

JOTCSA, volume 2, issue 2, 2015



TURKISH CHEMICAL SOCIETY
Journal of the Turkish Chemical Society, Section A: Chemistry

Owned by the Turkish Chemical Society

Correspondence e-mail: jotcsa@turchemsoc.org

Founded in February, 2014

A COMPUTATIONAL STUDY ON RELATIONSHIP BETWEEN SOLUBILITY AND MOLECULAR STRUCTURE: LAMOTRIGINE

ÇÖZÜNÜRLÜK VE MOLEKÜLER YAPI ARASINDAKİ İLİŞKİ ÜZERİNE HESAPLAMALI BİR ÇALIŞMA: LAMOTRIGINE

Goncagul SERDAROĞLU¹ and J. V. ORTIZ¹

¹Department of Chemistry and Biochemistry, Auburn University, Auburn AL 36849-5312

*Corresponding author. goncagul.serdaroglu@gmail.com

ABSTRACT

Lamotrigine as a voltage-gated sodium channel blocker is used in epilepsy and bipolar disorder [1]. Unlike the other antiepileptics, it has fewer side-effects which make it unique among antiepileptic agents. But there is still the solubility problem about it just like not only antiepileptics but also the other drugs, in pharmaceutical industry. It is estimated that 40% of drug agents have low aqueous solubility [2, 3]. We have investigated in detail to give clear explanation the solubility of Lamotrigine according to its related-physicochemical properties. In this context, we have performed solvation calculations for global minimum structure to obtain the thermodynamics about it, in different solvent environment. And we also calculated partial atomic charges by MPA, NPA, CHELPG, ESP methods to show electronic properties. Finally, EPT calculations with P3 and OVGf approximations have been employed to calculate energy gap values. All calculations have been performed by using the Gaussian 03W [4] package program. Isodensity version of Polarized Continuum Model is used to obtain solvation energetics from 6-31g* and 6-311++g** basis sets both HF and DFT methods.

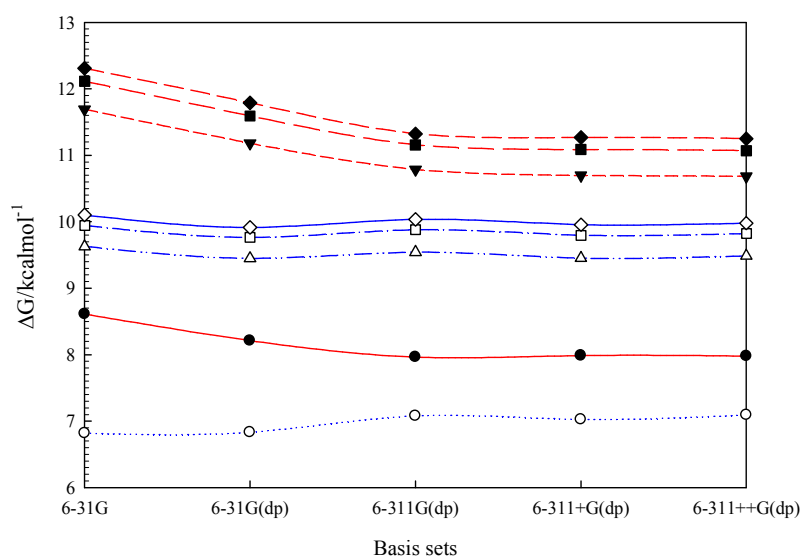


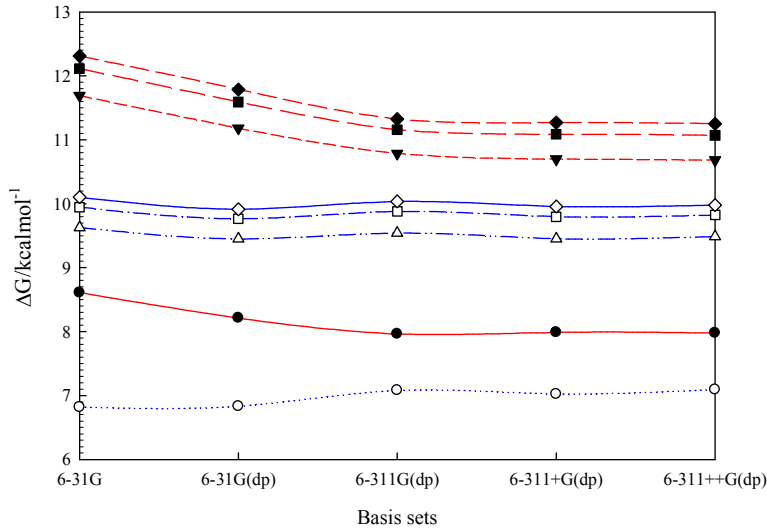
Figure 1. Solvation Free Energies as a function of both solvent dielectric constant and basis set (red line for HF and blue line for DFT)

Keywords

Lamotrigine, atomic charges, EPT calculations.

ÖZET

Voltaj kapılı sodyum kanalı blokörü olarak Lamotrigine, epilepsi ve bipolar bozukluklarda kullanılmaktadır[1]. Diğer antiepileptiklerin aksine, yan etkisinin az olması Lamotrigine’i özel kılmaktadır. İlaç endüstrisinde, diğer ilaç gruplarında olduğu gibi antiepileptikler içinde çözünürlük önemli bir problemdir. İlaçların %40’nın düşük çözünürlüğe sahip olduğu tahmin edilmektedir[2, 3]. Bu çalışmada Lamotrigine molekülünün çözünürlüğü detaylı olarak çalışılmıştır. Bu bağlamda, Lamotrigine’nin termodinamik büyüklüklerini elde etmek için, minimum enerjili yapıyı kullanarak, farklı çözücülerde solvasyon hesaplamaları yaptık. Ayrıca elektronik özellikleri incelemek için MPA, NPA, CHELPG ve ESP yöntemleri ile atomik yükleri hesapladık. Moleküler orbital enerjilerini bulmak için P3 ve OVGf yaklaşımları ile EPT hesaplamaları yapıldı. Tüm hesaplamalar Gaussian 03W programı ile yapıldı[4]. Solvasyon enerjilerini hesaplamak için PCM’in Isodensity versiyonu, 5 farklı basis set ile hem HF hem de DFT yöntemleri ile kullanıldı.



Şekil 1. Çözücü dielektrik sabitinin ve basis sete bağlı olarak Çözünme serbest enerjisi (HF için Kırmızı ve DFT için mavi renk kullanılmıştır).

Anahtar Kelimeler

Lamotrigine, Atomik yükler, EPT hesaplamaları.

References/ Kaynaklar

- [1] B. Shao, S. Victory, et all. *J. Med. Chem.* 47, 4277-4285 (2004)
- [2] M. L. Cheney, N. Shan, et all. *Crystal Growth & Design*, 10, 394- 405 (2010)
- [3] S. Soltanpour, W. E. Acree, Jr., A. Jouyban, *J. Chem. Eng. Data* 55, 570-573 (2010)
- [4] M. J. Frisch, GW. Trucks, et all. Gaussian 03, Revision D 01, Gaussian, Inc, Wallingford CT, 2004.