

Е.В. Городко, В.А Терлецкая
IN SILICO ПАРАМЕТРЫ БИОДОСТУПНОСТИ
ХЛОРОГЕНОВОЙ КИСЛОТЫ

Научный руководитель: канд. фарм. наук доц. Р.И. Лукашов
*Кафедра фармацевтической химии с курсом повышения квалификации
 и переподготовки*
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

E.V. Gorodko, V.A. Tsiarletskaia
IN SILICO BIOAVAILABILITY PARAMETERS OF CHLOROGENIC ACID

Tutor: PhD, associate professor R.I. Lukashov
Department of Pharmaceutical Chemistry with Advanced Training and Retraining Course
Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. Нами проводилась работа с веб-инструментом SwissADME, который позволил на основе физико-химических свойств и фармакокинетических характеристик хлорогеновой кислоты проанализировать её параметры биодоступности. Исследуемое вещество было рассмотрено на соответствие критериям Липински, Вебера, Эгана, Мюеге и Гоуза. Хлорогеновой кислоты обладает ожидаемо высокой биодоступностью согласно критерию Липински. Кроме того исследуемое нами соединение не оказывает токсических или других нежелательных побочных реакций.

Ключевые слова: SwissADME, биодоступность, хлорогеновая кислота, фармакокинетика.

Resume. We worked with SwissADME web tool, which allowed us to analyze its bioavailability parameters on the basis of physicochemical properties and pharmacokinetic characteristics of chlorogenic acid. The investigated substance was examined for compliance with the Lipinski, Weber, Egan, Muege and Gose criteria. Chlorogenic acid has expectedly high bioavailability according to the Lipinski criterion. In addition, the compound we investigated has no toxic or other undesirable adverse reactions.

Keywords: SwissADME, bioavailability, chlorogenic acid, pharmacokinetics.

Актуальность. Разрабатывая лекарственные средства, оценивают всасывание, распределение, выведение и метаболизм. Компьютерное моделирование - перспективный скрининговый этап. В данной работе был использован веб-инструмент SwissADME, который успешно применяется для предварительной оценки фармакокинетических параметров [1].

Цель: *in silico* определить физико-химические свойства и фармакокинетические параметры хлорогеновой кислоты.

Задачи:

- 1) Проанализировать степень близости к лекарству исследуемого соединения при помощи критериев Липински, Гоуза, Вебера, Эгана, Мюеге;
- 2) Исследовать, как влияет химическая структура на степень биодоступности вещества;
- 3) Оценить предполагаемое индивидуальное поведение вещества в организме человека (пассивная абсорбции в желудочно-кишечном тракте и проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ)).

Материал и методы. Для прогнозирования биодоступности использовали веб-инструмент SwissADME.

Результаты и их обсуждение. Исследуемое соединение распространено в растениях рода *Lamium*[2][3]. На основе статей [4][5][6][7] выяснили, что анализируемые соединения используется в народной медицине, исследуется учеными и обладает широкой активностью.

Близость к лекарству

Чтобы определить потенциал соединения в качестве лекарственного средства и спрогнозировать его абсорбцию при пероральном применении, была проведена оценка физико-химических свойств и фармакокинетических характеристик. Для этого хлорогеновая кислота была проверена на соответствие критериям Липински, Вебера, Эгана, Муеге и Гоуза. Если соединение соответствует всем критериям, то его биодоступность при внутреннем применении потенциально высокая.

Информацию о степени соответствия критериям Липински, Вебера, Эгана, Муеге и Гоуза мы представили в виде таблицы 1.

Табл. 1. Соответствие хлорогеновой кислоты критериям Липински, Вебера, Эгана, Муеге, Гоуза

Физико-химические параметры	Критерии Липински		Критерии Вебера		Критерии Муеге		Критерии Гоуза		Критерии Эгана	
	Норма	Данные	Норма	Данные	Норма	Данные	Норма	Данные	Норма	Данные
Молекулярная масса, г/моль	≤ 500	354,31	–	–	200-600	354,31	160-480	354,31	–	–
Количество вращающихся связей	–	–	≤ 10	5	≤ 15	5	–	–	–	–
Число акцепторов водородных связей	≤ 10	9	–	–	≤ 10	9	–	–	–	–

Продолжение таблицы 1

Число доноров водородных связей	≤ 5	6	–	–	≤ 5	6	–	–	–	–
Log P	$\leq 4,15$	-0,39	–	–	от -2 до 5	-0,39	от 0,4 до 5,6	-0,39	$\leq 5,88$	-0,39
Молекулярная рефракция	–	–	–	–	–	–	40-130	83,5	–	–
Площадь полярной поверхности (Å ²)	–	–	≤ 140	164.75	≤ 150	164.75	–	–	≤ 131	164.75

Хлорогеновая кислота соответствует критериям Липински, что позволяет предположить о высокой биодоступности при пероральном приеме.

Радар химической структуры и биодоступности

Опираясь на шесть ключевых физико-химических свойств: липофильность (Log P), размер молекулы, площадь полярной поверхности, растворимость (Log S), гибкость молекулы (количество вращающихся связей) и насыщенность (фракция Csp³) для исследуемого соединения был построен радар химической структуры и биодоступности (рис.1).

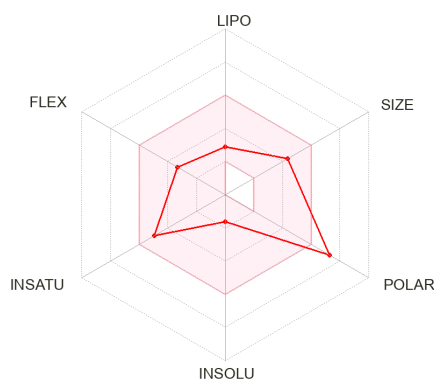


Рис. 1 – Радар биодоступности хлорогеновой кислоты

Попадение в розовую зону свидетельствует о наличии у соединения свойств, обеспечивающих высокую биодоступность при пероральном введении.

Анализ хлорогеновой кислоты показал, что гибкость молекулы, липофильность, доля углеводов в sp^3 -гибридизации, молекулярная масса, растворимость ($\log S$) находятся в пределах благоприятной области, обозначенной розовым цветом. Однако, на радаре есть отклонение по одному критерию: площадь полярной поверхности молекулы, которая в норме 20-130 Å², а для хлорогеновой кислоты составила 164.75 Å².

Графическая информация

Мы также создали карту абсорбции BOILED-Egg, которая графически показывает вероятность пассивного всасывания в желудочно-кишечном тракте и прохождения через гематоэнцефалический барьер. Карта дополнена информацией о способности молекулы связываться с Р-гликопротеином. Белая зона указывает на высокую вероятность пассивного всасывания в ЖКТ, тогда как желтая зона (желток) обозначает возможность проникновения в мозг. При этом желток и белая зона не являются взаимоисключающими.

Хлорогеновая кислота рассматривается как не всасывающееся и не проникающее в мозг соединение (точка вне яйца), а RGP- (красная точка), что указывает на отсутствие активного выведения (рис.2).

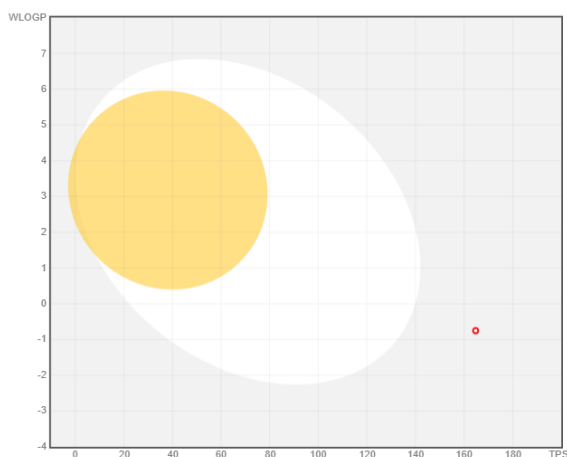


Рис. 2 – Графический вывод для хлорогеновой кислоты

Фармакокинетика

Нами была проведена оценка способности молекулы связываться с изоформами цитохрома Р450 и Р-гликопротеином. Ингибирование изоформ Р450 может вызвать фармакокинетические взаимодействия между лекарственными средствами, вызывающие токсические эффекты или другие нежелательные реакции, связанные со снижением клиренса и накоплением препарата или его метаболитов в организме.

Молекула хлорогеновой кислоты не является субстратом для Р-гликопротеина и не ингибирует ни одну из пяти исследованных изоформ цитохрома Р450. Так как ингибирование изоформ цитохрома Р450 не характерно для исследуемого

соединения, можно сделать вывод об отсутствии нежелательных реакций и накопления молекулы или ее метаболита в организме. Следовательно повышение токсичности наблюдаться не будет.

Выводы:

1) Хлорогеновая кислота соответствует критериям Липински, что позволяет ожидать высокую биодоступность при приеме внутрь. Исследуемое соединение имеет свойства, которые прогнозируют высокую биодоступность при пероральном введении, так как лишь по площади полярной поверхности молекулы есть небольшое отклонение от нормы.

2) Хлорогеновая кислота не оказывает токсических или других нежелательных побочных эффектов из-за нормального клиренса и отсутствия накопления препарата или его метаболитов (не ингибирует ни одну из пяти изоформ цитохрома P450).

3) Хлорогеновая кислота, не проникает через гематоэнцефалический барьер, пассивная абсорбция в желудочно-кишечном тракте низкая.

Литература

1. Противотуберкулезная активность, молекулярный докинг и параметры биодоступности 3-[4-(2-фторбензоил)пиперазин-1-карбонил]- N-[3-(трифторметил)фенил]бензамида/ Сечко О.Г./ Рецепт. 2023. Т 26, N 2.С. 249-269
2. Phenolic Constituents of *Lamium album* L. subsp. *album* Flowers: Anatomical, Histochemical, and Phytochemical Study/ Aneta Sulborska, Agata Konarska, Anna Matysik-Woźniak, Marta Dmitruk, Elżbieta Weryszko-Chmielewska, Agnieszka Skalska-Kamińska, Robert Rejda/ *Molecules*. 2020. N. 25. P.6025. DOI: 10.3390/molecules25246025
3. Screening of 20 species from Lamiaceae family based on phytochemical analysis, antioxidant activity and HPLC profiling/ Atefeh Moshari-Nasirkandi, Abolfazl Alirezalu, Hadi Alipour, Jussara Amato/ *Scientific Reports* 13 .2023. N.16987. DOI: 10.1038/s41598-023-44337-7
4. Chlorogenic Acid Attenuates Dextran Sodium Sulfate-Induced Ulcerative Colitis in Mice through MAPK/ERK/JNK Pathway/ Wenyan Gao, Changhong Wang, Li Yu, Tianjiao Sheng, Zhuolin Wu, Xiaoqian Wang, Dongqi Zhang, Yifan Lin, Yang Gong/ *BioMed Research International*.2019. N. 6769789. DOI: 10.1155/2019/6769789
5. Pharmacological action and potential targets of chlorogenic acid/ Mingsan Miao , Liling Xiang/ *Advances in Pharmacology*. 2020. Vol. 87. P. 71-88. DOI: 10.1016/bs.apha.2019.12.002
6. Chlorogenic Acid: A Dietary Phenolic Acid with Promising Pharmacotherapeutic Potential/Amit Kumar Singh , Rajeev Kumar Singla , Abhay Kumar Pandey /*Current Medicinal Chemistry*. 2023. Vol. 30. P. 3905-3926. DOI: 10.2174/0929867329666220816154634
7. Chlorogenic Acid Ameliorates Post-Infectious Irritable Bowel Syndrome by Regulating Extracellular Vesicles of Gut Microbes/Cihua Zheng , Yuchun Zhong , Wenming Zhang , Zhuoya Wang , Haili Xiao , Wenjun Zhang , Jian Xie , Xiaogang Peng , Jun Luo , Wei Xu /*Advanced Science*. 2023. Vol. 10. DOI: 10.1002/advs.202302798