

Arh.farm 2009;59: 27 – 39

Stručni rad/Professional paper

Inhibitori angiotenzin – konvertujućeg enzima: osnovne farmakološke osobine i metode određivanja

**Jadranka Odović^{*}, Mirjana Aleksić,
Jasna Trbojević-Stanković¹**

Institut za Analitičku hemiju, Farmaceutski fakultet, Vojvode Stepe 450,
11221 Beograd, Srbija,

¹Odeljenje hemodijalize, Klinika za urologiju, KBC "Dr Dragiša
Mišović", Heroja Milana Tepića 1, 11000 Beograd, Srbija

Kratak sadržaj

Inhibitori angiotenzin – konvertujućeg enzima (ACE inhibitori) su lekovi izbora u lečenju hipertenzije, što ih svrstava među najčešće propisivane lekove u praksi. Primenuju se i u lečenju srčane insuficijencije, infarkta miokarda i bubrežne slabosti dijabetesne i nedijabetesne etiologije. Iako pripadaju istoj grupi lekova i pokazuju sličnu kliničku efikasnost, pojedini ACE inhibitori imaju različite farmakološke osobine, a u praksi se koriste različite metode za njihovo određivanje.

Ključne reči: Inhibitori angiotenzin – konvertujućeg enzima (ACE inhibitori), visoko efikasna tečna hromatografija, tankoslojna hromatografija, spektrofotometrija, spektrofluorimetrija

*Autor za korespondenciju: Jadranka Odović, Institut za Analitičku hemiju, Farmaceutski fakultet, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija, jodovic@pharmacy.bg.ac.yu

Uvod

Inhibitori angiotenzin – konvertujućeg enzima (ACE inhibitori) primenjuju se u lečenju povišenog krvnog pritiska, kongestivne srčane slabosti, kao i bubrežne slabosti, naročito kod bolesnika sa *diabetes mellitus*-om i/ili proteinurijom.

Prvi sintetisani ACE inhibitor je kaptopril (1). On je otkriven u otrovu brazilske zmijske *Bothrops jararaca*, koji je uzrokovao drastičnu hipotenziju putem inhibicije konvertaze angiotenzina. Iz zmijskog otrova je izolovan peptid koji je pokazivao osobine inhibitora konvertaze angiotenzina, a iz njega je QSAR (eng. *quantitative structure-activity relationships*) modifikacijom dizajniran kaptopril. ACE inhibitori su uvedeni u praksu osamdesetih godina prošlog veka i danas su lekovi ove grupe najčešće propisivani antihipertenzivi (2).

Hemijska struktura ACE inhibitora

ACE inhibitori su složeni organski molekuli. Na osnovu razlika u hemijskoj strukturi mogu se svrstati u tri grupe: inhibitori ACE sa sulfhidrilnim grupama (kaptopril), inhibitori ACE sa karboksilnom grupom (enalapril, cilazapril, ramipril, lizinopril i drugi) i inhibitori ACE sa fosfornom grupom (fosinopril) (Tabela I) (3).

U farmaceutskim formulacijama inhibitori ACE se nalaze u obliku estara i nakon primene, u *in vivo* uslovima, hidrolizuju pod dejstvom enzima, pri čemu prelaze u svoje aktivne metabolite, dvo-kisele oblike. Izuzetak predstavlja lizinopril koji se nalazi u dvokiselom obliku i kaptopril koji ne hidrolizuje u dvokiselom obliku već formira disulfid (3,4).

Tabela I Hemijska struktura nekih ACE inhibitora (predstavnik grupa različite hemijske strukture)

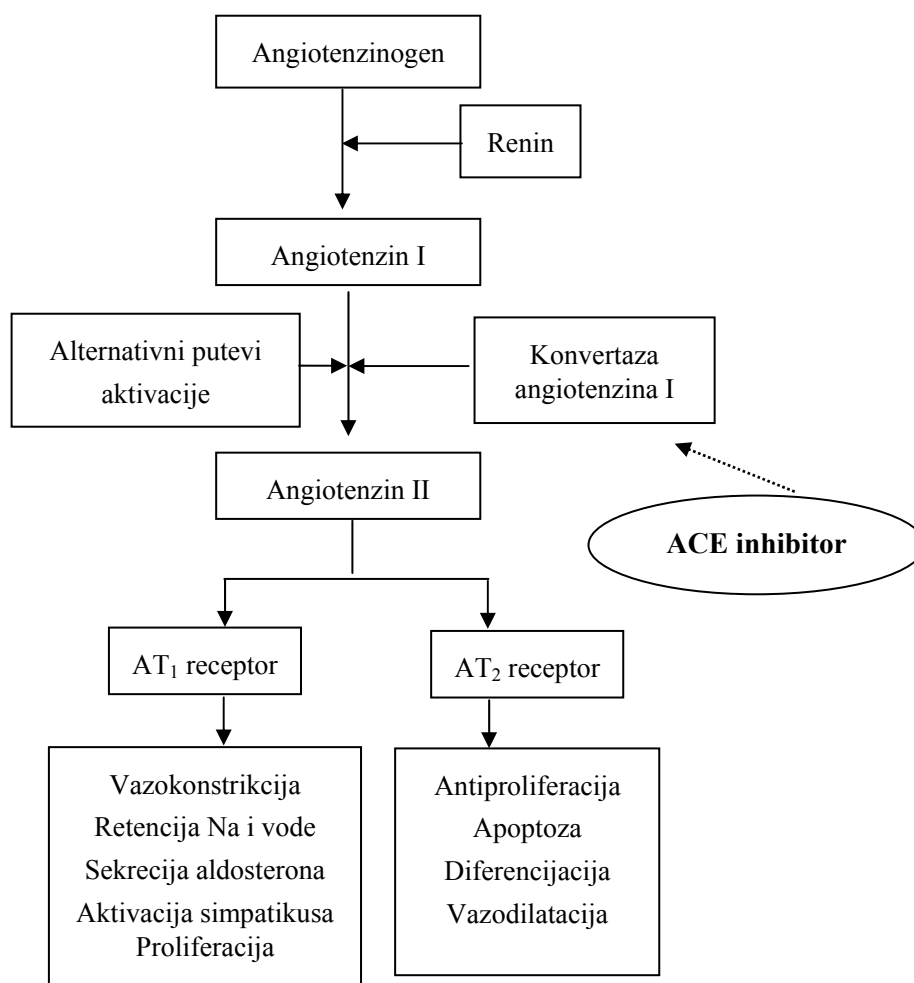
Table I Chemical structure of some ACE inhibitors (examples of main chemical types of ACE-inhibitors)

Struktura	Naziv	Registrovani u Srbiji 2008. god.
	Kaptopril , (1-[(2S)-3-merkapto-2-metil-1-oksi propil]-L-prolin)	Captopril (TG-Farm), Eukaptil (Habit Pharm), Kaptopril Alkaloid (Alkaloid A.D.), Katopil (Galenika), Zorkaptil (Hemofarm koncern)
	Enalapril , (S)-1-[N-[1-(etoksikarbonil)-3-fenil-propil]-L-alanil]-L-prolin	Enahexal (Salutas Pharma GMB), Enalapril (Remedica LTD, Jugoremedija A.D, Srbolek A.D, Zdravlje A.D.), Enalapril Lek (Lek), Enap (Krka), Enatens (Pharmaswiss), Prilenap (Hemofarm)
	Fosinopril , [1[S*(R*)],2α, 4β]-4-cikloheksil-1-[[[2-metil-1-(1-oksi propoksi) propoksi](4-fenilbutil) fosfinil]acetil]-L-prolin	Monopril (Pharmaswiss)

Osnovni mehanizmi dejstva ACE inhibitora

Aktivni metaboliti ACE inhibitora ispoljavaju svoje antihipertenzivno dejstvo modulacijom enzimskog sistema renin-angiotenzin (RAS) (Slika 1). Prvi element ovog sistema je proteolitički enzim renin, koji se sintetiše i oslobađa iz jukstaglomerulskih granuliranih ćelija aferentne arteriole glomerula. U uslovima sniženog krvnog pritiska smanjuje se jačina glomerulske filtracije, a time i sadržaj hlora i natrijuma u distalnim tubulima nefrona. Ćelije *maculae densae* u distalnim tubulima registruju sniženje koncentracije ovih jona, te posredstvom prostaglandina stimulišu sekreciju renina. Dodatni, nezavisni stimuli za oslobađanje renina su aktivnost baroreceptora u arteriolama

glomerula i povećana aktivnost simpatikusa. Oslobođeni renin reaguje sa angiotenzinogenom, α -2 globulinom poreklom iz jetre i drugih organa, stvarajući deka-peptid angiotenzin I. Delovanjem enzima koji konvertuje angiotenzin (angiotenzin - konvertujući enzim – ACE), od angiotenzina I nastaje oktapeptid, angiotenzin II. Ova konverzija se u najvećoj meri odigrava u plućima, gde je koncentracija ACE najveća.



Slika 1. Bioenzimska kaskada rennin-angiotenzin sistema (5)
Figure 1. The renin-angiotensin system (5)

Nastali angiotenzin II preko AT₁ receptora uzrokuje konstrikciju arteriola u organizmu, uključujući i aferentne i eferentne arteriole glomerula, stimuliše sekreciju aldosterona i antidiuretskog hormona, i aktivira simpatikus. Stimulacijom sekrecije aldosterona se upotpunjuje sistem renin-angitenzin-aldosteron (RAAS). Aldosteron utiče na retenciju natrijuma i vode u bubrezima, kao i na povećanu potrebu za unosom soli i tečnosti, čime se povećava volumen cirkulišuće tečnosti u organizmu i krvni pritisak. Sva ova dejstva angiotenzina II teže da uklone hipovolemiju i hipotenziju koje su inicijalno dovele do sekrecije renina i aktivacije RAS. Delovanjem na AT₂ receptore angiotenzin II utiče na proliferaciju ćelija (5). Angiotenzin II opstaje u plazmi svega 1-2 minuta, nakon čega se razlaže dejstvom angiotenzinaze.

ACE inhibitori blokiraju delovanje enzima koji konvertuje angiotenzin I i sprečavaju stvaranje vazokonstriktora angiotenzina II. Istovremeno, oni smanjuju degradaciju vazodilatatora bradikinina, što dodatno doprinosi sniženju krvnog pritiska.

Novije studije pokazuju da pored antihipertenzivnog, ACE inhibitori ispoljavaju i brojna druga dejstva - antiaterosklerotično, antiishemijsko, antiproliferativno, čak i fibrinolitičko, čiji mehanizam još uvek nije dovoljno poznat (6).

Farmakološke osobine ACE inhibitora

Brojni su radovi u kojima su proučavane farmakološke osobine pojedinih ACE inhibitora. Ispitivani su resorpcija, vezivanje za proteine plazme, raspodela leka u tkivima, aktivnost, odnosno sposobnost inhibitornog delovanja, dužina trajanja dejstva i eliminacija.

Podaci o resorpciji ACE inhibitora iz gastrointestinalnog trakta ukazuju na znatne razlike među pojedinim lekovima. Tako se enalapril, kvinapril i cilazapril resorbuju relativno dobro (oko 60 %), dok je resorpcija fosinoprila manja (36 %) a najslabije se resorbuje lizinopril (oko 25 %), mada njegova resorpcija varira od 6 do čak 60 %. (7).

Stepen vezivanja metabolita ACE inhibitora za proteinske nosače u plazmi veoma se razlikuje i varira od lizinoprila, koji se uopšte ne vezuje, do fosinoprilata i kvinaprilata, koji se za proteine plazme vezuju čak do 98 % (7).

ACE inhibitori, odnosno njihovi metaboliti, uglavnom se eliminišu putem urina. Izuzetak predstavlja fosinoprilat koji ima dvostruki (kompenzacioni) put eliminacije jer se izuzev urinom u velikoj meri eliminiše i fecesom. Ovo čini fosinopril posebno pogodnim za primenu kod bolesnika sa insuficijencijom bubrega (7).

Eliminacija ovih lekova putem dijalizata kod pacijenata na hemo i peritoneumskoj dijalizi veoma se razlikuje. Tako se lizinopril dobro eliminiše dijalizom, dok je eliminacija cilazaprilata i fosinoprilata minimalna (7). Ovi podaci su u skladu sa činjenicom da je eliminacija supstanci putem dijalizata složen proces na koji utiču brojni faktori, kao što su: molekulska masa i veličina molekula, vezivanje za proteine plazme, volumen raspodele, rastvorljivost u vodi (hidrofilnost odnosno lipofilnost), klirens plazme (8).

Indikacije za primenu ACE inhibitora

Kod bolesnika sa kongestivnom srčanom insuficijencijom i poremećenom funkcijom leve komore, kao i kod bolesnika koji su imali infarkt miokarda, ACE inhibitori povoljno utiču na srčani rad (9). Oni snižavaju arterijski otpor proticanju krvi i povećavaju venski kapacitet čime smanjuju opterećenje srca, te omogućavaju održavanje minutnog volumena srca bez povećanja frekvence srčanog rada. Kod bolesnika sa insuficijencijom srca ACE inhibitori usporavaju napredovanje bolesti odlaganjem remodelovanja leve komore, a postoje sugestije o povoljnom efektu kombinovanja ovih lekova sa blokatorima angiotenzinskih receptora (10).

Od posebnog značaja jeste primena ACE inhibitora kod pacijenata sa povišenim krvnim pritiskom i bolestima bubrega. ACE inhibitori usporavaju opadanje bubrežne funkcije brojnim mehanizmima (11). Smatra se da aktivacija RAAS i povećan pritisak u kapilarima glomerula doprinose progresiji oštećenja bubrega, a pokazano je i da angiotenzin II stimuliše proliferaciju mezangijumskih ćelija bubrežnog matriksa. ACE inhibitori snižavaju intraglomerulski pritisak snižavanjem arterijskog pritiska i selektivnom dilatacijom eferentne arteriole. Brojne studije pokazale su da ACE inhibitori posebno povoljno deluju na usporavanje progresije slabosti bubrega kod bolesnika sa dijabetesnom nefropatijom, a rana primena ACE inhibitora kod bolesnika sa dijabetesom čak može sprečiti početak bolesti bubrega (12). ACE inhibitori usporavaju napredovanje mikroalbuminurije ka izraženoj proteinuriji i tako sprečavaju razvoj glomeruloskleroze i ožiljavanje tubulointercijuma, te napredovanje bubrežne slabosti, u dijabetesnoj i nedijabetesnoj nefropatiji (12, 13).

Proučavanje lipofilnosti ACE inhibitora

Veza između lipofilnosti lekovitih supstanci i njihove biološke aktivnosti veoma je značajna i danas se intenzivno izučava. Biološka aktivnost neke supstance zavisi od njenih strukturnih, fizičkih i hemijskih osobina. Smatra se da je jedna od najvažnijih osobina molekula koja utiče na biološku aktivnost njegova lipofilnost. Naime, biološka aktivnost nekog jedinjenja uslovljena je

procesima njegove farmakokinetike i farmakodinamike. Ova dva procesa zavise od sposobnosti molekula da intereaguje sa dve različite sredine: nevodenom (ćelijska membrana) i vodenom (unutrašnjost ćelije), odnosno od njegove lipofilnosti. U poslednje vreme publikuje se veliki broj radova koji se bave istraživanjem lipofilnosti biološki aktivnih supstanci kao i vezom lipofilnosti i njihovih farmakoloških osobina.

Zavisnost resorpcije ACE inhibitora, iz tankog i debelog creva, od njihove lipofilnosti ispitivali su Kim i saradnici i dobijeni rezultati su ukazali da sa porastom lipofilnosti ispitivanih supstanci raste i njihova resorpcija (14).

Ranadive i saradnici proučavali su i uporedili lipofilnost sedam ACE inhibitora: kaptoprila, zofenoprilata, enalaprilata, ramiprilata, lizinoprila, fosinoprilata i ceronaprila. Distribucione koeficijente ACE inhibitora u sistemu oktanol-voda autori su odredili u opsegu pH vrednosti 1 do 7. Kao najmanje lipofilni pokazali su se kaptopril, lizinopril i ceronapril dok su najlipofilniji fosinoprilat i zofenoprilat (15).

Isti autori su proučavali uticaj lipofilnosti ACE inhibitora na njihovu resorpciju, vezivanje za proteine plazme, inhibitorski efekat, raspodelu u tkiva, eliminaciju. Utvrdili su da postoji značajna veza između lipofilnosti ispitivanih supstanci i njihovih farmakoloških osobina. Sa porastom lipofilnosti ispitivanih ACE inhibitora raste i njihova resorpcija, stepen vezivanja za proteine plazme, oni pokazuju jači i duži inhibitorski efekat, brža je raspodela u tkiva. Takođe, ovi autori su proučavali povezanost lipofilnosti i eliminacije ACE inhibitora. ACE inhibitori, odnosno njihovi metaboliti eliminišu se uglavnom putem urina. Izuzetak predstavlja fosinoprilat koji ima dvostruki (kompenzacioni) put eliminacije i osim urinom eliminiše se i fecesom, što je rezultat njegove izražene lipofilnosti (15).

Ranade i Somberg proučavali su lipofilnost većeg broja kardiovaskularnih lekova, između ostalih i ACE inhibitora. Autori su odredili njihove koeficijente raspodele u oktanol – voda sistemu rastvaranjem poznatih količina supstanci u vodi. Nakon raspodele supstanci između dve faze njihova količina određena je primenom spektrofotometrijske metode. Kao izrazito lipofilan u ovim proučavanjima pokazao se fosinopril (16).

Odović sa saradnicima sistematski je primenom metoda tankoslojne hromatografije: normalno i reverzno-fazne na tankim slojevima različitih sorbenata ispitivala lipofilnost pet ACE inhibitora (enalapril, kvinapril, lizinopril, cilzapril i fosinopril) i njihovih aktivnih metabolita (4,17,18). Autori su hromatografsko ponašanje i lipofilnost ACE inhibitora i njihovih metabolita proučili: reverzno-faznom hromatografijom na tankom sloju RP-18 silika-gela, uz primenu binarnih sistema rastvarača: voda - metanol, voda - etanol i voda – acetone (17); metodom tankoslojne hromatografije izolovanja, *SOTLC*

metodom, na tankom sloju: silika-gela, celuloze i PANS-a uz primenu rastvora amonijum-sulfata različitih koncentracija kao mobilne faze (18); normalno-faznom hromatografijom na tankom sloju silika gela uz primenu više mono- i dvo-komponentnih rastvarača (4).

U cilju potvrde eksperimentalno utvrđenih razlika lipofilnosti ispitivanih supstanci hromatografski dobijeni parametri lipofilnosti, R_M^0 i C_0 , korelisani su sa kompjuterski izračunatim hidrofobnim parametrima, odnosno $\log P$ vrednostima. Sve primenjene metode tankoslojne hromatografije dale su usaglašene rezultate. Kao najlipofilniji ponašao se fosinopril, odnosno njegov aktivni metabolit fosinoprilat, dok su se cilazapril, lizinopril i enalapril pokazali kao inhibitori male lipofilnosti (4,17,18).

METODE ODREĐIVANJA ACE INHIBITORA

Prema podacima iz dostupne literature, za proučavanje ACE inhibitora su korišćene brojne metode: visoko efikasna tečna hromatografija (eng. *high performance liquid chromatography* - HPLC) (19-21), tankoslojna hromatografija (22), kapilarna elektroforeza (23), spektrofotometrija (24,25), spektrofluorimetrija (24) i druge. ACE inhibitori su najčešće određivani u farmaceutskim formulacijama i biološkom materijalu, vršeno je odvajanje i određivanje nečistoća u njihovim preparatima i praćena je njihova stabilnost.

Visoko efikasna tečna hromatografija je najčešće primenjivana metoda za određivanje ACE inhibitora i njihovih metabolita u farmaceutskim formulacijama (tabletama) i biološkom materijalu (plazmi, urinu, cerebrospinalnoj tečnosti). Primenjivana je za odvajanje i određivanje nečistoća u preparatima ACE inhibitora, praćenje njihove stabilnosti i za razdvajanje *cis* i *trans* konformera (19-21). Abbara i saradnici odredili su kvinapril i njegov aktivni metabolit kvinaprilat u plazmi nakon tečno - čvrste ekstrakcije, HPLC metodom na C18 *Summetry* koloni, uz primenu mobilne faze koja se sastojala od tetrabutil-amonijum-hidrogensulfata i acetonitrila, uz spektrofotometrijsku detekciju na 215 nm (19). Gumueniczek i Hopkala odredile su kvinapril u tabletama primenom HPLC metode, na C18 *Lichrosorb* koloni, uz acetonitril – fosfatni pufer mobilnu fazu i sa spektrofotometrijskom detekcijom 211 nm (20). Bouabdallah i saradnici primenili su HPLC metodu na *Supelco* koloni uz acetonitril, fosfatni pufer mobilnu fazu i sa spektrofotometrijskom detekcijom na 215 nm za razdvajanje *cis* i *trans* konformera lizinoprila (21).

Visoko efikasna tankoslojna hromatografija, kao podvrsta tankoslojne hromatografije, primenjena je za razdvajanje i određivanje ACE inhibitora i njihovih metabolita u svega nekoliko studija. S obzirom na manju osetljivost, ova metoda je pogodnija za određivanje ACE inhibitora u tabletama nego u biološkom materijalu (22). EL-Gindy i saradnici odvojili su i odredili lizinopril

u tabletama u kojima se nalazi u kombinaciji sa hidrohlorotiazidom HPTLC metodom. Razdvajanje je vršeno na pločama silika gela 60 F 254 uz mobilnu fazu hloroform - etilacetat - sirćetna kiselina (10:3:2 v/v/v) a denzitometrijsko merenje je vršeno na 210 nm za lizinopril i 275nm za hidrohlorotiazid (22).

Kapilarna elektroforeza predstavlja mikroseparacionu tehniku koja se u novije vreme brzo razvija i nalazi primenu u analizi i određivanju supstanci prisutnih u farmaceutskim formulacijama i biološkim tečnostima. To je visoko selektivna metoda i sporedne supstance prisutne u uzorku ne ometaju određivanje analiziranih komponenti (23). Prieto i saradnici odredili su cilazapril i cilazaprilat u tabletama i u urinu, nakon tečno – čvrste ekstrakcije, primenom metode kapilarne elektroforeze uz UV detekciju na 214 nm. Razdvajanje komponenata prisutnih u uzorcima izvršeno je na *fused-silica* kapilarama uz primenu boratnog pufera pH vrednosti 9,5. S obzirom na malu osetljivost, metoda kapilarne elektroforeze pogodnija je za određivanja u tabletama nego u biološkom materijalu (23).

Određivanje ACE inhibitora vršeno je primenom klasične (24) i derivativne (25) spektrofotometrijske metode. Kvantitativna analiza ACE inhibitora klasičnom spektrofotometrijom zasniva se na merenju apsorpcije prethodno pripremljenog uzorka na talasnoj dužini maksimalne apsorpcije. Međutim, ACE inhibitori kao i njihovi metaboliti maksimalno apsorbuju svetlost u UV oblasti na talasnoj dužini od oko 220 nm. Svetlost u tom delu spektra apsorbuje i veliki broj organskih supstanci koje mogu da budu prisutne u uzorku i tako ometaju određivanje ACE inhibitora. U cilju prevazilaženja problema, ACE inhibitori su prevedeni u obojene proizvode primenom pogodnih reagenasa. Na ovaj način, talasna dužina maksimalne apsorpcije pomera se iz UV u vidljivu oblast u kojoj organske supstance ne apsorbuju.

Spektrofluorimetrija predstavlja metodu pogodnu za određivanje supstanci koje imaju osobinu da fluoresciraju ili koje sa pogodnim reagensima mogu da ngrade proizvode koji fluoresciraju. Fluorimetrijsko određivanje takvih supstanci zasniva se na merenju intenziteta svetlosti koju emituju nakon pobuđivanja na talasnoj dužini ekscitacije. Inhibitori ACE ne fluoresciraju pa se za njihovo određivanje može primeniti spektrofluorimetrija uz prethodnu derivatizaciju (24).

Metodom spektrofluorimetrije El-Gindy sa saradnicima odredio je lizinopril u tabletama. Primenom o-ftalaldehida u prisustvu 2-merkptoetanolu i boratnog pufera (pH vrednost 9,5) lizinopril je preveden u jedinjenje koje fluorescira (ekscitacija je na 340 nm, emisija na 455 nm) (24).

Zaključak

Inhibitori angiotenzin – konvertujućeg enzima predstavljaju izuzetno veliku grupu lekova koji imaju značajno mesto u lečenju srčane slabosti i povišenog krvnog pritiska.

Dosadašnja ispitivanja ACE inhibitora u najvećoj meri odnosila su se na izučavanje njihovih farmakoloških svojstava, ali i na njihovo određivanje u farmaceutskim formulacijama i biološkom materijalu. Najčešće primenjivane metode za njihovo određivanje su hromatografske metode. U biološkom materijalu gde su koncentracije ACE inhibitora i njihovih metabolita niske, kao najpogodnija se pokazala metoda HPLC, s obzirom na niske granice detekcije, brzinu i efikasnost. U cilju povećanja osetljivosti HPLC metoda se može kombinovati sa masenom spektrometrijom. Za određivanje ACE inhibitora u farmaceutskim formulacijama (gde su prisutni u većim koncentracijama), pored visoko efikasne tečne hromatografije, uspešno se primenjuje i brza, jednostavna i ekonomična metoda visoko efikasne tankoslojne hromatografije.

Literatura

1. Smith CG, Vane J R. The discovery of captopril. *FASEB J* 2003;17:788-9.
2. Giverhaug T, Falck A, Eriksen BO. Effectiveness of antihypertensive treatment in chronic renal failure: to what extent and with which drugs do patients treated by nephrologists achieve the recommended blood pressure? *J Hum Hypertens*. 2004;18:649-54.
3. Piepho RW. Overview of the angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *Am J Health-System Pharm* 2000; 57: 3-7.
4. Odović VJ. Ispitivanje lipofilnosti ACE inhibitora metodama tečne hromatografije. Doktorska disertacija. Beograd: Univerzitet u Beogradu, Hemijski fakultet; 2007.
5. Dinh DA, Frauman AG, Johnston CI, Fabiani ME. Angiotensin receptors: distribution, signalling and function. *Clinical Science* 2001; 100: 481-492.
6. The Task Force on ACE-inhibitors of European Society of Cardiology. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. *European Heart Journal* 2004; 25: 1454-1470.
7. <http://www.pharmgkb.org/do/serve?objId=1101&objCls=DrugProperties> (poslednji pristup: 20.06.2008.)
8. Johnson CA, Simmons WD, *Dialysis of Drugs*, University of Wisconsin, Madison, Wisconsin, 2002.
9. Pitt B, Fonarow GC, Gheorghiade M, Deedwania PC, Duprez DA. Improving Outcomes in Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure: Incorporation of Aldosterone Blockade into Combination Therapy to Optimize Neurohormonal Blockade. *Am J Cardiol* 2006; 97(1 suppl): 26F-33F.
10. Frigerio M, Roubina E. Drugs for Left Ventricular Remodeling in Heart Failure. *Am J Card* 2005; 96, suppl 1: 10-18.
11. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, et al. for the ACE Inhibition in Progressive Renal Disease Study Group: Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta analysis of patient level data. *Ann Intern Med* 2001; 135: 73 -87.
12. Penno G, Chaturvedi N, Talmud PJ et al. Effect of angiotensin-converting enzyme (ACE) gene polymorphism on progression of renal disease and the influence of ACE inhibition in IDDM patients: Findings from the EUCLID randomized controlled trial. *Diabetes* 1998; 47: 1507-1511.
13. Ruster C, Wolf G. Renin-angiotensin-aldosterone system and progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2985-2991.
14. Kim JS, Oberle RL, Krummel DA, Dressman JB, Fleisher D. Absorption of ACE inhibitors from small intestine and colon. *J Pharm Sci* 1994; 83: 1350-1357.
15. Ranadive SA, Chen AX, Serajuddin ATM. Relative lipophilicities and structural-pharmacological considerations of various Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) inhibitors. *Pharm Research* 1992; 11: 1480-1486.

16. Ranade V, Somberg JC. Rapid determination of partition coefficients between n-octanol/water for cardiovascular therapies. *Am J of Therapeutics* 2002; 9: 19-24.
17. Odović J, Stojimirović B, Aleksić M, Milojković-Opsenica D, Tešić Ž. Reversed-phase thin-layer chromatography of some angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors and their active metabolites. *J Serb Chem Soc* 2006; 71: 621-628.
18. Odović J, Stojimirović B, Aleksić M, Milojković-Opsenica D, Tešić Ž. Examination of the hydrophobicity of ACE inhibitors and their active metabolites by salting-out thin-layer chromatography. *J Planar Chromatogr* 2005; 18: 102-107.
19. Abbara Ch, Aymard G, Hinh S, Diquet B. Simultaneous determination of quinapril and its active metabolite quinaprilat in human plasma using high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *J Chromatogr B* 2002; 766: 199-207.
20. Gumieniczek A, Hopkala H. High performance chromatographic assay of quinapril in tablets. *Pharm Acta Helv* 1998; 73: 183-185.
21. Bouabdallah S, Trabelsi H, Bouzouita K, Sabbah S. Reversed-phase chromatography of lisinopril conformers. *J Biochem Biophys Methods* 2002; 54: 391-405.
22. El-Gindy A, Ashour A, Fattah LA, ShabanaMM. Spectrophotometric and HPTLC densitometric determination of lisinopril and hydrochlorothiazide in binary mixtures. *J Pharm Biomed Anal* 2001; 25: 923-931.
23. Prieto JA, Akesolo U, Jimenez RM, Alonso RM, Capillary zone electrophoresis applied to the determination of the angiotensin-converting enzyme inhibitor cilazapril and its active metabolite in pharmaceuticals and urine. *J Chromatogr A* 2001; 916: 279-288.
24. El-Gindy A, Ashour A, Abdel Fattah L, Shabana MM, Spectrophotometric, spectrofluorimetric and LC determination of lisinopril. *J Pharm Biomed Anal* 2001; 25: 913-922.
25. Bonazzi D, Gotti R, Andrisano V, Cavrini V. Analysis of ACE inhibitors in pharmaceutical dosage forms by derivative UV spectroscopy and liquid chromatography (HPLC) *J Pharm Biomed Anal* 1997; 16: 431-438.

Angiotensin - converting enzyme inhibitors: basic pharmacological properties and determination methods

**Jadranka Odović, Mirjana Aleksić,
Jasna Trbojević-Stanković¹**

Institute of Analytical chemistry, Faculty of Pharmacy, Vojvode Stepe
450, 11221 Belgrade, Serbia

¹Department of Hemodialysis, Clinic of Urology, Clinical Center
"Dr Dragiša Mišović", Heroja Milana Tepića 1, 11000 Beograd, Serbia

Summary

Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors) lower blood pressure, reduce morbidity and mortality in patients with heart failure, decrease mortality and the incidence of heart failure in patients with myocardial infarction and preserve kidney function in diabetic and non-diabetic patients. Even though they belong to the same group of drugs and have similar efficacy, ACE inhibitors exhibit different pharmacological characteristics. Furthermore, different methods for their determination are used in practice.

Key words: Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors),
high performance liquid chromatography,
thin-layer chromatography, spectrophotometry, spectrofluorimetry
