

Stabilité de l'Ibuprofène avec la β -cyclodextrine (β -CD) dans le vide et dans le solvant

BEZZINA Belgacem^{1,2}, ABED GHARS Med Tayeb¹, BENDJAMA Hocine¹, KHATMI Djameleddine²

¹ Centre National de Recherche Scientifique et Technique en Soudage et Contrôle, Unité de Recherche Appliquée en Sidérurgie et Métallurgie URASM-CSC, B.P 196,23000 Annaba, Algérie

²Laboratoire de Chimie Computationnelle et Nanostructures LCCN, Université 8 Mai 1945 Guelma, Algérie

E-mail: bezzinabelgacem@yahoo.fr

Résumé:

Le procédé d'inclusion de l'ibuprofène dans la β -cyclodextrine (β -CD) a été étudié expérimentalement de manière intensive [1, 2, ...], contrairement à l'étude théorique.

Nous avons étudié le procédé d'inclusion de l'ibuprofène (IBP) dans la β -cyclodextrine (β -CD) en utilisant les différentes méthodes à savoir : PM3, HF et DFT. Dans cette étude nous avons tenu compte seulement de la stoechiométrie (1:1) [1, 2, 3].

Pour évaluer l'effet du solvant sur le phénomène de complexation [4], les énergies de complexation et d'interaction pour les deux orientations considérées sont étudiées dans le vide (gas) puis dans le solvant (implicite (COSMO) et explicite).

Toutes les méthodes quantiques ont prouvé que l'orientation 2 est favorisée, compte tenu de l'énergie de complexation dans le cas où :

- Le cycle benzénique de l'ibuprofène est totalement incluse dans la cavité hydrophobe de β -CD avec
- Le radical isobutyl situé près de l'ouverture primaire et
- Le groupement d'acide propionique du côté de l'ouverture secondaire.

En outre, il existe plusieurs liaisons d'hydrogènes intermoléculaires entre l'hôte et l'invité. Ici, la liaison H est définie comme C-H \cdots O ou O-H \cdots O avec une distance variable entre O et H, de 1,79 à 3,00 Å, laquelle joue un rôle important dans la stabilité des complexes. Les statistiques thermodynamiques par la méthode PM3 à P=1 atm et T=298.15 K ont montré que le complexe IBP/ β -CD est enthalpiquement favorable.

Mots clé : Procédé d'inclusion, Ibuprofène, β -cyclodextrine, Solvatation.

1. Introduction

Les cyclodextrines (CD) sont de séduisantes macromolécules naturelles, composées uniquement d'atomes de carbone, d'oxygène et d'hydrogène, qui attirent les chercheurs de diverses disciplines . (en biologie, en physique, en synthèse chimique, en chimie supramoléculaire, etc) [5].

La drogue utilisée dans cette étude est l'Ibuprofène ((±)-2-(p-isobutylphenyl) acide propionique, $p\text{ }k_a = 4.4$), appartenant à un groupe de médicaments appelés anti-inflammatoires non stéroïdiens (NSAIDs) [6,7].

En raison de sa stabilité chimique et sa basse solubilité, l'Ibuprofène (Ibp) est une drogue-modèle dans certains nombres d'études, dont les propriétés physico-chimiques peuvent être modifiées par CD [8].

Les complexes sont composés de deux molécules (un invité et un hôte) et généralement stabilisés à l'aide de liaisons hydrogènes, de liaisons ioniques, d'interactions π - π , de liaisons de van der Waals, etc [5].

Ce travail consiste à étudier l'énergie de complexation dans le vide puis dans le solvant implicite et explicite pour évaluer l'effet de solvant sur le phénomène de complexation, en outre nous calculons l'énergie pour les deux modes de solvation.

2. Méthodologie

Le procédé d'inclusion a été réalisé le long de l'axe Z pour un intervalle allant de [-7, 7] Å avec un pas de 0.5 Å (Fig.1). Les structures générées à chaque position sont optimisées par la méthode semi-empirique PM3, sans aucune restriction [9].

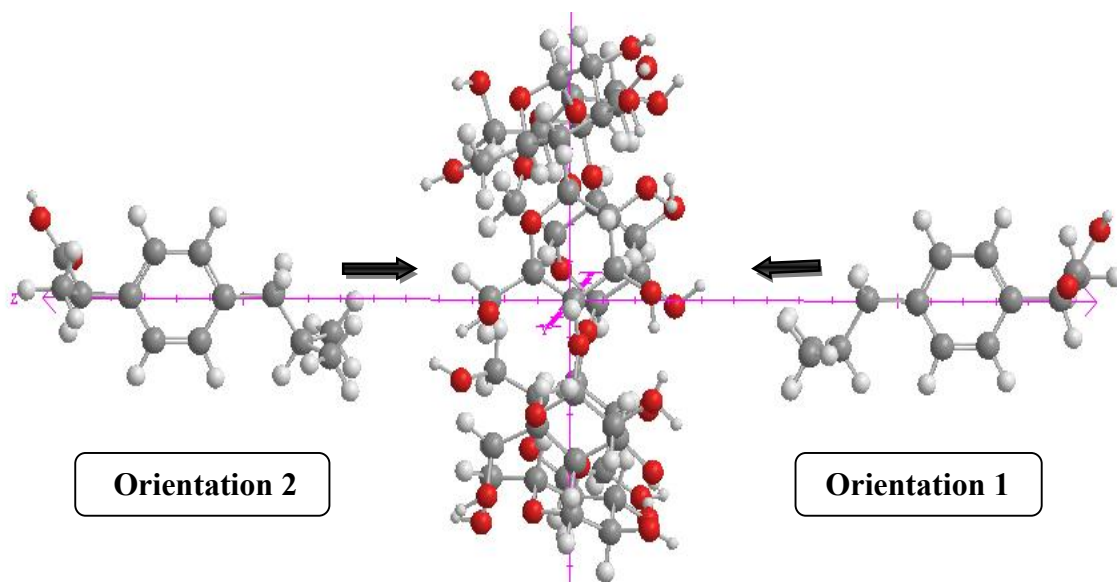


Figure 1 : Le processus d'inclusion de l'IBP dans la β -CD

L'énergie de complexation, est calculée selon l'équation suivante :

$$\Delta E_{\text{Complexation}} = E_{\text{complexe}} - (E_{\text{invité}} + E_{\beta\text{-CD}}) \quad (1)$$

Où : E_{complexe} , $E_{\text{invité}}$ et $E_{\beta\text{-CD}}$ présentant l'énergie HF (heat of formation) du complexe, du l'invité et du $\beta\text{-CD}$ dans le complexe à optimiser, respectivement.

La valeur du changement d'énergie serait un signe de la force d'entraînement pour la complexation. Plus l'énergie de complexation est négative, plus le complexe d'inclusion est thermodynamiquement favorable (stable).

L'énergie de solvation est calculée selon l'équation suivante :

$$\Delta E_{\text{Solvation}} = E_{\text{Complexe dans le solvant}} - E_{\text{Complexe dans le vide}} \quad (2)$$

Le procédé de solvation est considéré se produire dans trois étapes :

- La première étape comporte la rupture des liens existant entre les molécules adjacentes du soluté ;
- La deuxième étape comporte la création d'un trou dans le dissolvant pour accepter les molécules du soluté.

Ces deux étapes sont produites avec la consommation de la chaleur ($\Delta H^0 > 0$) et sont défavorables enthalpiquement.

- La troisième étape, la molécule de soluté est finalement placée dans la cavité dans le solvant [10].

3. Discussion

3.1. L'énergie de complexation

Comme indiqué plus haut, elle est expérimentée par deux cas :

a . Dans le vide

Le changement d'énergie de complexation d'Ibp/ $\beta\text{-cd}$ dans le processus d'inclusion dans le vide (gaz) est présenté dans la fig. 2.

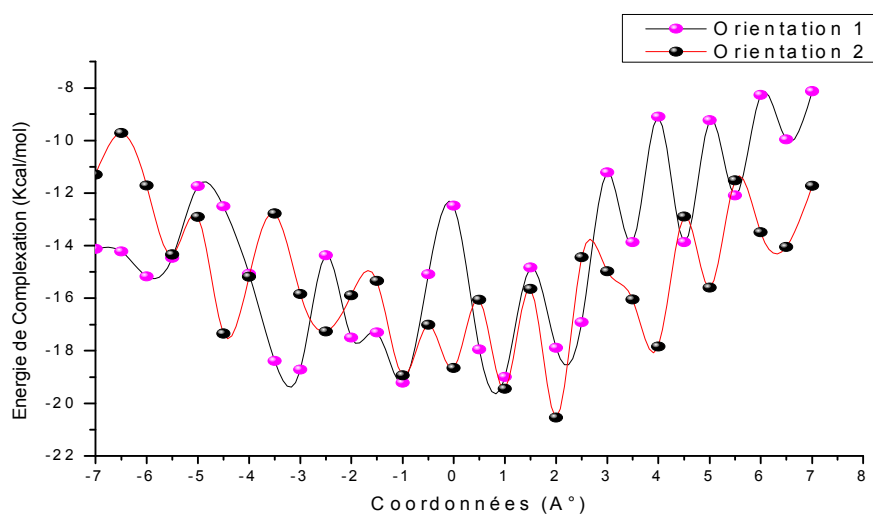


Figure.2. Variation de l'énergie de complexation pendant la formation du complexe d'inclusion Ibp/ $\beta\text{-CD}$ dans le vide.

Les énergies de complexation ΔE_C sont des valeurs négatives, elles ont montré que la β -cd a formé des complexes thermodynamiquement stables avec l'ibuprofène, ces résultats sont en accord avec les résultats de Loftsson et al [11].

La figure 2, montre que les valeurs de ΔE_C ont une grande variation donnant naissance à de multiples minimums locaux et un minimum global pour chaque orientation, où les positions optimales représentatives des plus faibles valeurs énergétiques correspondent à -1\AA et 2\AA pour les complexes avec l'orientation "1" et "2", respectivement. Cependant la plus stable structure dans tout l'intervalle, correspondant à la valeur de ΔE_C la plus négative, est celle à 2\AA et égale à $-20.54\text{ Kcal.mol}^{-1}$.

b. Dans le solvant

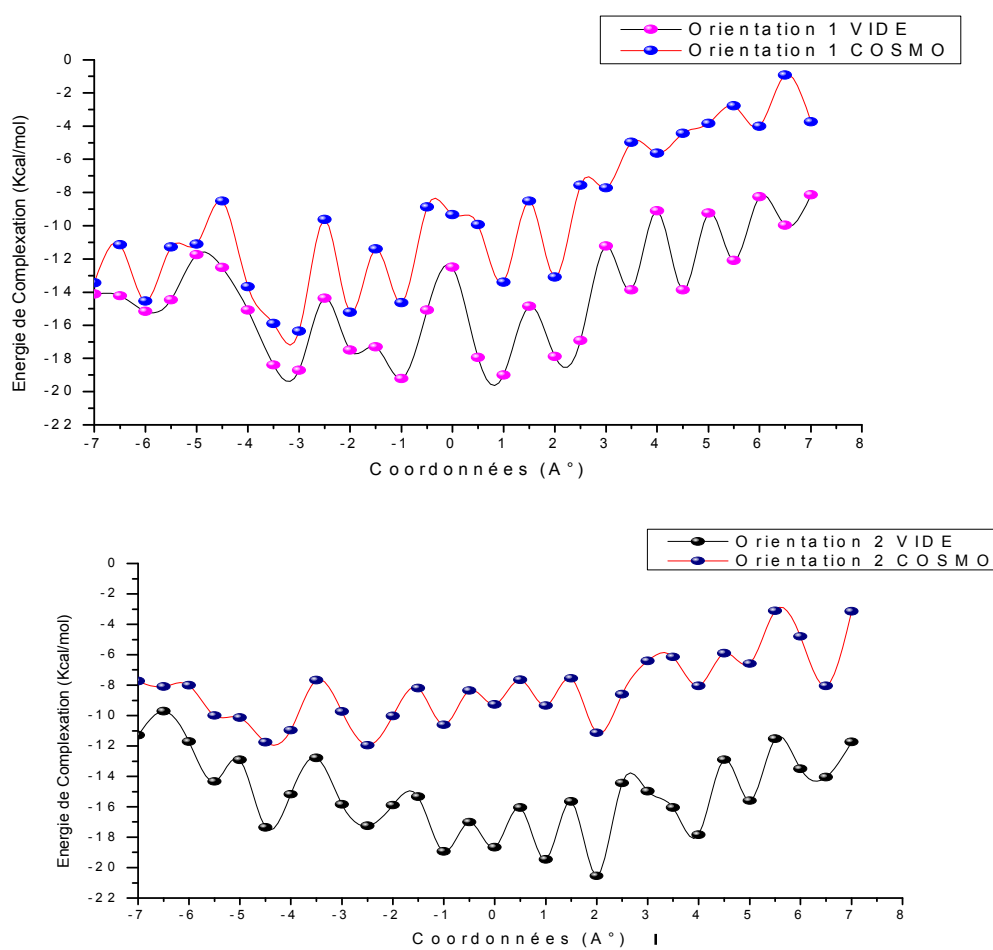


Figure.3. Comparaison entre l'énergie de complexation d'Ibp/ β -CD dans le vide et dans le solvant implicite pour les deux orientations.

Pour le système solvato implicitement (Fig.3), l'énergie de complexation ΔE_C est similaire de point de vue forme à celle dans le vide mais plus grande dans sa valeur. L'objectif est de comparer pour toutes les structures optimisées non seulement la plus basse énergie, mais aussi l'ordre de grandeur de l'énergie de complexation avec celui dans le vide afin d'évaluer correctement l'effet de la solvation. En effet, nous notons pour toutes les conformations calculées, une importante augmentation de l'énergie de complexation dans le solvant implicite, pouvant être interprétée par une déstabilisation relative des complexes.

3.2. L'énergie de solvation :

Si on compare les fig. 2 et 4, nous remarquons que les structures qui ont une faible énergie de complexation, nécessitent une certaine énergie pour que le hôte et l'invité puissent former un complexe. Il faut que les deux soient au moins en partie désolvatés et le complexe solvato. Par conséquent la complexation de l'invité par le hôte est en compétition avec la désolvatation au moins partielle des deux entités. Cette désolvatation nécessite une certaine énergie (l'énergie de solvation).

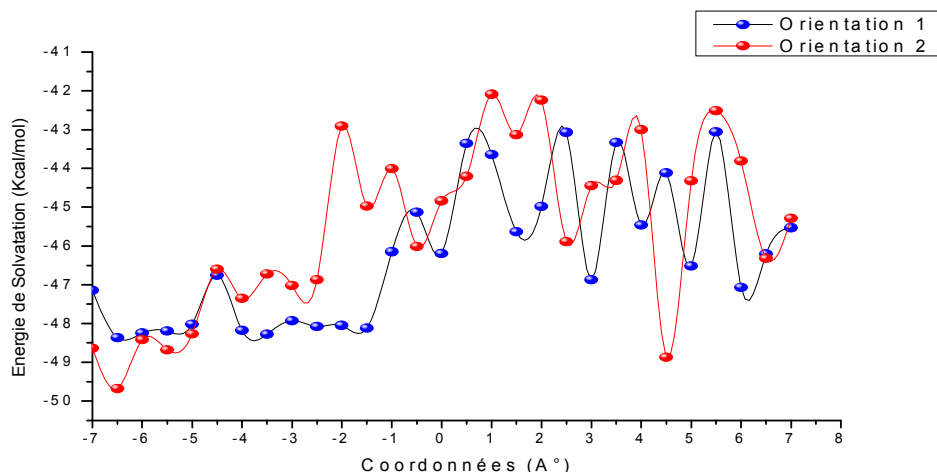


Figure.4. L'énergie de solvation d'Ibp/ β -CD.

4. Caractéristiques énergétiques et thermodynamiques :

Nous avons remarqué que dans le vide, la réaction de complexation de l'Ibuprofène avec β -CD est exothermique justifiée par l'enthalpie négative (ΔH). Les valeurs négatives de ΔH et ΔS suggèrent que ces processus d'inclusion soient conduits à la fois par l'enthalpie et l'entropie dans la nature.

En outre, la variation d'enthalpie des complexes est plus négative pour l'orientation 2 indiquant que cette dernière la plus favorable thermodynamiquement.

Tableau : Caractéristiques énergétiques, thermodynamiques calculés par la méthode PM3 et énergies "Single point" évaluées au niveaux B3LYP et HF avec la base 6.31G(d) des structures les plus stables des complexes d'inclusion Ibp/ β -CD.

Termes énergétique		Orientation 1 (solvant)			Orientation 2 (solvant)		
		Ibp	β -CD	complexe	Ibp	β -CD	complexe
PM3	E (KCal/Mol)	-99.69 (-106.37)	-1453 (-1497.04)	-1571.91 (-1618.06)	-97.98 (-104.35)	-1454.78 (-1500.06)	-1573.3 (-1615.54)
	ΔE_C (KCal/Mol)	--	--	-19.22 (-14.65)	--	--	-20.54 (-11.13)
	H (Cal/Mol)	10302.47	48706.81	58770.77	10227.6	48106.23	57890.67
	ΔH (Cal/Mol)	--	--	-238.51	--	--	-443.16
	S (Cal/Mol.K)	125.55	409	471.53	124.9	398.53	457
	ΔS	--	--	-63.02	--	--	-66.43

	<i>Cal/Mol.K</i>						
	ΔG (Cal/Mol)	--	--	18541.45	--	--	19352.98
Full	E (Cal/Mol)	-409455.22	-2667596.39	-3077033.21	-409455.5	-2667591.28	-3077025.17
HF	ΔE_C (Cal/Mol)	--	--	18.4	--	--	21.61
Full	E (Cal/Mol)	-4120784.6	-2682657.68	-3094729.76	-412078.57	-2682654.33	-3094725.42
DFT	ΔE_C (Cal/Mol)	--	--	6.38	--	--	7.48

Les liaisons d'hydrogènes sont définies comme C-H ... O ou O-H ... O avec la distance variable entre O et H de 1,79 à 3,00 Å. Elles jouent un rôle important dans la stabilité des complexes.

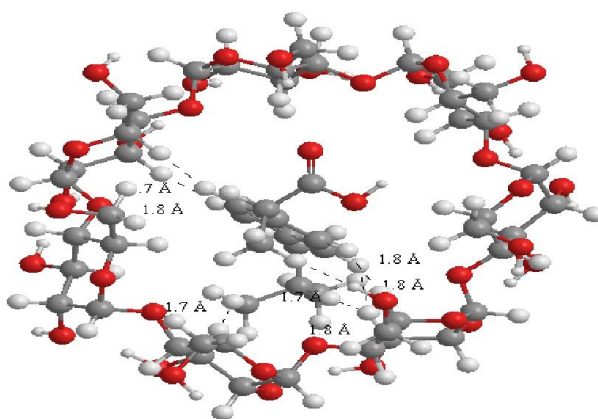


Figure 5. Les liaisons d'hydrogènes intermoléculaires entre la β -CD et l'Ibp

Conclusion

Les interactions d'inclusion entre la β -CD et l'Ibp ont été étudiées par différentes méthodes : PM3, HF, DFT. L'analyse thermodynamique indique que la formation de complexes d'inclusion est conduite à la fois par l'enthalpie et l'entropie dans la nature.

A partir de l'étude PM3, le complexe d'inclusion Ibp/ β -CD en orientation '2' a été prédit comme la plus stable structure. Ce résultat est complètement opposé à celui obtenu par les calculs "single point" HF et DFT. En fait, toutes les méthodes quantiques ont prouvé que l'orientation 2, dans laquelle le cycle benzénique de l'ibuprofène est totalement incluse dans la cavité hydrophobe de β -CD avec le radical isobutyl situé près de l'ouverture primaire et le groupement d'acide propionique du côté de l'ouverture secondaire, est favorisée compte tenu de l'énergie de complexation.

Références:

- [1] Heydari,S.,kakhki,R.M. Arabian Journal of Chemistry (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.arabjc.2013.02.021>
- [2] Mura, P., Bettinetti, G.P., Manderioli, A., Faucci, M.T., Bramanti, G., Sorrenti, M. Int. J. Pharm. 1998; 166:189–203
- [3] Hladon T, Pawlaczyk J, Szafran B. J Inclusion Phenom Macro Chem.2000;36:1-8.
- [4] Klamt, A., Schuurmann, G.J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 1993, 799.
- [5] Pascal,B. Etude par modélisation moléculaire de dimères de cyclodextrines et de leurs complexes d'inclusion, Université D'Orléans (France), 2001.
- [6] Jamshid,L.M., Mohammad,A. Spectrochimica Acta Part A (2003) 59: 909-916
- [7] Heydari, S., kakhki, R.M. . Arabian Journal of Chemistry (2013) , <http://dx.doi.org/10.1016/j.arabjc.2013.02.02>
- [8] Shengkai,X., Qian,Z., Chong,Z., Qiang,Z., Hongqi,A., Dezhi,S., J Solution Chem (2009) 38: 531–543
- [9] Attoui,Y.O., Khatmi,D.E. Journal of Molecular Structure: THEOCHEM (2009) 912: 38–43
- [10] Mauricio,A.F., Estela,I.G. Fluid Phase Equilibria (2013) 354 : 185– 190
- [11] Loftsson, T., Ólafsdóttir, B. J., Friðriksdóttir, H., Jónsdóttir, S. Eur. J. Pharm. Sci. (1993) 1: 95-101.
- [12] Mostefaoui, L.Contribution à la description et à la compréhension de la solvation des biomolécules, Université Abou-Bakr Belkaid de Tlemcen ,2011.
- [13] Balasubramaniam,Y., Ramasamy, K., Angamuthu, A., Ponmalai, K. J Computational and Theoretical Chemistry (2011) 967 : 81–92