

ХИМИЧЕСКИЙ СПОСОБ УТИЛИЗАЦИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ОТХОДОВ ГРУППЫ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

АВСЕЙКО М.В., ЯРАНЦЕВА Н.Д.

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №1. – С. 99-110.

CHEMICAL METHOD FOR DISPOSAL OF PHARMACEUTICAL WASTE OF ANGIOTENSIN-CONVERTING-ENZYME INHIBITOR GROUP

AVSEIKO M.V., YARANTSEVA N.D.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2021;20(1):99-110.

Резюме.

Цель исследования – разработка способа химического обезвреживания фармацевтических отходов, а также оценка его эффективности и экологической безопасности.

Материал и методы. В качестве образцов для апробации предлагаемого способа утилизации были использованы субстанции каптоприла, лизиноприла, эналаприла, периндоприла и рамиприла. Проведена химическая инактивация фармакофоров лекарственных средств. Экспериментально установлена структура полученных в ходе разрушения продуктов, а также доказана эффективность обезвреживания отходов методом спектроскопии гигантского комбинационного рассеяния. Токсичность исходных соединений, а также структур, полученных в ходе разрушения, определялась на основании расчета полулетальной дозы (LD_{50}) для крыс при пероральном применении с использованием пакета программ для компьютерного моделирования GUSAR Rat acute toxicity. Расчет коэффициента распределения в системе октанол-вода ($\log P_{ow}$) для анализируемых веществ был осуществлён с использованием программы Molinspiration.

Результаты. После проведения реакций деструкции анализируемых субстанций на спектрах отсутствовали пики на частотах, характерных для функциональных групп, влияющих на фармакологическую активность, что подтверждает эффективность химического способа утилизации лекарственных средств. Экотоксикологические характеристики, такие как значение полулетальной дозы и коэффициент распределения в системе октанол-вода, продуктов деградации также имеют более благоприятные значения в сравнении с исходными веществами.

Заключение. Доказана возможность применения химического способа для утилизации фармацевтических отходов группы лекарственных средств, ингибирующих ангиотензинпревращающий фермент.

Ключевые слова: фармацевтические отходы, утилизация, экологическая безопасность, каптоприл, лизиноприл, эналаприл, периндоприл, рамиприл.

Abstract.

Objectives. To develop a method for chemical neutralization of pharmaceutical waste, as well as to assess its effectiveness and environmental safety.

Material and methods. The substances of captopril, lisinopril, enalapril, perindopril and ramipril were used as samples for testing the proposed disposal method. The chemical inactivation of drugs pharmacophores was carried out. The structure of the products obtained in the course of destruction has been established experimentally, and the efficiency of waste neutralization has been proved by the instrumental method of analysis – giant Raman spectroscopy. The toxicity of the initial compounds, as well as the structures obtained during destruction was determined based on the calculation of the semi-lethal dose (LD_{50}) for rats on oral administration using the GUSAR Rat acute toxicity computer simulation software package. The calculation of the partition coefficient in the octanol-water system ($\log P_{ow}$) for the analyzed substances was

carried out using the Molinspiration program.

Results. After carrying out the destruction reactions of the analyzed substances, there were no peaks in the spectra at frequencies characteristic of the carboxyl group, which confirms the effectiveness of the chemical method for disposing drugs. Ecotoxicological characteristics, such as the value of the semi-lethal dose and the partition coefficient in the octanol-water system, of degradation products also have more favorable values in comparison with the initial substances. Conclusions. The possibility to use the chemical method for the disposal of pharmaceutical waste of the drugs group inhibiting angiotensin-converting-enzyme has been proved.

Key words: pharmaceutical waste, disposal, environmental safety, captopril, lisinopril, enalapril, perindopril, ramipril.

Сердечно-сосудистые заболевания – одна из наиболее значимых причин смертности и инвалидизации взрослого населения в мире. Вопросам профилактики и лечения данной группы заболеваний посвящены многочисленные научные исследования. Так, согласно «Всемирному атласу профилактики сердечно-сосудистых заболеваний», для вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, под которой понимают профилактику рецидивов и осложнений у лиц с уже установленным диагнозом, рекомендовано применение ацетилсалициловой кислоты, бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и гиполипидемических средств. При этом установлено, что применение каждого из препаратов данной схемы уменьшает риск возникновения повторных эпизодов сердечно-сосудистых заболеваний на 25%, в том числе у пациентов с сопутствующими патологиями [1]. Вышеизложенная информация объясняет широкий ассортимент средств для лечения сердечно-сосудистых заболеваний на мировом рынке. При этом среди лекарственных средств, применяемых для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, наибольший интерес с точки зрения экологической опасности и объемов образуемых фармацевтических отходов представляют ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, многие из которых отпускаются из аптеки без рецепта врача [2]. Установлено, что лекарственные средства именно этой фармакологической группы (особенно лизиноприл) обладают негативным экотоксикологическим воздействием на водные организмы в концентрациях, определяемых в поверхностных водах большинства европейских стран [3].

Целью настоящего исследования является разработка химического способа утилизации фармацевтических отходов лекарственных средств группы ингибиторов ангиотензинпревращающе-

го фермента. Используемый в настоящее время в Республике Беларусь метод обезвреживания фармацевтических отходов (пиролиз) сопровождается образованием диоксинов, способных вызывать ряд заболеваний, в том числе онкологических и иммунодефицитных, а установки для сжигания имеют высокую стоимость эксплуатации. Предлагаемый химический способ утилизации обеспечивает эффективность обезвреживания, экологическую безопасность и экономически выгоден.

Материал и методы

В качестве образцов для апробации способа химической утилизации фармацевтических отходов были использованы субстанции таких лекарственных средств (ЛС), обладающих способностью ингибировать ангиотензинпревращающий фермент, как каптоприл, лизиноприл, эналаприл, периндоприл и рамиприл.

Согласно экологической классификации лекарственных средств, рассматриваемые субстанции характеризуются высокой экологической опасностью. Экологическая опасность определяется как совокупность неблагоприятных для окружающей среды свойств, присущих веществу, каждое из которых оценивается числовым коэффициентом от 0 до 3. Стойкость (persistence) – способность противостоять разрушению в водной среде (в диапазоне от «0 – легко разрушается» до «3 – медленно разрушается или является потенциально стойким»). Биоаккумуляция (bioaccumulation) – способность накапливаться в органах и тканях живых организмов (в диапазоне от «0 – не подвержен биоаккумуляции» до «3 – обладает возможностью к биоаккумуляции»). Токсичность (toxicity) – способность лекарственных средств при попадании в живой организм поражать органы или приводить к его гибели (0 –

низкая токсичность; 1 – умеренная токсичность; 2 – высокая токсичность; 3 – очень высокая токсичность). Экологическая опасность численно оценивается индексом РВТ, который рассчитывается как общая сумма числовых показателей стойкости (Р), биоаккумуляции (В) и токсичности (Т) и, соответственно, может принимать значение в интервале от 0 до 9. Так, для рамиприла значение индекса РВТ составляет 6, для каптоприла 4, для эналаприла и лизиноприла 3, то есть исследуемые вещества медленно разрушаются и являются потенциально стойкими в окружающей среде, а также способны аккумулироваться в биологических системах [3].

Структура фармакофора ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) представлена на рисунке 1 [4].

Необходимо отметить, что молекулы изученных лекарственных веществ имеют в составе следующие обязательные составляющие:

– группа X может быть представлена тиолами (HS-CH₂), карбоксилатами

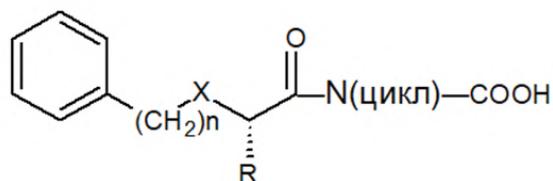


Рисунок 1 – Структура фармакофора ингибиторов АПФ.

(-CH(COOH)-NH-), фосфинатами (O=P(OH)=), необходима для связывания Zn²⁺ активного центра ангиотензинпревращающего фермента;

– в качестве радикала R могут присутствовать дополнительные гидрофобные циклы, влияющие на фармакокинетику и увеличивающие активность лекарственного средства;

– N-содержащий цикл, содержащий карбоксильную группу.

Примеры циклов отмечены на рисунке 2.

Нами предложен комплексный химический способ утилизации фармацевтических отходов лекарственных средств, основанный на дифференцированном использовании различных химических реакций в зависимости от строения фармакофора активной молекулы лекарственного вещества.

Поскольку АПФ является металлопротеиназой цинка, в основе взаимодействия ангиотензинпревращающего фермента и его ингибиторов лежит реакция образования хелатных комплексов Zn²⁺, непосредственно участвующих в катализе гидролиза пептидов. При этом существенный вклад в связывание катионов металла вносит карбоксильная группа [5, 6]. Продукты разрушения ингибиторов АПФ, получаемые в результате проведения утилизации предлагаемым способом, не должны содержать функциональных групп, способных вступать в реакции комплексообразования.

Экспериментально выбран способ инактивации фармакофора образцов субстанций ЛС из группы ингибиторов ангиотензинпревращающе-

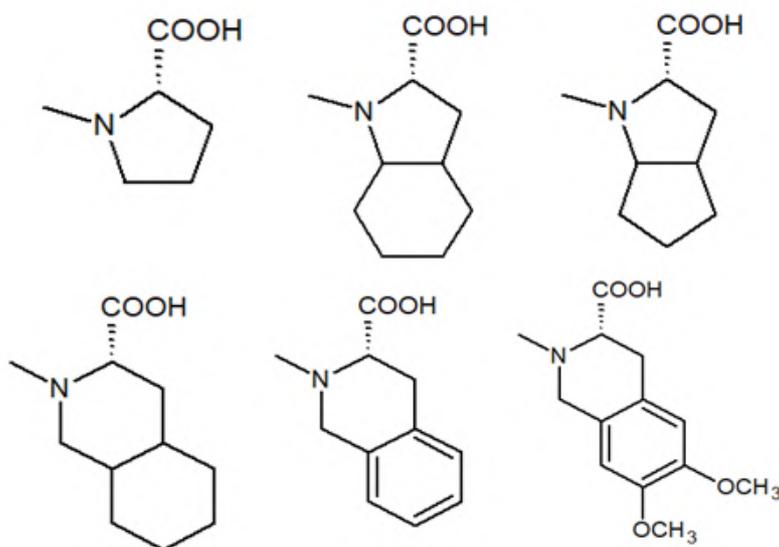


Рисунок 2 – N-содержащие циклы в структуре фармакофора ингибиторов АПФ.

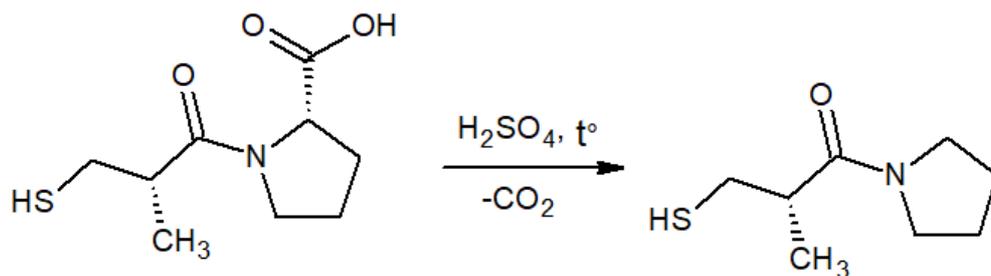


Рисунок 3 – Инактивация фармакофора каптоприла.

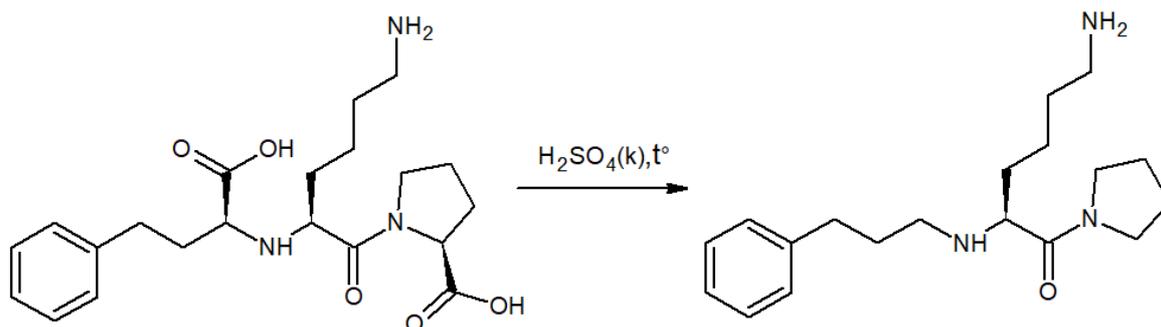


Рисунок 4 – Получение продукта деградации лизиноприла.

го фермента, основанный на реакции декарбоксилирования 50% раствором H_2SO_4 с нагреванием до $100^\circ C$.

Методика А (для каптоприла или лизиноприла): в колбу из термостабильного стекла помещали 10,0 мг субстанции, отвешенной на аналитических весах Ohaus EX124, затем добавляли 20,0 мл 50% серной кислоты и нагревали на электроплитке при $100^\circ C$ в течение 10 мин.

Реакции деградации каптоприла и лизиноприла приведены на рисунках 3 и 4 соответственно.

С учетом структуры для инактивации пролекарств (эналаприл, периндоприл, рамиприл) предварительно проводили гидролиз сложного эфира. Предварительный гидролиз сложного эфира пролекарств ингибиторов АПФ требует большего количества серной кислоты и длительности процесса нагревания [7, 8].

Методика Б (для эналаприла, периндоприла или рамиприла): в колбу из термостабильного стекла помещали 10,0 мг субстанции эналаприла, периндоприла или рамиприла, отвешенной на аналитических весах Ohaus EX124, добавляли 30,0 мл 50% серной кислоты и нагревали на электроплитке при $100^\circ C$ в течение 15 мин.

Реакции деградации эналаприла, периндоприла или рамиприла отражены на рисунках 5, 6, 7.

Установление химической структуры ве-

ществ, полученных в результате инактивации, а также оценку полноты обезвреживания фармацевтических отходов лекарственных средств группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента осуществляли с использованием метода спектроскопии гигантского комбинационного рассеяния (ГКР) исходных и разрушенных по описанным методикам образцов субстанций. Измерения проводили на 3D-сканирующем конфокальном рамановском микроскопе Confotec NR500. Использовалась длина волны возбуждающего излучения 633 нм. В качестве подложек были использованы BeLSERS на основе наноструктур серебра и пористого кремния, изготовленные путём электрохимического травления пластин монокристаллического кремния с последующим химическим контактно-обменным осаждением серебра из водного раствора нитрата серебра [9].

Экологическую безопасность соединений, полученных после обезвреживания фармацевтических отходов лекарственных средств группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента по предложенному способу, устанавливали путем определения токсичности исходных соединений, а также структур, полученных в ходе разрушения, на основании установления полулетальной дозы (LD_{50}) для крыс при пероральном

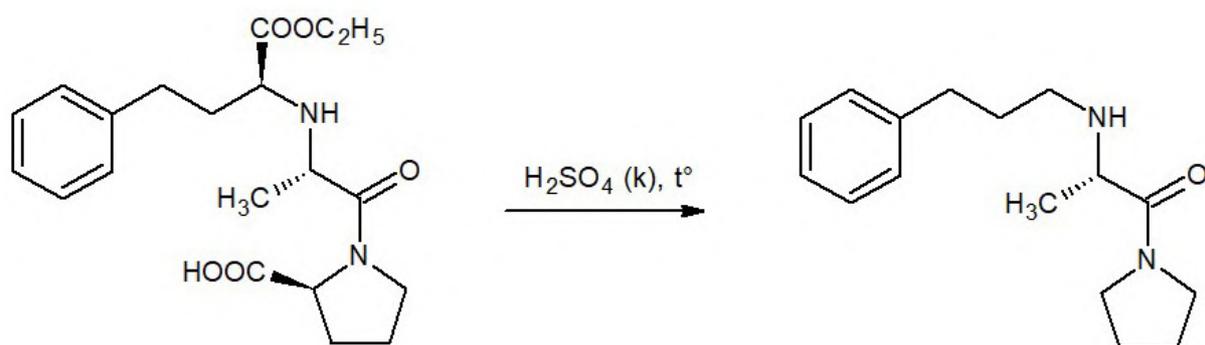


Рисунок 5 – Инактивация фармакофора эналаприла.

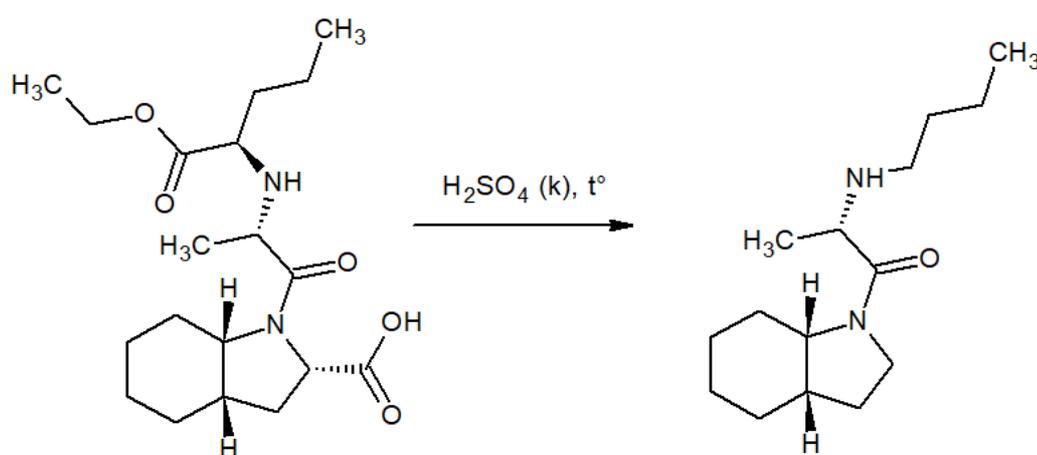


Рисунок 6 – Инактивация фармакофора периндоприла.

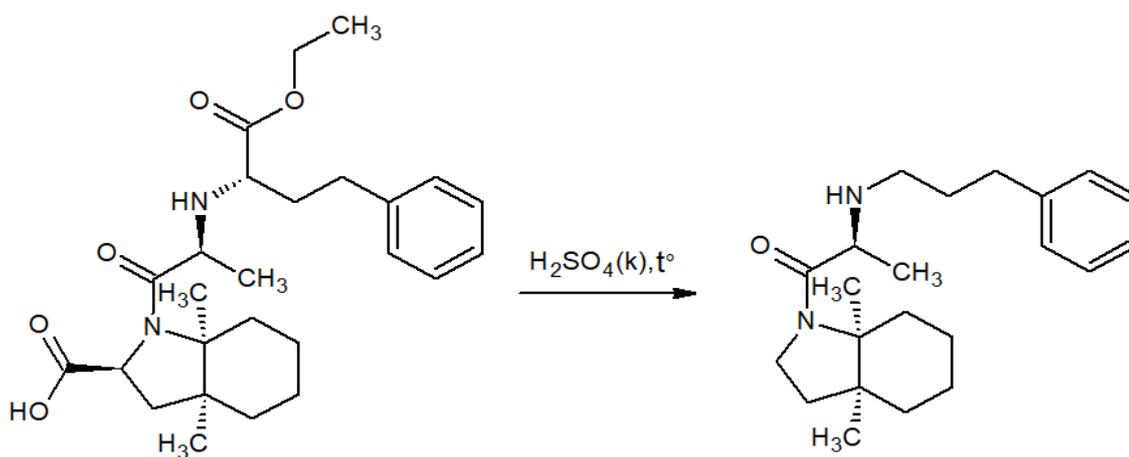


Рисунок 7 – Реакция химической деградации рамиприла.

применении с использованием пакета программ для компьютерного моделирования GUSAR Rat acute toxicity [10].

Для веществ органической природы установлена корреляция между коэффициентом рас-

пределения в системе октанол-вода и способностью к накоплению в организмах гидробионтов [11]. Таким образом, коэффициент распределения может применяться в качестве основного параметра при оценке экотоксикологических рисков хи-

мических веществ для окружающей среды. Дополнительно был проведен расчет коэффициента распределения в системе октанол-вода ($\log P_{ow}$) для анализируемых веществ с использованием программы Molinspiration [12].

Результаты

Спектр гигантского комбинационного рассеяния исходного образца субстанции каптоприла характеризовался максимумами пиков при следующих 6 частотах: 205 см^{-1} , 428 см^{-1} , 596 см^{-1} , 803 см^{-1} , 1093 см^{-1} , $2573,68 \text{ см}^{-1}$ (рис. 8).

На спектре образца разрушенной субстанции каптоприла (рис. 9) не выявлены характеристические для карбоксильной группы, являющейся основной в механизме действия препаратов

данной фармакологической группы, пики при 1093 см^{-1} и $2573,68 \text{ см}^{-1}$, обладающие наибольшей интенсивностью [13]. Некоторое незначительное отклонение получаемых результатов со значениями, приводимыми в справочных материалах для нормальных спектров комбинационного рассеяния, объясняется взаимодействием карбоксильной группы определяемого вещества с металлом подложки, механизм такого взаимодействия полностью не изучен, но предполагаются ионные и координационные взаимодействия [14].

На поверхностно-усиленном рамановском спектре исходного образца субстанции эналаприла были зафиксированы максимумы 5 пиков при следующих частотах: 223 см^{-1} , 437 см^{-1} , 598 см^{-1} , 1046 см^{-1} , 2601 см^{-1} (рис. 10).

В то же время на спектре образца инактиви-

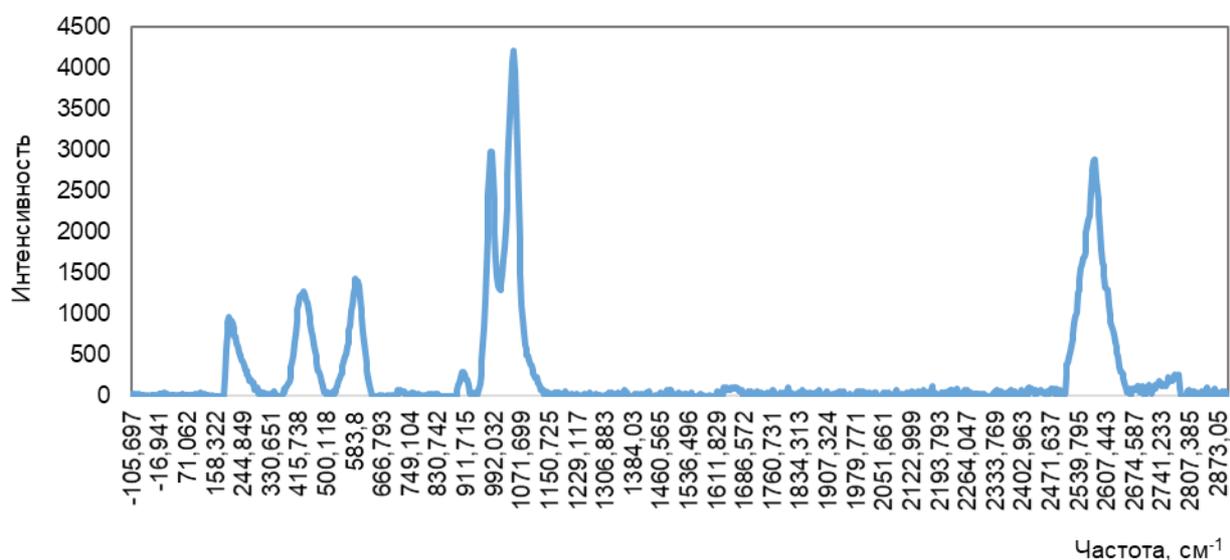


Рисунок 8 – Спектр гигантского комбинационного рассеяния исходного образца субстанции каптоприла.

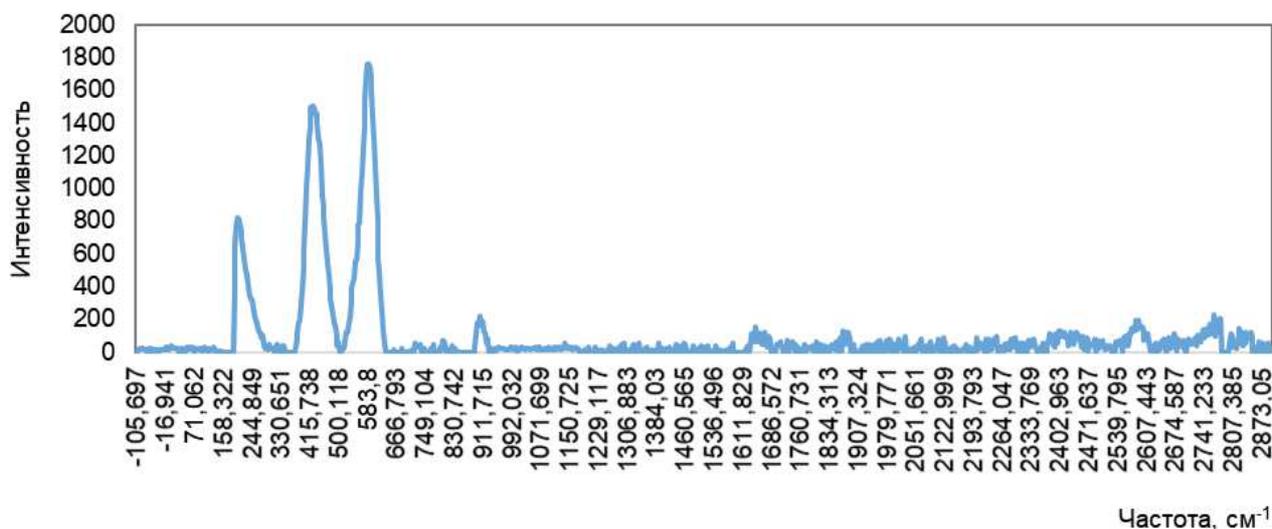


Рисунок 9 – Спектр гигантского комбинационного рассеяния инактивированного образца субстанции каптоприла.

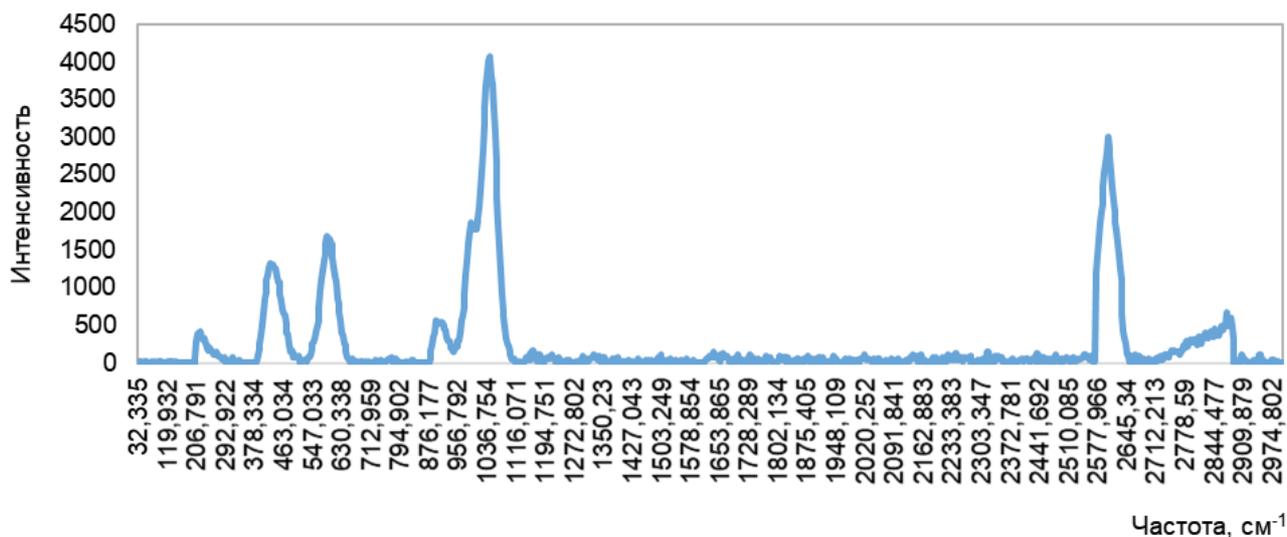


Рисунок 10 – Спектр гигантского комбинационного рассеяния исходного образца субстанции эналаприла.

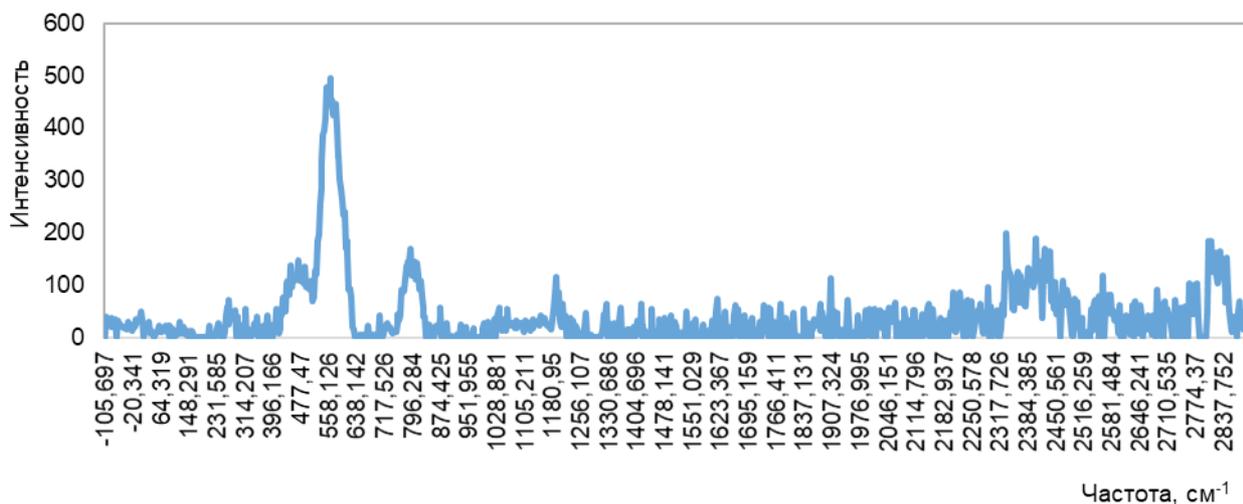


Рисунок 11 – Поверхностно-усиленный спектр инактивированного образца субстанции эналаприла.

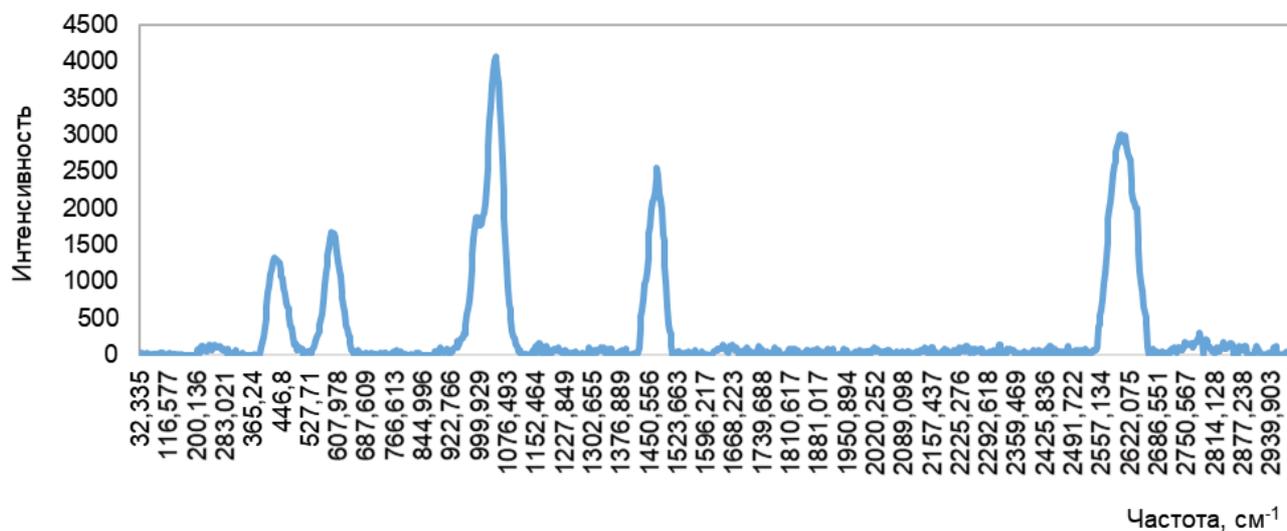


Рисунок 12 – Спектр комбинационного рассеяния исходного образца субстанции лизиноприла.

вированной субстанции эналаприла отсутствовали 2 максимальных по интенсивности пика при частоте 1046 см^{-1} и 2601 см^{-1} , соответствующие карбоксильной группе (рис. 11).

На спектре комбинационного рассеяния исходного образца субстанции лизиноприла (рис. 12) были зарегистрированы 5 пиков на следующих частотах: 431 см^{-1} , 598 см^{-1} , 1046 см^{-1} , 1471 см^{-1} , 2609 см^{-1} . Спектр ГКР инактивированного образца субстанции лизиноприла характеризовался отсутствием 2 пиков карбоксильной группы, преобладающей интенсивности, частотой 1046 см^{-1} и 2609 см^{-1} (рис. 13).

На рамановском спектре исходного образца субстанции периндоприла присутствовали 4 пика при следующих частотах: 447 см^{-1} , 589 см^{-1} , 1043 см^{-1} , 2578 см^{-1} (рис. 14).

В свою очередь, на спектре образца инактивированной субстанции периндоприла (рис. 15) отмечено уменьшение интенсивности характеристического для карбоксильной группы пика при 1043 см^{-1} и полное отсутствие пика при частоте 2578 см^{-1} . Уменьшение, а не полное исчезновение пика обусловлено тем, что периндоприл в субстанции находится в виде комплекса с третбутиламином, а первичные аминные группы характеризуются максимумами пиков в диапазоне $1240\text{-}1020\text{ см}^{-1}$ [13].

Максимумы 8 пиков на поверхностно-усиленном рамановском спектре исходного образца субстанции рамиприла (рисунок 16) соответствовали следующим частотам: 294 см^{-1} , 448 см^{-1} , 555 см^{-1} , 803 см^{-1} , 1096 см^{-1} , 1484 см^{-1} , 1758 см^{-1} , 2574 см^{-1} .

Спектр ГКР инактивированного образца

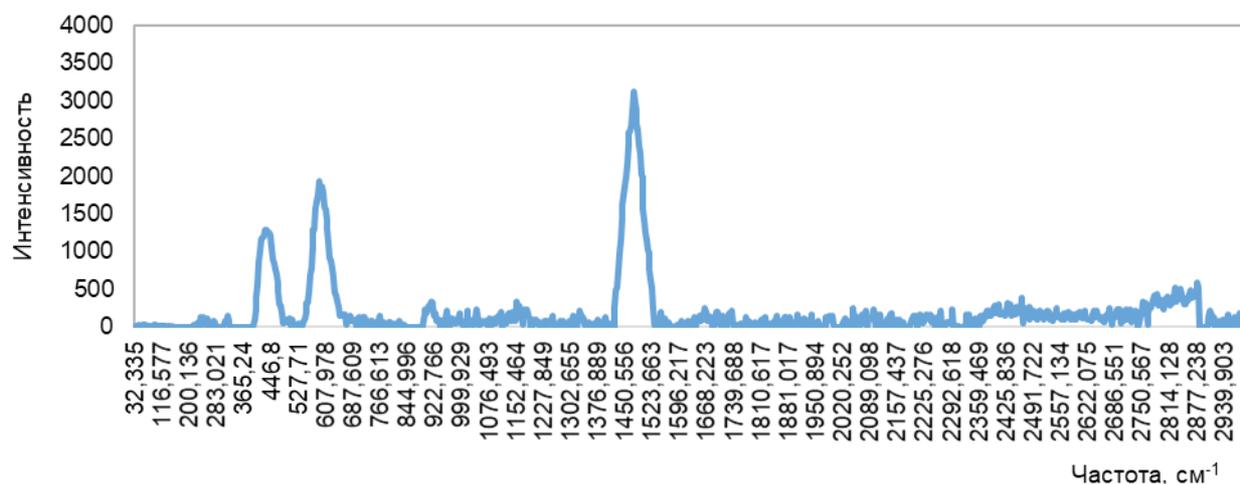


Рисунок 13 – Спектр ГКР инактивированного образца лизиноприла.

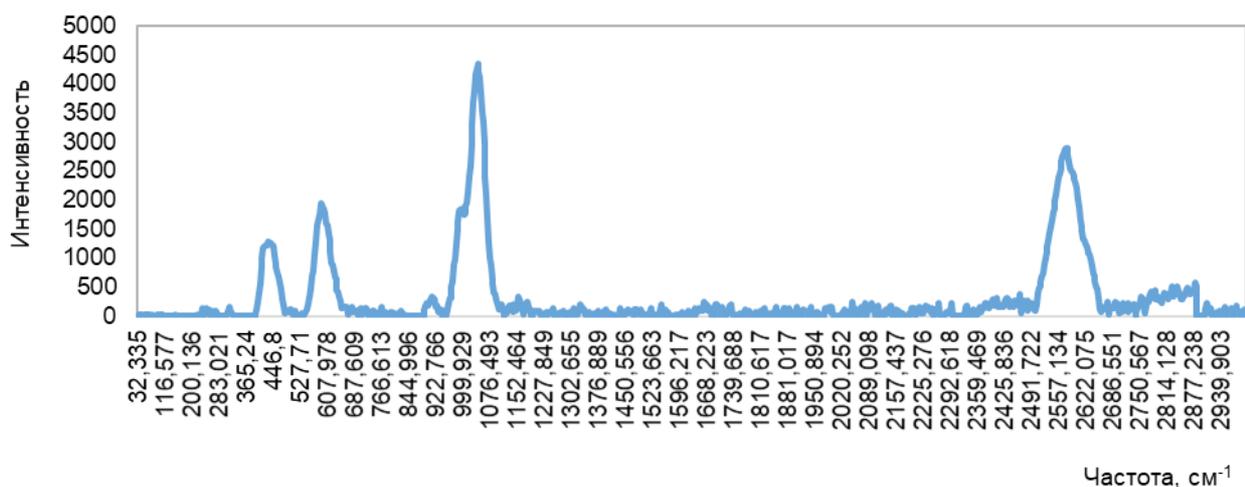


Рисунок 14 – Рамановский спектр исходного образца субстанции периндоприла.

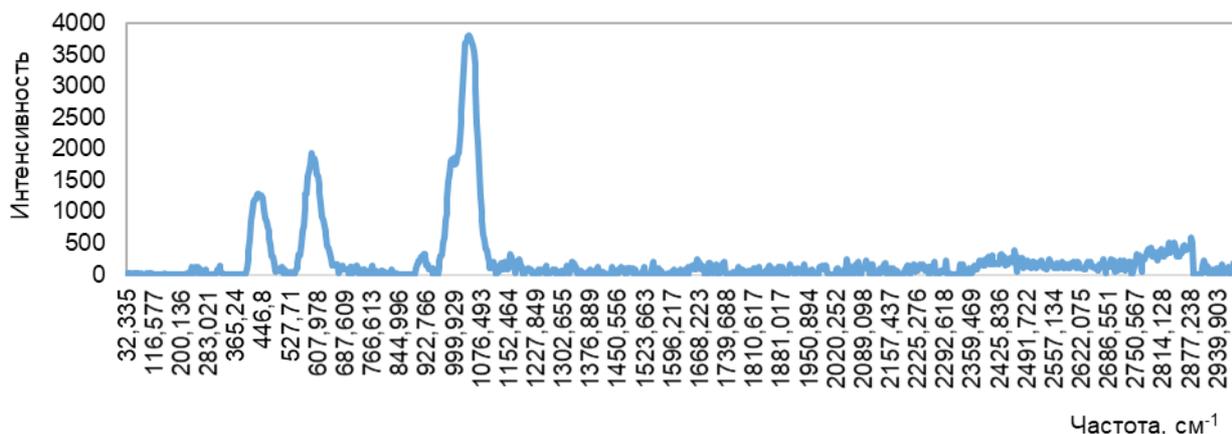


Рисунок 15 – Спектр ГКР инактивированного образца субстанции пенициллина.

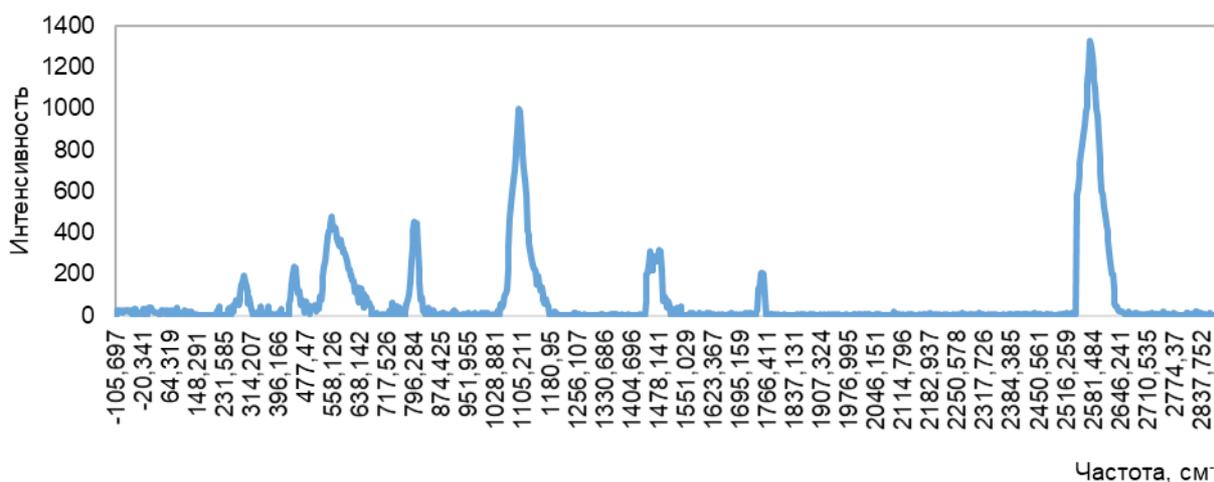


Рисунок 16 – Спектр гигантского комбинационного рассеяния исходного образца субстанции ампициллина.

субстанции ампициллина не содержал 2 максимальных пиков, характерных для карбоксильной группы, на частотах 1096 см^{-1} и 2574 см^{-1} (рис. 17).

Для оценки токсичности потенциальных биоактивных молекул, образующихся в результате утилизации ЛС, выбран метод количественного соотношения «структура-токсичность» (QSTR). Двумерные структуры химических веществ были взяты из базы данных NCBI PubChem, реакции построены с помощью онлайн-сервиса ChemDraw JS, в качестве идентификаторов химической структуры использовались SMILES и регистрационные номера CAS. Оценка токсичности исходных веществ и продуктов разрушения проводилась с использованием программы Toxicity Estimation Software Tool. Для определения токсичности использовался консенсусный подход, включающий следующие методы: иерархический, FDA, единой модели, группового вклада, ближайшего соседа. Общее количество

дескрипторов – 797. В качестве показателей токсичности были использованы такие конечные точки токсичности, как 96-часовая полумлетальная концентрация, 48-часовая полумлетальная концентрация, летальная оральная доза, коэффициент биоаккумуляции. Для проверки модели на предсказуемость и применимость использовалась внешняя статистическая валидация, при которой рассчитывались квадратные и многомерные коэффициенты корреляции, а также среднеквадратичная ошибка.

Рассчитанные на основании структуры исходного и инактивированного по предложенному химическому способу образцов лекарственных средств значения полумлетальной дозы (LD_{50}) для крыс при пероральном применении приведены в таблице 1.

Полученные расчетным методом с использованием программного обеспечения Molinspiration Cheminformatics [12] коэффициенты распреде-

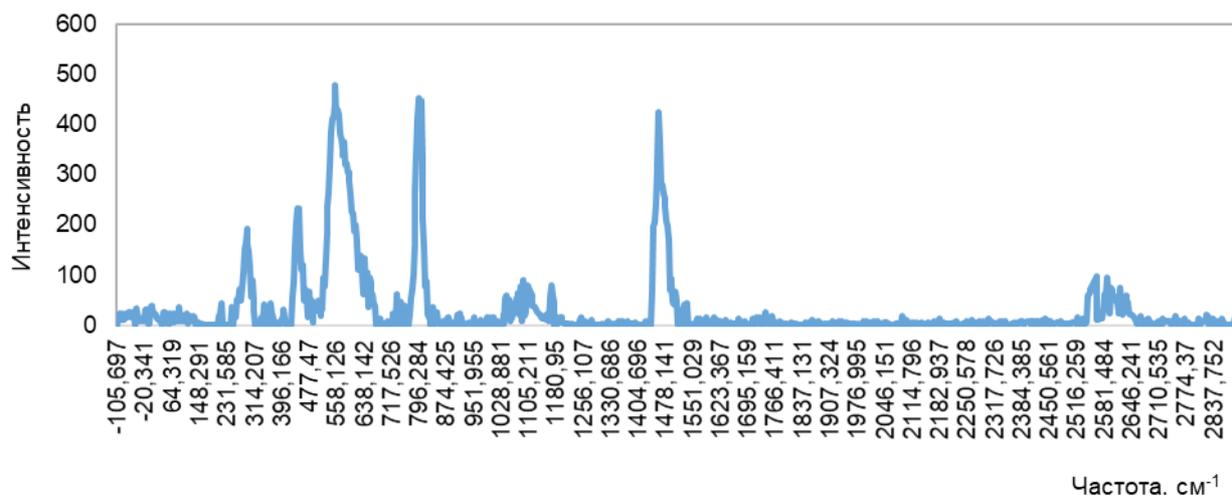


Рисунок 17 – Поверхностно-усиленный спектр неактивного продукта инактивации рамиприла.

Таблица 1 – Показатели токсичности для анализируемых лекарственных веществ, ингибирующих ангиотензинпревращающий фермент, и продуктов их инактивации

Вещество	Rat Oral LD ₅₀ , мг/кг
Каптоприл	708,400
Продукт инактивации каптоприла	1963,000
Эналаприл	1467,000
Продукт инактивации эналаприла	1856,000
Лизиноприл	1227,000
Продукт инактивации лизиноприла	4349,000
Периндоприл	1874,000
Продукт инактивации периндоприла	2188,000
Рамиприл	777,500
Продукт инактивации рамиприла	3375,000

ления в системе октанол-вода ($\log P_{ow}$) исходных молекул лекарственных веществ, ингибирующих ангиотензинпревращающий фермент, и продуктов их инактивации отражены в таблице 2.

Обсуждение

Специфическими частотами спектра гигантского комбинационного рассеяния для карбоксильных групп, входящих в структуру химических веществ, являются интервалы 1190-1075 cm^{-1} и 3300-2500 cm^{-1} [13]. Применение двух предложенных вариантов реакции разрушения лекарственных средств группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента 50% раствором H_2SO_4 с нагреванием до 100°C позволило изменить структуру фармакофора активной молекулы лекарственного вещества с разрушением карбоксильных групп, определяющих основную фармакологическую активность. В структуре спектров гигантского комбинационного рассеяния инак-

тивированных образцов субстанции капторила, эналаприла, лизиноприла, периндоприла и рамиприла выявлено отсутствие пиков с наибольшей интенсивностью частот 1046 cm^{-1} , 1096 cm^{-1} , 1050 cm^{-1} , 2574 cm^{-1} , 2576 cm^{-1} , 2578 cm^{-1} , 2601 cm^{-1} , 2609 cm^{-1} , соответствующих карбоксильным группам. Снижение интенсивности пика 1043 cm^{-1} в образце инактивированной субстанции периндоприла объясняется совпадением положения пиков карбоксильной и первичной аминной группы в структуре лекарственного средства.

Проведенный анализ динамики изменения значений полулетальной дозы (LD_{50}) исходных и разрушенных образцов исследуемых лекарственных средств позволил установить следующие закономерности. Отмечено увеличение показателя LD_{50} инактивированных образцах по сравнению с уровнем исходными молекулами всех исследуемых лекарственных средств, в том числе капторил в 2,8 раза, эналаприл в 1,3 раза, лизиноприл в 3,5 раза, периндоприл в 1,2 раза, рамиприл в 4,3

Таблица 2 – Показатели коэффициента распределения в системе октанол-вода ($\log P_{ow}$) для анализируемых лекарственных веществ, ингибирующих ангиотензинпревращающий фермент, и продуктов их инактивации

Вещество	$\log P_{ow}$
Каптоприл	1,13
Продукт инактивации каптоприла	1,09
Эналаприл	2,73
Продукт инактивации эналаприла	2,50
Лизиноприл	2,44
Продукт инактивации лизиноприла	2,01
Периндоприл	3,12
Продукт инактивации периндоприла	2,02
Рамиприл	2,90
Продукт инактивации рамиприла	2,00

раза, что указывает на значительное снижение токсичности полученных продуктов.

Снижение липофильности и способности к биоаккумуляции продуктов инактивации всех исследуемых образцов лекарственных веществ, ингибирующих ангиотензинпревращающий фермент, подтверждается отрицательной динамикой изменения величины коэффициента распределения в системе октанол-вода ($\log P_{ow}$). Установлено уменьшение значения $\log P_{ow}$ для капторила на 3,6%, эналаприла на 8,4%, лизиноприла на 17,6%, перидоприла на 35,3%, рамиприла на 33%.

Заключение

Проведенные исследования доказывают возможность применения химического способа утилизации фармацевтических отходов группы лекарственных средств, ингибирующих ангиотензинпревращающий фермент.

Предложенный химический способ утилизации фармацевтических отходов лекарственных средств группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента с дифференцированным использованием различных химических реакций в зависимости от строения фармакофора активной молекулы лекарственного вещества обеспечивает эффективность обезвреживания и экологическую безопасность.

Научно обоснована целесообразность применения химического способа разрушения фармакофора с целью утилизации фармацевтических отходов группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента с образованием прогнозируемых инактивированных продуктов, обладающих низкой токсичностью и сниженной

способностью к аккумулярованию в биологических системах.

Литература

1. Всемирный атлас профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и борьбы с ними / под ред.: S. Mendis, P. Puska, B. Norrving ; Всемир. орг. здравоохранения. – Женева, 2013. – 155 с.
2. Об установлении перечня лекарственных средств, реализуемых без рецепта : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 10 апр. 2019 г., № 27 // Pravo.by [Электронный ресурс] : Нац. правовой Интернет-портал Респ. Беларусь / Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. – Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W21934175&p1=1>. – Дата доступа: 03.02.2021.
3. Pharmaceuticals and Environment [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.janusinfo.se/environment>. – Date of access: 03.02.2021.
4. Разработка методики моделирования взаимодействия биологически активных веществ с активным центром ангиотензин-превращающего фермента / А. А. Глушко [и др.] // Фармация и фармакология. – 2017. – Т. 5, № 5. – Р. 487–503.
5. Angiotensin-I-converting enzyme inhibitory peptides: Chemical feature based pharmacophore generation / Z. Wang [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2011 Aug. – Vol. 46, N 8. – Р. 3428–3433.
6. Characterization of domain-selective inhibitor binding in angiotensin-converting enzyme using a novel derivative of Lisinopril / J. M. Watermeyer [et al.] // Biochem. J. – 2010 Apr. – Vol. 428, N 1. – Р. 67–74.
7. Tzakos, A. G. Domain-Selective Ligand-Binding Modes and Atomic Level Pharmacophore Refinement in Angiotensin I Converting Enzyme (ACE) Inhibitors / A. G. Tzakos, I. P. Gerotheranassis // Chembiochem. – 2005 Jun. – Vol. 6, N 6. – Р. 1089–1103.
8. Structure-Based Pharmacophore Design and Virtual Screening for Novel Angiotensin Converting Enzyme 2 Inhibitors / M. Rella [et al.] // J. Chem. Inf. Model. – 2006 Mar-Apr. – Vol. 46, N 2. – Р. 708–716.
9. Progress in the development of SERS-active substrates based

- on metal-coated porous silicon / H. V. Bandarenka [et al.] // Materials (Basel). – 2018 May. – Vol. 11, N 5. – P. 852.
- GusarOnline [Electronic resource]. – Mode of access: <http://www.way2drug.com/gusar/acutoxpredict.html>. – Date of access: 03.02.2021.
 - Андреева, Е. П. Расчет липофильности органических соединений на основе структурного сходства и молекулярных физико-химических дескрипторов / Е. П. Андреева, О. А. Раевский // Хим.-фармацевт. журн. – 2009. – Т. 43, № 5. – С. 28–32.
 - Molinspiration Cheminformatics [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.molinspiration.com/>. – Date of access: 03.02.2021.
 - Socrates, G. Infrared and Raman characteristic group frequencies: tables and charts / G. Socrates. – London, England : John Wiley & Sons Ltd, 2001. – 362 p.
 - Xi, W. Promoting Intra- and Intermolecular Interactions in Surface-Enhanced Raman Scattering / W. Xi, B. K. Shrestha, A. J. Haes // Anal. Chem. – 2018 Jan. – Vol. 90, N 1. – P. 128–143.

Поступила 29.10.2020 г.

Принята в печать 15.02.2021 г.

References

- Mendis S, Puska P, Norrving B, red; Vsemir org zdravookhraneniia. World Atlas of Cardiovascular Disease Prevention and Control. Geneva, Switzerland; 2013. 155 p. (In Russ.)
- On establishing a list of medicines sold without a prescription: postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp Belarus', 10 apr 2019 g, № 27. Nats tsentr pravovoi inform. Resp. Belarus'. Pravo.by [Elektronnyi resurs]: Nats pravovoi Internet-portal Resp Belarus'. Rezhim dostupa: <https://pravo.by/document/?gu id=12551&p0=W21934175&p1=1>. Data dostupa: 03.02.2021. (In Russ.)
- Pharmaceuticals and Environment. Available from: <https://www.janusinfo.se/environment>. [Accessed 03th Fev 2021].
- Glushko AA, Chiryapkin AS, Chiryapkin VS, Murtuzalieva AM, Polkovnikova YuA. Development of a technique for modeling the interaction of biologically active substances with the active center of an angiotensin-converting enzyme. Farmatsiia Farmakologiya. 2017;5(5):487-503. (In Russ.)
- Wang Z, Zhang S, Jin H, Wang W, Huo J, Zhou L, et al. Angiotensin-I-converting enzyme inhibitory peptides: Chemical feature based pharmacophore generation. Eur J Med Chem. 2011 Aug;46(8):3428-33. doi: 10.1016/j.ejmech.2011.05.007
- Watermeyer JM, Kröger WL, O'Neill HG, Sewell BT, Sturrock ED. Characterization of domain-selective inhibitor binding in angiotensin-converting enzyme using a novel derivative of Lisinopril. Biochem J. 2010 Apr;428(1):67-74. doi: 10.1042/BJ20100056.
- Tzakos AG, Gerathanassis IP. Domain-Selective Ligand-Binding Modes and Atomic Level Pharmacophore Refinement in Angiotensin I Converting Enzyme (ACE) Inhibitors. Chembiochem. 2005 Jun;6(6):1089-103. doi: 10.1002/cbic.200400386
- Rella M, Rushworth CA, Guy JL, Turner AJ, Langer T, Jackson RM. Structure-Based Pharmacophore Design and Virtual Screening for Novel Angiotensin Converting Enzyme 2 Inhibitors. J Chem Inf Model. 2006 Mar-Apr;46(2):708-16. doi: 10.1021/ci0503614
- Bandarenka HV, Girel KV, Zavatski SA, Panarin A, Terekhov SN. Progress in the development of SERS-active substrates based on metal-coated porous silicon. Materials (Basel). 2018 May 21;11(5):852. doi: 10.3390/ma11050852
- GusarOnline. Available from: <http://www.way2drug.com/gusar/acutoxpredict.html>. [Accessed 03th Fev 2021].
- Andreeva EP, Raevskiy OA. Calculation of lipophilicity of organic compounds based on structural similarity and molecular physicochemical descriptors. Khim-Farmatsevt Zhurn. 2009;43(5):28-32. (In Russ.)
- Molinspiration Cheminformatics. Available from: <https://www.molinspiration.com/>. [Accessed 03th Fev 2021].
- Socrates G. Infrared and Raman characteristic group frequencies: tables and charts. London; England: John Wiley & Sons Ltd; 2001. 362 p.
- Xi W, Shrestha BK, Haes AJ. Promoting Intra- and Intermolecular Interactions in Surface-Enhanced Raman Scattering. Anal Chem. 2018 Jan;90(1):128-143. doi: 10.1021/acs.analchem.7b04225

Submitted 29.10.2020

Accepted 15.02.2021

Сведения об авторах:

Авсейко М.В. – старший преподаватель кафедры фармацевтической химии, Белорусский государственный медицинский университет;

Яранцева Н.Д. – к.ф.н., доцент, заведующая кафедрой фармацевтической химии, Белорусский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Avseiko M.V. – senior lecturer of the Chair of Pharmaceutical Chemistry, Belarusian State Medical University;

Yarantseva N.D. – Candidate of Pharmaceutical Sciences, associate professor, head of the Chair of Pharmaceutical Chemistry, Belarusian State Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83, Белорусский государственный медицинский университет, кафедра фармацевтической химии. E-mail: YarantsevaND@bsmu.by – Наталья Дмитриевна Яранцева.

Correspondence address: Republic of Belarus, 220116, Minsk, 83 Dzerzhinskogo ave., Belarusian State Medical University, Chair of Pharmaceutical Chemistry. E-mail: YarantsevaND@bsmu.by – Natalia D. Yarantseva.