкозамин; кверцетин; компьютерное моделирование; взаимодействие.

Переписка

Е. А. Зупанец

*Национальный фармацевтический университет
ул. Пушкинская, 27
Харьков, 61057, Украина
тел.: +380(57)7063059
эл.почта: katyaz@list.ru*