

IN SILICO ПАРАМЕТРЫ БИОДОСТУПНОСТИ ВЕРБАСКОЗИДА И КОФЕЙНОЙ КИСЛОТЫ

Городко Е.В., студ. 3 курса фармацевтического факультета,

Терлецкая В.А., асп., ассистент кафедры фармацевтической химии с курсом ПК и П (ORCID: 0009-0000-8848-4617)

Руководитель: Лукашов Р.И., заведующий кафедрой фармацевтической химии с курсом ПК и П, к.ф.н., доцент (ORCID: 0000-0001-5234-6319)

Белорусский государственный медицинский университет
220116, Минск, пр-т Дзержинского 83, Республика Беларусь

E-mail: gorodkoevv@gmail.com

В ходе исследования вербаскозида и кофейной кислоты при помощи веб-инструмента SwissADME получили данные о параметрах биодоступности, опираясь на физико-химические свойства и фармакокинетические параметры. Исследуемые вещества были проанализированы на соответствие критериям Липински, Вебера, Эгана, Муеге и Гоуза. Вербаскозид не соответствует ни одному из критериев, в отличие от кофейной кислоты, которая отвечает критериям Липински и Гоуза. Вербаскозид не оказывает токсических или других нежелательных побочных, а кофейная кислота способна оказывать токсическое действие на организм.

Ключевые слова: *SwissADME, вербаскозид, кофейная кислота, биодоступность, фармакокинетика.*

При разработке лекарственных средств оценивают всасывание, распределение, метаболизм и выведение. Компьютерные модели являются перспективным скрининговым этапом. В данной работе для предварительной оценки фармакокинетических параметров был использован веб-инструмент SwissADME, надежность которого для прогнозирования фармакокинетических параметров была подтверждена путем сравнения с известными значениями для соединений на этапе разработки инструмента [1]. SwissADME успешно применяется для прогнозирования биодоступности [2]. Исследуемые соединения широко распространены в растениях рода *Lamium* [3][4]. Вербаскозид является производным кофейной кислоты. На основе статей [5][6] выяснили, что анализируемые соединения обладают биологической активностью.

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

Задачи:

- 1) проанализировать, насколько исследуемые вещества близки к лекарству при помощи критериев Липински, Гоуза, Вебера, Эгана, Муеге;
- 2) исследовать, как влияет химическая структура на степень биодоступности веществ;
- 3) оценить фармакокинетические параметры (пассивная абсорбция в желудочно-кишечном тракте и проницаемость через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ)).

Для оценки потенциала соединений в качестве лекарственных препаратов и прогнозирования их абсорбции при пероральном применении была проведена оценка их физико-химических характеристик и фармакокинетических параметров. Для этого исследуемые вещества были проанализированы на соответствие критериям Липински, Вебера, Эгана, Муеге и Гоуза. Соответствие соединения всем указанным критериям свидетельствует о его теоретически высокой биодоступности при приеме внутрь.

Информацию о степени соответствия критериям Липински, Вебера, Эгана, Муеге и Гоуза мы представили в виде таблиц 1 и 2.

Таблица 1 – Соответствие вербаскозида 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	624.59	–	–	200-600	360.31	160-480	624.59	–	–
Количество вращающихся связей	–	–	≤ 10	11	≤ 15	11	–	–	–	–
Число акцепторов водородных связей	≤ 10	15	–	–	≤ 10	15	–	–	–	–
Число доноров водородных связей	≤ 5	9	–	–	≤ 5	9	–	–	–	–
Log P	≤ 4,15	-0.6	–	–	от -2 до 5	-0.6	от 0,4 до 5,6	-0.6	≤ 5,88	-0,6
Молекулярная рефракция	–	–	–	–	–	–	40-130	148.42	–	–
Площадь полярной поверхности (Å ²)	–	–	≤ 140	245.29	≤ 150	245.29	–	–	≤ 131	245.29

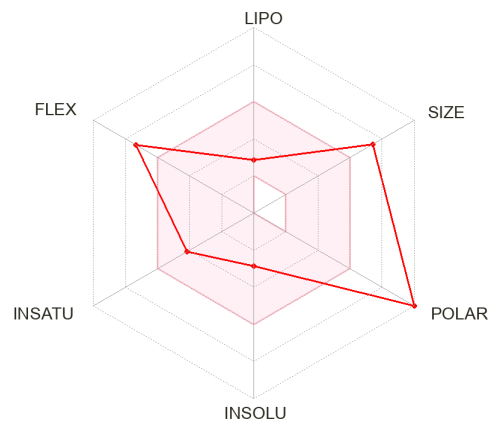
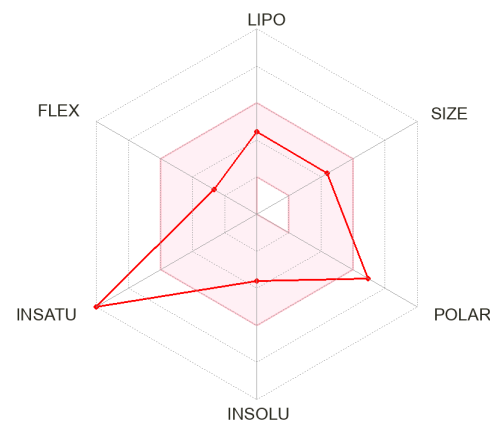
Таблица 2 – Соответствие кофейной ксилоты критериям Липински, Вебера, Эгана, Муеге, Гоуза

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	360.31	–	–	200-600	360.31	160-480	360.31	–	–
Количество вращающихся связей	–	–	≤ 10	4	≤ 15	4	–	–	–	–
Число акцепторов водородных связей	≤ 10	8	–	–	≤ 10	8	–	–	–	–
Число доноров водородных связей	≤ 5	6	–	–	≤ 5	6	–	–	–	–
Log P	≤ 4,15	1,6	–	–	от -2 до 5	1,6	от 0,4 до 5,6	1,6	≤ 5,88	1,6
Молекулярная рефракция	–	–	–	–	–	–	40-130	94,32	–	–
Площадь полярной поверхности (Å ²)	–	–	≤ 140	155.52	≤ 150	155.52	–	–	≤ 131	155.52

Исследуемое соединение вербаскозид не соответствует ни одному критерию, значит оно не имеет теоретически высокой биодоступности при пероральном приеме.

Кофейная кислота соответствует критериям Липински и Гоуза и не соответствует остальным критериям, что позволяет с большей вероятностью предположить о высокой биодоступности при пероральном приеме.

На основе шести физико-химических свойств: липофильность (Log P), размер молекулы, площадь полярной поверхности, растворимость (Log S), гибкость молекулы (количество вращающихся связей) и насыщенность (фракция Csp³) были построены радары химической структуры и биодоступности для исследуемых соединений (рис. 1, рис. 2).

**Рисунок 1.** Радар биодоступности вербаскозида**Рисунок 2.** Радар биодоступности кофейной кислоты

Попадание в «розовую» область означает наличие у соединения подходящих свойств, обеспечивающих высокую биодоступность при пероральном введении.

Анализ вербаскозида выявил, что его липофильность, доля sp³-гибридизированных углеводов и растворимость (log S) находятся в пределах благоприятной области, обозначенной как розовая зона. Однако результаты оценки других параметров указывают на существенные отклонения. Молекулярная масса соединения (624,59 г/моль) превышает установленный предел (150-500 г/моль). Площадь полярной поверхности молекулы (245,29 Å²) значительно выходит за пределы допустимого диапазона (20-130 Å²). Кроме того, наблюдается превышение количества вращающихся связей (11) относительно максимально допустимой нормы (9).

Кофейная кислота по четырём свойствам занимает розовую область, и лишь по двум свойствам (доля углеводов в sp^3 -гибридизации и площадь полярной поверхности молекулы) имеет отклонение. Доля углеводов в sp^3 -гибридизации составляет 0 %, при норме не менее 25%. Площадь полярной поверхности молекулы в норме должна входить в диапазон 20-130 Å², а она составляет 155.52 Å².

Также нами были построены карты абсорбции BOILED-Egg, которые графически демонстрируют вероятность пассивной всасываемости в ЖКТ и пассивного перехода через ГЭБ и дополнены сведением о возможности молекулы связываться с Р-гликопротеином. Белая область свидетельствует о высокой вероятности пассивного всасывания в желудочно-кишечном тракте, а желтая область (желток) – высокой вероятности проникновения в мозг. «Желток» и белая область не являются взаимоисключающими.

Спрогнозировано, что молекула вербаскозида не поглощается в желудочно-кишечном тракте, поскольку находится за пределами диапазона графика (площадь полярной поверхности (TPSA) 245.29 Å при верхней границе графика – 180 Å).

Кофейная кислота рассматривается как не всасывающееся, не проникающее в мозг соединение (точка вне «яйца») и PGP- (красная точка), следовательно она не подвергается активному выведению (рис. 3).

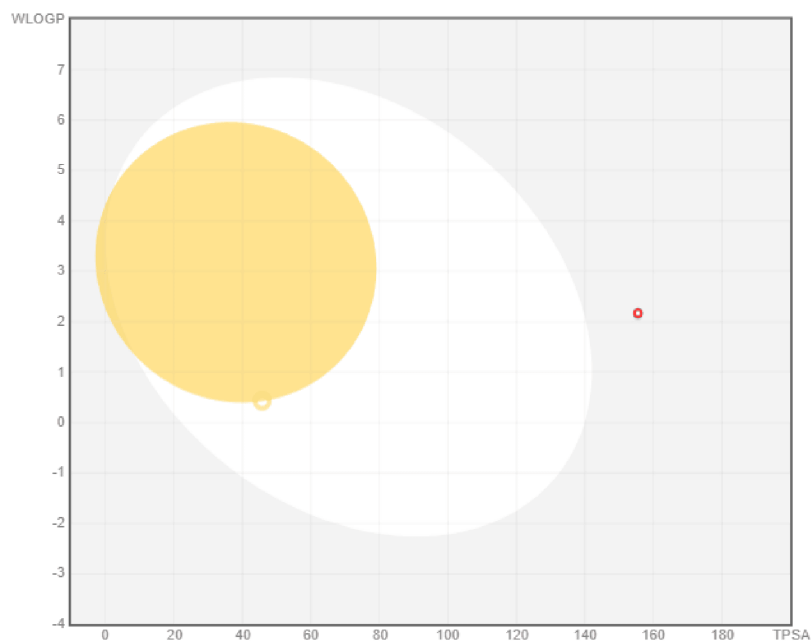


Рисунок 3. Графический вывод для кофейной кислоты

Мы оценили способность молекул связываться с Р-гликопротеином и изоформами цитохрома Р450. 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 вербаскозида является субстратом для Р-гликопротеина и не ингибирует ни одну из пяти исследованных изоформ цитохрома Р450.

Молекула кофейной кислоты, согласно результатам прогноза *in silico*, является субстратом для Р-гликопротеина и способна ингибировать две из пяти изоформ фермента цитохрома Р450: СYP1A2, СYP2C9 и не способна ингибировать СYP2C19, СYP2D6, СYP3A4. Ингибирование изоформ фермента цитохрома Р450 может приводить к нежелательным реакциям и накоплению молекулы или ее метаболита в организме, вызывая тем самым повышение токсичности.

Таким образом, анализ соединений *In silico* показал, что вербаскозид по своим физико-химическим свойствам не соответствует критериям Липински, Вебера, Эгана, Муге и Гоуза, следовательно не обладает теоретически высокой биодоступностью при пероральном приеме. Кофейная кислота, в отличие от вербаскозида, соответствует критериям Липински и Гоуза, что позволяет предположить о теоретически высокой биодоступности при пероральном приеме. Вербаскозид, как прогнозируется, обладает низкой биодоступностью при приеме внутрь вследствие большого размера и высокой полярности. Кофейная кислота имеет свойства, которые могут гарантировать высокую биодоступность при пероральном введении, так как лишь по доли углеводов в sp^3 -гибридизации и площади полярной поверхности молекулы есть небольшое отклонение от нормы. Вербаскозид, как и кофейная кислота, не проникает через гематоэнцефалический барьер, пассивная абсорбция в желудочно-кишечном тракте низкая. Вербаскозид не оказывает токсических или других нежелательных побочных эффектов из-за нормального клиренса и отсутствия накопления препарата или его метаболитов (является субстратом для Р-гликопротеина). Кофейная кислота способна ингибировать две из пяти изоформ цитохрома Р450, что может приводить к накоплению молекулы в организме, вызывая тем самым повышение токсичности.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.31 Фармакогнозия

76.31.35 Фармхимия

ЛИТЕРАТУРА

1. SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. / Daina, A., Michielin, O., V. Zoete // *Scientific Reports*. 2017. Vol. 7(42717). DOI: 10.1038/srep42717
2. Противотуберкулезная активность, молекулярный докинг и параметры биодоступности 3-[4-(2-фторбензил)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(трифторметил)фенил]бензамида. / Сечко О.Г. // *Рецепт*. 2023. Т 26, N 2. С. 249-269
3. Phenolic Constituents of *Lamium album* L. subsp. *album* Flowers: Anatomical, Histochemical, and Phytochemical Study. / A. Sulborska, A. Konarska, A. Matysik-Woźniak [et al.] // *Molecules*. 2020. Vol. 25. P.6025. DOI: 10.3390/molecules25246025
4. Bioactive Constituents of *Lamium album* L. as Inhibitors of Cytokine Secretion in Human Neutrophils. / M. E. Czerwińska, A. Świerczewska, S. Granica // *Molecules*. 2018. Vol. 23 (11). P.2770. DOI: 10.3390/molecules23112770
5. Tumor-derived exosomal microRNA-7-5p enhanced by verbascoside inhibits biological behaviors of glioblastoma in vitro and in vivo. / H. Wang, J. Feng, F. Ao [et al.] // *Molecular Therapy – Oncolytics*. 2021. Vol. 20. P.569-582. DOI: 10.1016/j.omto.2020.12.006
6. In-vitro and in-vivo antimalarial activity of caffeic acid and some of its derivatives. / S. G Alson, O. Jansen, E. Cieckiewicz [et al.] // *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. Vol. 70. P.1349-1356. DOI: 10.1111/jphp.12982

SUMMARY

In silico bioavailability parameters of verbascoside and caffeic acid**Gorodko E.V.**, 3rd year student of the Faculty of Pharmacy,**Tsiarletskaia V.A.**, postgraduate student, assistant of the Department of Pharmaceutical Chemistry with a course of PK and P (ORCID: 0009-0000-8848-4617)Supervisor: **Lukashov R.I.**, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry

with a course of AT and R, PhD in pharmaceuticalsciences, Associate Professor (ORCID: 0000-0001-5234-6319)

Belarusian State Medical University

83 Dzerzhinskogo Ave., Minsk, 220116, Republic of Belarus

E-mail: gorodkoevv@gmail.com

In a study of verbascoside and caffeic acid using the SwissADME web-based tool, bioavailability parameters were obtained based on physicochemical properties and pharmacokinetic parameters. The studied substances were analyzed for compliance with the Lipinski, Weber, Egan, Muege and Gose criteria. Verbascoside does not fulfill any of the criteria, unlike caffeic acid, which fulfills the Lipinski and Gouza criteria. Verbascoside has no toxic or other undesirable side effects, while caffeic acid is capable of having toxic effects on the body.

Keywords: *SwissADME, verbascoside, caffeic acid, bioavailability, pharmacokinetics.*

REFERENCES

1. SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. / Daina, A., Michielin, O., V. Zoete // *Scientific Reports*. 2017. Vol. 7(42717). DOI: 10.1038/srep42717
2. Antitubercular activity, molecular docking and bioavailability parameters of 3-[4-[4-(2-fluorobenzoyl)piperazin-1-carbonyl]-N-[3-(trifluoromethyl)phenyl]benzamide. / Sechko O.G. // *Prescription*. 2023 Vol. 26. P. 249-269. (in Russ)
3. Phenolic Constituents of *Lamium album* L. subsp. *album* Flowers: Anatomical, Histochemical, and Phytochemical Study. / A. Sulborska, A. Konarska, A. Matysik-Woźniak [et al.] // *Molecules*. 2020. Vol. 25. P.6025. DOI: 10.3390/molecules25246025
4. Bioactive Constituents of *Lamium album* L. as Inhibitors of Cytokine Secretion in Human Neutrophils. / M. E. Czerwińska, A. Świerczewska, S. Granica // *Molecules*. 2018. Vol. 23 (11). P.2770. DOI: 10.3390/molecules23112770
5. Tumor-derived exosomal microRNA-7-5p enhanced by verbascoside inhibits biological behaviors of glioblastoma in vitro and in vivo. / H. Wang, J. Feng, F. Ao [et al.] // *Molecular Therapy – Oncolytics*. 2021. Vol. 20. P.569-582. DOI: 10.1016/j.omto.2020.12.006
6. In-vitro and in-vivo antimalarial activity of caffeic acid and some of its derivatives. / S. G Alson, O. Jansen, E. Cieckiewicz [et al.] // *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. Vol. 70. P.1349-1356. DOI: 10.1111/jphp.12982

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**XV ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
МОЛОДЕЖНОГО НАУЧНОГО ОБЩЕСТВА**

«МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО»

07 апреля 2025 года

**СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ КОНФЕРЕНЦИИ
PROCEEDINGS OF THE CONFERENCE**

