

Badanie procesu powstawania kompleksów typu gość-gospodarz kukurbit[8]urylu i chlorowodorku imipraminy oraz chlorowodorku amitryptyliny

Natasza Jakubik

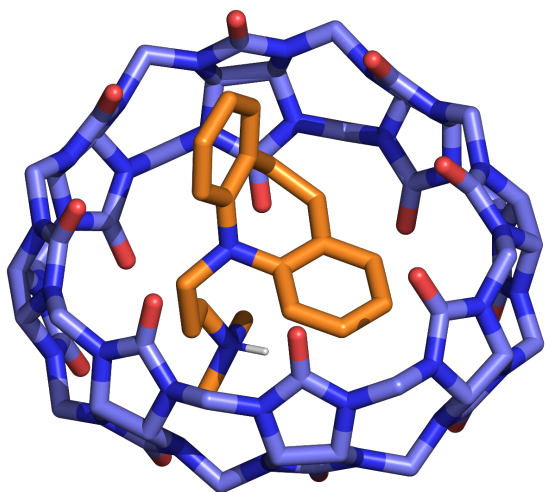
Kierownik: **dr hab Maura Malińska**

Systemy dostarczania leków pozwalają kontrolować szybkość oraz miejsce uwalniania substancji aktywnych farmakologicznie (API), co może prowadzić do zwiększenia skuteczności terapii oraz zmniejszenia toksyczności leków [1]. Do projektowania takich systemów można wykorzystać cząsteczki makrocykliczne, m. in. Kukurbit[n]uryle (CBn) [2]. Te związki tworzą kompleksy typu gość-gospodarz z różnymi cząsteczkami, szczególnie z kationami organicznymi, w tym również z małowcząsteczkowymi API [3].

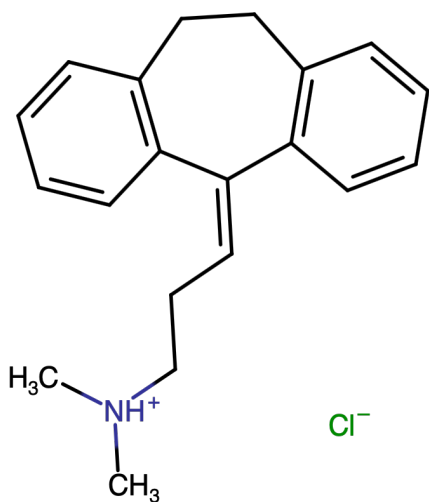
W niniejszej pracy badano chlorowodorek imipraminy (IM) oraz chlorowodorek amitryptyliny (AM), czyli substancje czynne stosowane w lekach antydepresyjnych. Związki te mogą wywołać działanie niepożądane [4], dodatkowo charakteryzują się niską rozpuszczalnością w wodzie [5]. Imipramina i amitryptylina mają podobną budowę chemiczną (Rysunek 2. i 3.), jednak wykazują odmienne zachowanie wobec kukurbit[8]urylu (CB8). Punktem wyjściowym pracy była obserwacja, że IM kokryształuje z CB8 tworząc kompleksy inkluzyjne IM@CB8 (Rysunek 1.), natomiast kokryształów jonowych AM z tym makrocyklem nie zaobserwowano.

Celem pracy była próba wyjaśnienia dlaczego nie zaobserwowano kompleksów inkluzyjnych AM@CB8 w fazie krystalicznej. W tym celu zastosowano metody chemii obliczeniowej: teorię funkcjonału gęstości elektronowej (DFT), rachunek zaburzeń z adaptacją symetrii (SAPT) i dynamikę molekularną opartą na metodzie APR (ang. *Attach-pull-release*). Aby umożliwić bezpośrednie porównanie obu ligandów, zaproponowano modelową geometrię kompleksu AM@CB8 na podstawie eksperymentalnie wyznaczonej struktury kompleksu IM@CB8. Z tego względu wyniki obliczeń należy traktować jako modelową próbę wyjaśnienia obserwowanych różnic między ligandami.

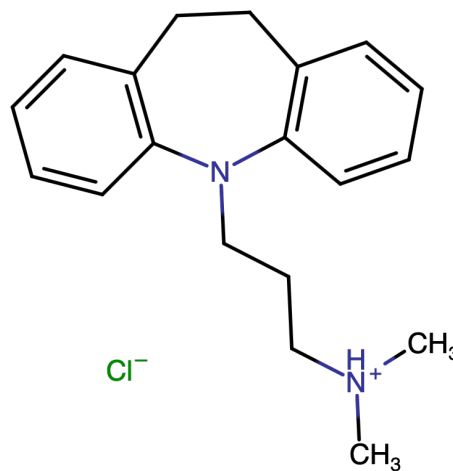
Wyniki obliczeń DFT i SAPT wskazują, że kompleks AM@CB8 powinien być stabilny energetycznie. Podobnie wartości energii swobodnej kompleksowania otrzymane z dynamiki molekularnej są zbliżone dla AM@CB8 i IM@CB8. Sugeruje to, że brak zaobserwowanych kokryształów AM z CB8 nie wynika bezpośrednio z niekorzystnej termodynamiki kompleksowania. Przyczyną może być etap krystalizacji, obejmujący odmienne oddziaływania między kompleksami, różnice w upakowaniu krystalicznym lub ograniczenia kinetyczne. Uzyskane wyniki wskazują jednocześnie, że CB8 może być potencjalnym gospodarzem dla tej rodziny substancji czynnych, choć samo tworzenie stabilnego kompleksu w roztworze nie musi prowadzić do krystalizacji.



Rysunek 1. Inkluzyjny kompleks imipraminy i CB8 – IM@CB8



Rysunek 2. Chlorowodorek amitriptyliny



Rysunek 3. Chlorowodorek imipraminy

Literatura:

- [1] R. Mohan Raj, V. Raj, Handbook of Polymers in Medicine, Woodhead Publishing, Cambridge 2023.
- [2] Hashida M., Adv. Drug Deliv. Rev. 2020, 157, 71.
- [3] Assaf K.I., Nau W.M., Chem. Soc. Rev. 2015, 44, 394.
- [4] Brueckle M.S., Thomas E.T., Seide S.E. i in., PLOS ONE 2023, 18.
- [5] Marković O.S., Pešić M.P., Avdeef A., Serajuddin A.T.M., Verbič T., ADMET DMPK 2025, 3128.