

Президиум Самарского науч. центра РАН. - Самара: Самарский науч. центр РАН, 2000-. 2020, Т. 22, № 5 (97). - 2020. - 140 с.

5. Сертификация и стандартизация материалов и изделий = Certification and standardization of materials and products: монография / [В. Т. Прохорова и др.]; под общ. ред. В. Т. Прохорова; Федеральное агентство по образованию, Гос. образовательное учреждение высш. проф. образования "Южно-Российский гос. ун-т экономики и сервиса". - Шахты: ЮРГУЭС, 2009. - 332, [2] с.: ил.; 21 см.;

Сведения об авторах

А.М. Мельников* – студент.

О.А. Мельникова – доктор фармацевтических наук, доцент.

Information about authors

A.M. Melnikov* – student

O.A. Melnikova - Doctor of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor.

* **Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):**

alexMM2001@yandex.ru

УДК 615.015.11

ВИРТУАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗИМИДАЗОЛА С ВЫСОКОЙ ПЕРОРАЛЬНОЙ БИОДОСТУПНОСТЬЮ

Ольга Юрьевна Муха, Лидия Владимировна Горюнова, Глеб Васильевич
Придворов

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ
Волгоград, Россия

Аннотация

Введение. Современные методы виртуального скрининга позволяют более эффективно проводить поиск биологически активных соединений. Наиболее простыми из них являются ряд правил и критериев для определения лекарственного подобия. **Цель исследования** - поиск биологически активных соединений среди производных бензимидазола с максимальной пероральной биодоступностью. **Материал и методы.** Отобрано 23 соединения из класса производных бензимидазола для анализа их биодоступности с помощью веб-сервиса SwissADME. **Результаты.** Установлено, что 12 из 23 соединений соответствуют «правилу пяти» Липинского, правилу Veber, критериям Ghose и Muegge. **Выводы.** Применение правил лекарственного подобия на этапе виртуального скрининга производных бензимидазола позволяет существенно сократить количество молекул для дальнейшего экспериментального исследования.

Ключевые слова: бензимидазолы, *in silico*, лекарственное подобие, ADMET.

VIRTUAL SCREENING BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES WITH THE HIGHEST BIOAVAILABILITY

Olga Y. Mukha, Lidia V. Goryunova, Gleb V. Pridvorov
Volgograd state medical university

Volgograd, Russia

Abstract

Introduction. The use of modern virtual screening techniques has greatly enhanced the efficiency of the search for biologically active compounds. One such approach involves employing a set of rules and criteria to assess drug-likeness. The purpose of the study was to identify benzimidazole derivatives with high oral bioavailability using SwissADME web-tool. **Material and methods.** To achieve this, a set of 23 benzimidazole derivatives were selected for analysis using the SwissADME web service. **Results.** It was found that 12 out of 23 compounds conformed to Lipinski's «rule of five», Veber's rule, Ghose and Muegge criteria. **Conclusions.** *In silico* drug-likeness tests performed during the virtual screening of benzimidazole derivatives can significantly reduce the number of molecules for further experimental research.

Keywords: benzimidazoles, *in silico*, drug-likeness, ADMET.

ВВЕДЕНИЕ

Виртуальный скрининг позволяет оценить большое количество соединений в короткие сроки с минимальными трудозатратами. В исследования *in vitro* и *in vivo* отбираются молекулы с наилучшими прогнозными оценками по ряду тестов лекарственного подобия. Наиболее известным из них является «правило пяти» Липински (Ro5). Этот подход широко применяется для фильтрации потенциально активных соединений, которые могут обладать удовлетворительной кишечной абсорбцией и/или проникать через биологические мембраны. Считается, что плохо абсорбируемые из желудочно-кишечного тракта молекулы обладают двумя или более из следующих характеристик: молекулярная масса более 500 Да, расчетный логарифм коэффициента распределения *n*-октанол/вода (ClogP) более 5 (или MlogP менее 4,15), более 5 донорных групп водородной связи (НВ) (выраженных как сумма групп ОН и NH) и более 10 акцепторных групп НВ (выраженных как сумма атомов О и N) [1].

В настоящее время кроме Ro5 имеются иные правила оценки молекулярных характеристик и критерии лекарственного подобия, которым (в большинстве случаев) должны соответствовать исследуемые соединения: 1) правило Veber: количество вращающихся связей <10; площадь полярной поверхности (ППП) < 140; 2) критерии Ghose: молекулярная масса 160-480; количество атомов 20-70; logP от -0.4 до 5.6; молекулярная рефракция 40-130 3) критерии Muegge: молекулярная масса 200-600; количество колец <7; количество вращающихся связей <15; количество доноров водородной связи <5; количество акцепторов; водородной связи <10; log P от -2 до 5; PPP < 150.

Цель исследования – поиск биологически активных соединений среди производных бензимидазола с максимальной пероральной биодоступностью.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Предварительно был выполнен *in silico* поиск соединений с серотонинергической 5-НТ2А (n=7), 5-НТ3 (n=5), 5-НТ4 (n=2), аденозинергической А1 (n=3) и к-опиоидной (n=6) активностью в виртуальной базе производных бензимидазола с общим количеством веществ 810. Для

проверки на соответствие «правилу пяти» Липинского и Veber, а также критериям Ghose и Muegge был использован веб-сервис SwissADME [2].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как показано в таблице 1 из 23 отобранных соединений только 12 соответствуют рассматриваемым правилам и критериям, однако у 5 и 16 соединений $MlogP > 4.15$.

Таблица 1

Результаты компьютерного анализа производных бензимидазола

Номер соединения	Соответствие“правилу пяти” Липинского	Соответствие правилу Veber	Соответствие критериям Ghose	Соответствие критериям Muegge
1	+	+	+	+
2	-	-	-	-
3	-	-	-	-
4	+	+	+	+
5	+/-	+	+	+
6	+	+	+	+
7	-	-	-	-
8	-	-	-	-
9	-	-	-	-
10	-	-	-	-
11	+	+	+	+
12	-	-	-	-
13	+	+	+	+
14	-	-	-	-
15	+	+	+	+
16	+/-	+	+	+
17	+	+	+	+
18	+	+	+	+
19	+	+	+	+

20	-	-	-	-
21	-	-	-	-
22	-	-	-	-
23	+	+	+	+

ОБСУЖДЕНИЕ

Лекарственное подобие представляет собой качественную эвристическую оценку пероральной биодоступности химических соединений. Концепция лекарственного подобия, как правило, используется для анализа библиотек химических веществ и исключения молекул с неоптимальным фармакокинетическим профилем.

Веб-сервис SwissADME позволяет проводить пять различных тестов лекарственного подобия. Оценка, полученная разными способами, позволяет достигнуть консенсуса или оставить только те способы, которые наилучшим образом подходят для конечных целей исследования с точки зрения контекста интересующего химического пространства [2].

Однако необходимо помнить, что данный подход имеет ограничения и может привести к ошибочному отсеиванию веществ с достаточно высокой биодоступностью. Тесты лекарственного подобия сосредоточены на физико-химических свойствах, влияющих на всасывание из желудочно-кишечного тракта, при этом не принимаются во внимание сложные биологические факторы, определяющие эффективность лекарств. Данные тесты были разработаны в первую очередь для низкомолекулярных соединений и могут быть неприменимы к биологическим препаратам, которые представляют собой макромолекулы, такие как пептиды и антитела. Таким образом, тесты на лекарственное подобие могут быть полезным инструментом при разработке пероральных лекарственных средств, но их не следует использовать в качестве единственного и основного критерия.

ВЫВОДЫ

В результате проведенной работы было отобрано 12 соединений на основе оценок энергий связывания с мишенью и консенсусных прогнозных ADMET-характеристик биодоступности. Применение инструментов анализа молекулярных структур *in silico* позволило существенно сократить количество молекул для дальнейшего экспериментального исследования.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Lipinski's rule of five, famous extensions and famous exceptions / V. Ivanović, M. Rančić, B. Arsić, A. Pavlović // Popular Scientific Article. – 2020. – № 3(1). – С. 171-177.
2. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules / A. Daina, O. Michielin, V. Zoete // Scientific reports. – 2017. – № 7(1). – С. 42717.

Сведения об авторах

О.Ю. Муха* – Студент
Л.В. Горюнова – Студент
Г.В. Придворов – Аспирант

Information about the authors

О.У. Mukha* – Student
L.V. Goryunova – Student
G.V. Pridvorov – Postgraduate student

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
olay.myha14@gmail.com

УДК 648.181

РАЗРАБОТКА СОСТАВА МОЮЩЕГО СРЕДСТВА ДЛЯ ПРОМЫШЛЕННОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

Елена Эдуардовна Нурмамедова, Дарья Александровна Ключева, Андрей
Станиславович Гаврилов

Кафедра фармации и химии

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения РФ

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. В статье рассмотрены основные представители промышленных моющих средств, сконструирован состав моющих средств со свойствами, адекватными лучшим импортным образцам. **Цель исследования** - сконструировать состав моющего средства, отличающийся большей вязкостью, пенообразованием, моющей способностью. **Материал и методы.** В процессе работы проведено исследование способности к образованию пены, оценка моющей способности и вязкости, измерение рН. **Результаты.** Разработаны 2 образца промышленного моющего средства нейтрального и кислого рН на основе промышленных ингредиентов. **Выводы.** Разработанные составы по результатам промышленных испытаний превзошли импортные аналоги.

Ключевые слова: моющее средство, ПАВ, моющая способность.

DEVELOPMENT OF DETERGENT COMPOSITION FOR INDUSTRIAL USE

Elena E. Nurmamedova, Daria A. Klyueva, Andrey S. Gavrillov

Department of Pharmacy and Chemistry

Ural state medical university

Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. The article considers the main representatives of industrial detergents, the composition of detergents with properties adequate to the best imported samples is designed. **The purpose of the study** is to design the composition of a detergent characterized by greater viscosity, foaming, and washing ability. **Material and methods.** In the process of work, a study of the ability to form foam, assessment of