

# ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ АКТИВНЫХ КОМПОНЕНТОВ СУХОГО ЭКСТРАКТА ГИНКГО БИЛОБА ЛИСТЬЕВ И ХИТОЗАНА КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИМ МЕТОДОМ РАСЧЕТА

## Е.В. Ковтун

к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии,  
Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России (г. Пятигорск, Россия)  
SPIN-код: 9921-2190, Author ID: 704498, ORCID: 0000-0003-3437-760X

## А.В. Погребняк

д.х.н., к.фарм.н., профессор кафедры физической и коллоидной химии,  
Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России (г. Пятигорск, Россия)  
SPIN-код: 8017-4255, ORCID: 0000-0002-6430-8018

## Э.Ф. Степанова

д.фарм.н., профессор, профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии,  
Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России (г. Пятигорск, Россия)  
E-mail: efstepanova@yandex.ru;  
SPIN-код: 7965-9471, AuthorID: 87779

## Л.В. Погребняк

к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии,  
Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России (г. Пятигорск, Россия)  
SPIN ID: 2786-3445, ORCID ID: 0000-0002-3683-9196

**Актуальность.** Одной из основных задач, возникающих при конструировании лекарственных форм является выбор оптимального сочетания вспомогательных веществ и действующего компонента. При этом квантово-химическое прогнозирование физико-химических свойств органических молекул малого и среднего размера является перспективным направлением.

**Цель исследования** – теоретическое обоснование физико-химического взаимодействия активных компонентов сухого экстракта гинкго билоба листьев и гелеобразователя хитозана квантово-химическим методом расчета.

**Материал и метод.** Взаимодействие ряда молекул, включенных в гидрогель с хитозаном, оценивали с помощью квантово-химического расчета с использованием полуэмпирического метода молекулярных орбиталей PM7. Исходную геометрию генерировали с использованием программы молекулярного моделирования HyperChem 8.

**Результаты.** Представлены геометрическое и электронное строение молекул в двух приближениях: с учетом гидратации (задана диэлектрическая проницаемость среды  $\epsilon_{PS}=78.4$ , расчет гидратации с использованием модели A. Klamt COSMO and COSMO-RS solvation models) и без учета гидратации (в модельном вакууме). Рассчитаны молекулярные дескрипторы, используемые для оценки способности взаимодействия молекул гидрогеля с хитозаном.

**Выводы.** Проведенное теоретическое прогнозирование доказывает целесообразность совмещения рутина, кверцетина и гинголида в мягкой лекарственной форме с использованием в качестве гелеобразователя хитозана.

**Ключевые слова:** экстракт гинкго билоба сухой, хитозан, флавоноиды, гель, метод молекулярных орбиталей.

**Для цитирования:** Ковтун Е.В., Погребняк А.В., Степанова Э.Ф., Погребняк Л.В. Теоретическое обоснование физико-химического взаимодействия активных компонентов сухого экстракта гинкго билоба листьев и хитозана квантово-химическим методом расчета. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2022;25(12):32–36. <https://doi.org/10.29296/25877313-2022-12-05>

Гели, как лекарственная форма, набирают все большую популярность, что связано с многочисленными достоинствами, не составляют исключение и интраназальные лекарственные формы. Гели представлены, как минимум, двумя компонентами,

один из которых образует непрерывную трёхмерную макромолекулярную сетку, выступающую в роли каркаса, пустоты в которой заполнены низкомолекулярным растворителем – дисперсионной средой, другой – является активным компонентом,

поэтому необходим достаточно тщательный выбор данных веществ. Анализ состава назальных гелей показал, что их основная часть производится на основе карбопола и его аналогов. При этом используются карбоксиметилцеллюлоза и ее многочисленные производные, а также альгинаты. Большой интерес вызывает использование хитозана. Хитозан – производное линейного полисахарида хитина, широко применяется в пищевой и текстильной промышленности, биотехнологии, является основным компонентом многих новых фармакологических и косметических препаратов [1–3].

Возрастающая популярность хитозана объясняется его биосовместимостью с живыми тканями, близостью по функциональным качествам к компонентам дермы *in vivo*, биоинертностью, способностью к биоразложению в природной среде. Эти свойства обусловлены химическим строением молекул хитозана, его молекулярной массой, степенью деацетилирования и равномерностью распределения деацетилированных звеньев по длине полимерной молекулы. Они и определяют перспективность разработки на основе хитозана новых материалов медико-биологического назначения: пленочных раневых покрытий, матриц – носителей эпителиоподобных и эпителиальных клеток, матриц для контролируемой доставки лекарственных средств [4, 5]. Кроме того, хитозан широко доступен и является недорогим веществом.

Цель исследования – теоретическое обоснование физико-химического взаимодействия активных компонентов сухого экстракта гинкго билоба листьев и гелеобразователя хитозана квантово-химическим методом расчета.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для точной оценки взаимодействия ряда молекул, включенных в гидрогель с хитозаном, выполняли квантово-химический расчет с использо-

ванием полуэмпирического метода молекулярных орбиталей PM7 [6, 7], входящего в состав свободно распространяемого для академических целей пакета программ MOPAC V.22.0.4 (open-source LGPL lic., <http://openmopac.net/>, релиз 08.07.2022). Исходную геометрию генерировали с использованием программы молекулярного моделирования HyperChem 8 (HyperCube<sup>©</sup>, акад. лиценз. №HC80SA-4-1BBF6). Задания для расчета формировали в формате MOL. Проведенный теоретический поиск определил объекты для подтверждающего эксперимента, который был выполнен традиционно с помощью биофармацевтических методов *in vitro*.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результатом расчета явилось полное описание геометрического и электронного строения молекул в двух приближениях: с учетом гидратации (задана диэлектрическая проницаемость среды  $\epsilon_{PS}=78,4$ , расчет гидратации с использованием модели A. Klamt COSMO and COSMO-RS solvation models) и без учета гидратации (в модельном вакууме).

Для примера приведены трехмерные модели гинголида В (рис. 1) и фрагмент молекулы хитозана (атомы водорода удалены) (рис. 2).

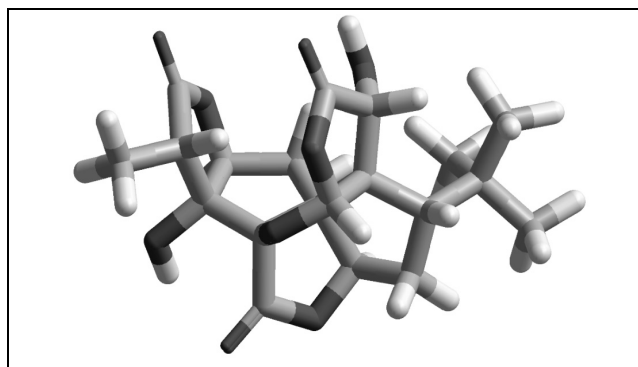


Рис 1. Трехмерная модель гинголида В

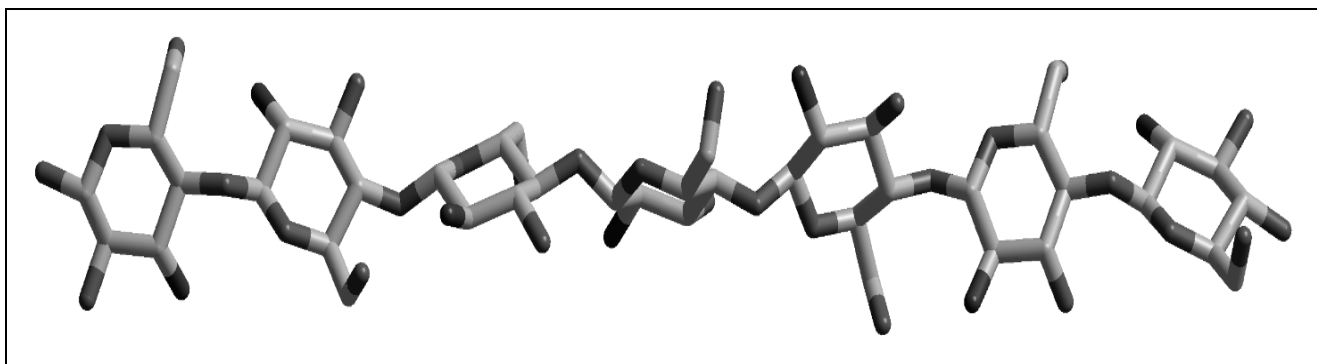


Рис 2. Фрагмент молекулы хитозана

**Молекулярные дескрипторы,  
используемые  
для оценки способности взаимодействия  
молекул гидрогеля с хитозаном**

1. Теплота образования (ккал/моль)  $\Delta H_f$ . Рассчитывалась для определения теплоты гидратации  $\Delta H_{hydr}$ .

2. Теплота гидратации (ккал/моль)  $\Delta H_{hydr}$ . Рассчитывалась как разность теплоты образования соответствующей молекулы в свободном состоянии (в вакууме) и теплоты образования в гидратированном состоянии.

3. Удельная (по площади) теплота гидратации  $\Delta H_{hydr}/\text{\AA}^2$  ((ккал/моль)/ $\text{\AA}^2$ ). Рассчитывалась как отношение теплоты гидратации (2) к площади молекулы (COSMO area). Позволяет сравнивать между собой степень гидрофильности/липофильности различных по размерам молекул. Другими словами, при расчетах произвольных димера и тетрамера у последнего абсолютная теплота гидратации будет больше так как она зависит от площади молекулы. Введение дескриптора «удельная (по площади) теплота гидратации» позволяет масштабировать

теплоту гидратации и сравнивать между собой молекулы любых размеров.

4. Потенциал ионизации  $I_p$  (эВ). Энергия, необходимая для удаления внешнего электрона. Требуется для расчета химической устойчивости, химического потенциала и глобальной электрофильности.

5. Энергии граничных молекулярных орбиталей – верхней занятой НОМО (эВ) и низшей вакантной LUMO (эВ), требуются для расчета химической устойчивости, химического потенциала и глобальной электрофильности.

6. Химическая устойчивость  $\eta$  (эВ). Разница между энергиями низшей вакантной и высшей занятой молекулярных орбиталей. Индекс реакционной способности.

7. Химический потенциал  $\mu$  (эВ). Полусумма энергий НОМО и LUMO. Индекс реакционной способности.

8. Глобальная электрофильность  $\omega_g = \mu^2/2\eta$  (эВ). Аналог индекса электрофильности функциональных групп, применимый к любой молекуле [8].

Полученные расчетные данные позволили сформировать сводную таблицу (таблица).

**Таблица. Результаты расчета молекул методом PM7 [6]**

Название вещества	Дескрипторы							
	$\Delta H_f$	$\Delta H_{hydr}$	$\Delta H_{hydr}/\text{\AA}^2$	НОМО	LUMO	$\eta$	$\mu$	$\omega_g = \mu^2/2\eta$
Гинколид В_hyd	-440,29	-21,32	-0,065	-10,93	-0,28	10,65	5,33	151,16
Гинколид В_vac	-418,97	-	-	-10,64	-0,09	10,55	5,28	146,91
Nyctosane_hyd	-1347,96	-76,29	-0,081	-9,74	0,55	10,29	5,14	136,03
Хитозан_vac	-1271,67	-	-	-9,40	0,55	9,95	4,98	123,13
Кверцетин_hyd	-253,63	-17,48	-0,061	-8,95	-1,37	7,59	3,79	54,57
Кверцетин_vac	-236,15	-	-	-8,86	-1,22	7,65	3,82	55,89
Рутин_hyd	-482,71	-27,65	-0,069	-8,98	-1,38	7,60	3,80	54,89
Рутин_vac	-455,06	-	-	-8,79	-1,29	7,50	3,75	52,76

П р и м е ч а н и е : hyd – гидратированные молекулы, vac – не гидратированные.

Анализ данных показывает, что абсолютная теплота гидратации  $\Delta H_{hydr}$  неинвариантна абсолютным размерам моделей молекул и не может быть использована для сравнения (это подтверждалось и ранее [9]). Напротив, приведенная (удельная) теплота гидратации  $\Delta H_{hydr}/\text{\AA}^2$  отлично описывает сродство (время удерживания) молекул относительно друг друга и прямо указывает на близость свойств молекул-включений. При этом данный дескриптор абсолютно инвариантен размерам молекулы и позволяет оценивать сродство

(время удерживания, время высвобождения) между молекулами любых размеров, вплоть до нескольких тысяч а.е.м.

Сравнение индексов реакционной способности  $\eta$  (10,65 и 10,55),  $\mu$  (5,33 и 5,14) и  $\omega_g$  (151,16 и 136,03) демонстрирует высокую степень химической совместимости на уровне тонкого электронного строения между хитозаном и гинколидом В в состоянии гидрогеля (совпадение всех индексов более 90%). Химическая устойчивость, химический потенциал и глобальная электрофильность

рутина и кверцетин совпадают (более чем на 99% во всех случаях), что вполне закономерно с учетом тождества их химического строения.

Химическая устойчивость, химический потенциал и глобальная электрофильность рутина и кверцетин находятся в одном числовом диапазоне, что закономерно с учетом близости их химического строения.

Удельная теплота гидратации всех трех соединений-включений имеют близкие, практически совпадающие величины, и значит время удерживания (и высвобождения) из хитозановой аквамаатрицы должно быть для них примерно одинаково.

## ВЫВОДЫ

Квантово-химическим расчетом электронного сродства доказана целесообразность совмещения рутина, кверцетина и гингколида, как важнейших из целевых соединений сухого экстракта в одной лекарственной форме. Гелеобразователь хитозан может служить основой лекарственной формы, вследствие установленного факта большого сродства и взаимной совместимости исследуемых соединений.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Афзалетдинова Н.Г., Муринов Ю.И., Муллагалиев И.Р. и др. Получение, ранозаживляющее и противовоспалительное действие комплекса хитозана с родионом. Химико-фармацевтический журнал. 2000; 34(5): 26–27.
2. Беляев Ю.В. Новые медицинские материалы на основе модифицированных полисахаридов (обзор). Химико-фармацевтический журнал. 2000; 34(11): 36–41.
3. Гальбрайт Л.С. Хитин и хитозан: строение, свойства, применение. Соросовский образовательный журнал. 2001; 7(7): 51–56.
4. Варламов В.П., Ильина А.В., Шагдарова Б.Ц., Луньков И.С., Мысякина И.С. Хитин/хитозан и его производные: фундаментальные и прикладные аспекты. Успехи биологической химии. 2020; 60: 317–368.
5. Mikušová V., Mikuš P. Advances in Chitosan-Based Nanoparticles for Drug Delivery. Int J Mol Sci. 2021 Sep 6; 22(17): 9652. doi: 10.3390/ijms22179652.
6. Stewart J.J.P. Optimization of parameters for semiempirical methods VI: more modifications to the NDDO approximations and re-optimization of parameters. J. Mol. Model. 2013; 19: 1–32. <https://doi.org/10.1007/s00894-012-1667-x>.
7. Klamt Andreas. COSMO-RS for aqueous solvation and interfaces, Fluid Phase Equilibria. 2016; 407: 152–158. <https://doi.org/10.1016/j.fluid.2015.05.027>.
8. Parr R.G., Szentpaly L.V., Liu S. Electrophilicity Index. J. Am. Chem. Soc. 1999; 121: 1922–1924. <https://doi.org/10.1021/ja983494x>.
9. Pogrebniak L., Pogrebniak A. Specific (by area) heat of hydration – a new molecular descriptor for evaluating component compatibility of dosage forms. Science in the modern information society XXVI. Lulu Press (USA). 2021: 119–121.
10. Ковтун Е.В. Исследование влияния структурно-механических показателей гелеобразователя хитозана на технологию мягких лекарственных форм, содержащих экстракт гинкго билоба. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2022; 23(5): 46–52 <https://doi.org/10.29296/25877313-2022-05-07>.

Поступила 28 сентября 2022 г.

# THEORETICAL SUBSTANTIATION OF THE PHYSICO-CHEMICAL INTERACTION OF THE ACTIVE COMPONENTS OF THE DRY EXTRACT OF GINKGO BILOBA LEAVES AND CHITOSAN BY THE QUANTUM-CHEMICAL CALCULATION METHOD

© Authors, 2022

### E.V. Kovtun

Ph.D. (Pharm.), Associate Professor, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of the Volg State Medical University of the Ministry of Health (Pyatigorsk, Russia)  
SPIN-код: 9921-2190, Author ID: 704498, ORCID: 0000-0003-3437-760X

### A.V. Pogrebnyak

Dr.Sc. (Chem.), Ph.D. (Pharm.), Professor, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of the Volg State Medical University of the Ministry of Health (Pyatigorsk, Russia)  
SPIN-код: 8017-4255, ORCID: 0000-0002-6430-8018

### E.F. Stepanova

Dr.Sc. (Pharm.), Professor, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of the Volg State Medical University of the Ministry of Health (Pyatigorsk, Russia)  
E-mail: efstepanova@yandex.ru; SPIN-код: 7965-9471, AuthorID: 87779

**L.V. Pogrebnyak**

Ph.D. (Pharm.), Associate Professor, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of the Volg State Medical University of the Ministry of Health (Pyatigorsk, Russia)  
SPIN ID: 2786-3445, ORCID ID: 0000-0002-3683-9196

**Relevance.** One of the main tasks arising in the design of dosage forms is the choice of the optimal combination of excipients and active ingredient. At the same time, the quantum-chemical prediction of the physicochemical properties of organic molecules of small and medium size is a promising direction.

**The purpose of the study** is the theoretical substantiation of the physicochemical interaction of the active components of the dry extract of ginkgo biloba leaves and the gel-forming agent chitosan by a quantum chemical calculation method.

**Material and method.** The interaction of a number of molecules included in the chitosan hydrogel was evaluated using quantum chemical calculations using the semiempirical PM7 molecular orbitals method. The initial geometry was generated using the HyperChem 8 molecular modeling program.

**Results.** The geometrical and electronic structure of molecules are presented in two approximations: taking into account hydration (the dielectric permittivity of the medium  $\epsilon_{PS}=78.4$  is given, the calculation of hydration using the A. Klamt COSMO and COSMO-RS solution models) and without taking into account hydration (in a model vacuum). Molecular descriptors used to evaluate the ability of hydrogel molecules to interact with chitosan have been calculated.

**Conclusions.** The theoretical prediction proves the feasibility of combining rutin, quercetin and ginkgolide in a mild dosage form with the use of chitosan as a gel-forming agent.

**Key words:** dry ginkgo biloba extract, chitosan, flavonoids, gel, molecular orbital method.

**For citation:** Kovtun E.V., Pogrebnyak A.V., Stepanova E.F., Pogrebnyak L.V. Theoretical substantiation of the physico-chemical interaction of the active components of the dry extract of ginkgo biloba leaves and chitosan by the quantum-chemical calculation method. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2022;25(12):32–36. <https://doi.org/10.29296/25877313-2022-12-05>

**REFERENCES**

1. Afzaletdinova N.G., Murinov Ju.I., Mullagaliev I.R. i dr. Poluchenie, ranozazhivljajushhee i protivovjazvennoe dejstvie kompleksa hitozana s rodiem. Himiko-farma-cevticheskij zhurnal. 2000; 34(5): 26–27.
2. Beljaev Ju.V. Novye medicinskie materialy na osnove modifitsirovannyh polisaharidov (obzor). Himiko-far-macevticheskij zhurnal. 2000; 34(11): 36–41.
3. Gal'braj L.S. Hitin i hitozan: stroenie, svoystva, primenenie. Sorosovskij obrazovatel'nyj zhurnal. 2001; 7(7): 51–56.
4. Varlamov V.P., Il'ina A.V., Shagdarova B.C., Lun'kov I.S., Mysjakina I.S. Hitin/hitozan i ego proizvodnye: fundamental'nye i prikladnye aspekty. Uspehi biologicheskoy himii. 2020; 60: 317–368.
5. Mikušová V., Mikuš P. Advances in Chitosan-Based Nanoparticles for Drug Delivery. Int J Mol Sci. 2021 Sep 6; 22(17): 9652. doi: 10.3390/ijms22179652.
6. Stewart J.J.P. Optimization of parameters for semiempirical methods VI: more modifications to the NDDO approximations and re-optimization of parameters. J. Mol. Model. 2013; 19: 1–32. <https://doi.org/10.1007/s00894-012-1667-x>.
7. Klamt Andreas. COSMO-RS for aqueous solvation and interfaces, Fluid Phase Equilibria. 2016; 407: 152–158. <https://doi.org/10.1016/j.fluid.2015.05.027>.
8. Parr R.G., Szentpaly L.V., Liu S. Electrophilicity Index. J. Am. Chem. Soc. 1999; 121: 1922–1924. <https://doi.org/10.1021/ja983494x>.
9. Pogrebniak L., Pogrebniak A. Specific (by area) heat of hydration – a new molecular descriptor for evaluating component compatibility of dosage forms. Science in the modern information society XXVI. Lulu Press (USA). 2021: 119–121.
10. Kovtun E.V. Issledovanie vlijaniya strukturno-mehanicheskikh pokazatelej geleobrazovatelja hitozana na tehnologiju mjadgkih lekarstvennyh form, soderzhashhih jekstrakt ginkgo biloba. Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmacevticheskoy himii. 2022; 23(5): 46–52 <https://doi.org/10.29296/25877313-2022-05-07>.



**Лекарственные препараты, разработанные ВИЛАР**

**Хелепин** (таблетки, мазь) рег. №№ 87/1186/10; 87/1186/7 – противовирусное средство при заболеваниях, вызываемых ДНК-геномными вирусами группы герпеса, получаемое из травы дикорастущего растения леспециды копеечниковой (*Lespedeza hedysaroides* (Pall.) Kitag.).

**Хелепин Д** (таблетки, мазь, глазные капли), рег. №№ 94/108/6; 94/108/7; 99/47/11 – противовирусное средство, получаемое из травы культивируемого растения десмодиума канадского (*Desmodium canadense* D.C.).

Тел. контакта: 8(495)388-55-09; 8(495)388-61-09; 8(495)712-10-45

Факс: 8(495)712-09-18;

e-mail: vilarnii.ru; www.vilarnii.ru