

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

ЛЕКЦИЯ № 3

**ПРИРОДНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ
ВЕЩЕСТВА И ИХ
СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ**

**КЛАССИФИКАЦИЯ ВИТАМИНОВ.
ВИТАМИНЫ АЛИФАТИЧЕСКОГО
И АЛИЦИКЛИЧЕСКОГО РЯДА**



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 3. КЛАССИФИКАЦИЯ ВИТАМИНОВ

ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ ВИТАМИНОВ

ВИТАМИНЫ – природные органические соединения, образующиеся в организме животных и человека, или поступающие в незначительных количествах с пищей, необходимые для нормального обмена веществ и жизнедеятельности. Многие витамины являются предшественниками коферментов, в составе которых принимают участие в различных ферментативных реакциях. Первоисточником витаминов являются растения, некоторые витамины продуцируются микроорганизмами, например, микрофлорой кишечника. Млекопитающие и человек в процессе эволюции утратили способность к биосинтезу многих витаминов, и потребность в них удовлетворяется только за счет употребления пищи. Как недостаток, так и избыток витаминов (соответственно **гипо-** и **гипервитаминоз**) может приводить к тяжелым заболеваниям, поэтому большинство витаминов и их антагонистов (антивитаминов) применяются в качестве лекарственных средств.

История открытия и исследования витаминов началась достаточно давно, но свое бурное развитие получила только начиная с 20-ых годов XX века, когда биохимикам и фармакологам стало понятно, что для нормальной жизнедеятельности и особенно репродукции лабораторным животным кроме строительного материала организма (белки, аминокислоты) и источников энергии (углеводы, жиры) необходимы какие-то другие вещества. Было обнаружено, что использование экспериментальной диеты, состоящей из высокоочищенных белков, жиров, углеводов и минеральных солей приводит к высокой заболеваемости и последующей смертности лабораторных мышей и крыс. Подобные диеты используются и сейчас, в том числе



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 3. КЛАССИФИКАЦИЯ ВИТАМИНОВ

ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ ВИТАМИНОВ



Христиан Эйкман (1858 - 1930 г.г.). Голландский врач, лауреат Нобелевской премии по медицине (1929 г.).



Биография Христиана Эйкмана на сайте Нобелевского комитета (англ.):

<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1929/eijkman/biographical/>



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 3. КЛАССИФИКАЦИЯ ВИТАМИНОВ

ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ ВИТАМИНОВ

Христиан Эйкман оказался седьмым ребенком в семье школьного учителя, тоже Христиана Эйкмана и Иоганны Алиды Эйкман, в девичестве Пул. Семья жила в небольшом городе Нейкерк (сейчас там живет чуть более 40 тысяч человек) в Голландии, вернее - в Нидерландах. Когда Христиану исполнился год, вся семья переехала в Заандам (провинция Северная Голландия). Отец получил там должность учителя начальных классов. У отца же учились все остальные дети Эйкманов. Что интересно, минимум двое детей стали известными учеными, весьма рано уехав из дома и родных Нидерландов. Старший брат Христиана, Иоганн Фредерик (1851–1915 г.г.), стал известным химиком-органиком. Именно он, проработав несколько десятилетий в Японии (что в XIX веке было нетривиально), в 1885 г. первым выделил из бадьяна анисового (*Illicium anisatum*) шикимовую кислоту (по-японски бадьян называется си-ки-ми). Шикимовая кислота дала название целому метаболическому пути - шикиматному, - в котором образуются, например, триптофан, фенилаланин и тирозин. Эйкман в 17 лет получил стипендию на обучение в Военной медицинской школе Амстердамского университета с дальнейшим прохождением медслужбы в армии. Там он стал ассистентом профессора физиологии Т. Плейса (T. Place), у которого успешно защитил докторскую диссертацию «О поляризации нервов». В дальнейшем именно неврология и привела Христиана Эйкмана к своему главному открытию... Молодому человеку 25. На этот юбилей выпадает множество важных событий. Он женится на девушке Алтье Вигери ван Эдема, оканчивает с отличием университет, получает степень доктора медицины, становится офицером и уезжает с женой работать в Нидерландскую Восточную Индию. То есть в Индонезию, на остров Ява. Сначала в Семаранг, а затем в крошечный городок Чилачап, на южном побережье острова.



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 3. КЛАССИФИКАЦИЯ ВИТАМИНОВ

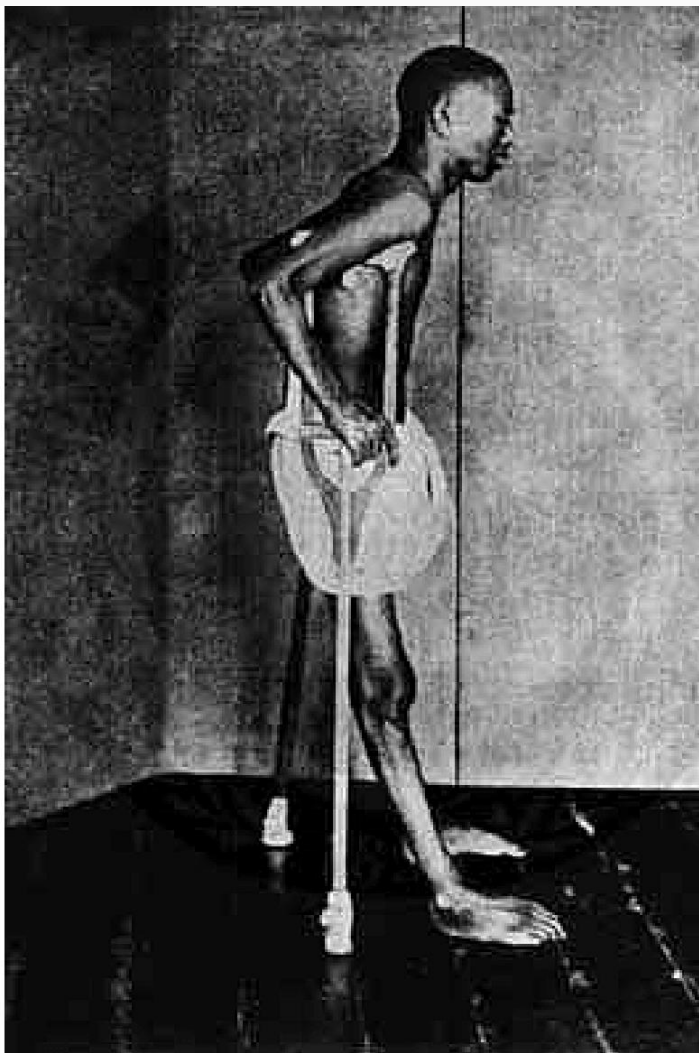
ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ ВИТАМИНОВ

Через два года в семье офицера медслужбы случилась трагедия. На Яве свирепствовала очередная вспышка малярии. Малярию тогда не умели эффективно лечить, и жена Эйкмана умерла, а сам он болел так тяжело, что его пришлось эвакуировать на Большую Землю. Домой, в Нидерланды. После выздоровления Эйкман (излечился дефицитным хинином) отправился на какое-то время в Берлин, поработать у Роберта Коха, первооткрывателя возбудителя туберкулеза. И вот тут Эйкману повезло дважды. Дело в том, что для Нидерландов болезнь бери-бери стала главной проблемой индийских колоний. Доходило до того, что на той же Яве почти любое тюремное заключение становилось пожизненным, хотя и коротким. Тогда это заболевание считалось инфекционным. А главным инфекционистом мира считали Роберта Коха. К нему и послали медицинскую комиссию в лице Корнелиуса Пекелхаринга и Клеменса Винклера. Но сам Кох тогда был самым «снобским» и занятым врачом. А Кох, сказал примерно следующее (по смыслу): народ, мне некогда, а вот тут бегал некий смышленный паренек, да он сам только что с Явы. Как его? Эйкман. Пусть он и лечит бери-бери. Комиссия сказала «берем, не глядя», и в 1886 г. все уехали в Азию. В следующем году Пекелхаринг и Винклер вернулись домой, а Эйкман распрощался с армией и уже штатским остался в чине первого главы только что созданной Яванской медицинской школы - научного учреждения, которое потом станет Университетом Индонезии. Получается, то Христиан Эйкман еще и первый университет в будущей крупной азиатской стране основал. Ну а помимо будущего крупного университета, у Эйкмана были еще две комнатки в военном госпитале в Батавии, в них и располагалась его лаборатория бактериологии и патологии, в которой началась борьба с бери-бери.



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 3. КЛАССИФИКАЦИЯ ВИТАМИНОВ

ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ ВИТАМИНОВ



Болезнь бери-beri, хотя и описана в МКБ-10 как самостоятельное заболевание, по сути представляет собой симптомокомплекс - несколько заболеваний, собранных воедино. А точнее - четыре симптомокомплекса. Само слово «бери-бери» означает на сингальском языке дважды повторенное слово «слабый», то есть «слабый в квадрате». Современная европейская медицина знает это заболевание с 1642 г., когда вышло посмертное издание книги *De medicina Indorum* («Медицина Индии») голландского врача Якобуса Бонтия работавшего и в 39 лет умершего в той же самой Индонезии. Он успел оставить описание загадочной болезни, приводящей к разным неврологическим симптомам. Существует четыре типа бери-бери. Сухая бери-бери обычно являет собой комплекс трех неврологических проблем: энцефалопатию Вернике (поражение преимущественно среднего мозга с нарушением зрения и координации движений, параличами, сумеречностью сознания), корсаковский синдром (невозможность запоминать текущие события – что часто бывает с алкоголиками по той же самой причине, что и при бери-бери) и их комбинацию - синдром Корсакова-Вернике. *Мокрая* бери-бери тоже бывает с неврологическими симптомами, однако



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 3. КЛАССИФИКАЦИЯ ВИТАМИНОВ

ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ ВИТАМИНОВ

Существуют также *детская* бери-бери, несколько отличающаяся по симптомам, а с 2004 г. выделяют еще и *желудочно-кишечную* бери-бери. При Эйкмане бери-бери больше всего выкашивала «режимных людей» - военных или заключенных. Теории заболевания тоже существовали, даже две. Поскольку в «режимных» бери-бери всегда фигурировал рис в питании, его быстро начали подозревать. Но чем заменить рис в Азии? Нечем. Одна теория считала, что в него попадает какой-то яд, другая - что в рисе не хватает жиров и белков. Но как проверить теорию? Экспериментом! Но лабораторных животных (крыс и мышей) У Эйкмана не было. И выбор Эйкмана пал на дешевых и доступных цыплят. Начав кормить цыплят тюремной диетой, Эйкман обнаружил, что цыплята тоже страдают от паралича, очень похожего на тот, от которого умирают заключенные. Вскрытие показало воспаление множества нервов. «Много» по-гречески «поли-», а «-ит» на медицинском означает «воспаление». В итоге имеем болезнь полиневрит. Но, собственно, не болезнь, а состояние. И Эйкман, как ученик Коха, стал искать возбудителя. Даже «находил» пару раз, но потом снова терял. Однажды Эйкман пришел в виварий и увидел чудо. Вместо умирающих от паралича его ждали здоровые цыплята. Подменили? Нет, те же самые. В чём дело? Видимо, в рационе. После беседы с работниками вивария, оказалось, что сначала цыплят в целях экономии кормили рисом из военного госпиталя (там бери-бери тоже выкашивала народ). Потом пришел другой сотрудник, более принципиальный, который возмутился: с какой это стати цыплят без погон поставили на воинское довольствие? И заменил им рис. Стало понятно, что дело в разных видах риса. Отсюда было недалеко до наблюдения, что основу рациона всех больных бери-бери составляли блюда из шлифованного, очищенного риса.



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 3. КЛАССИФИКАЦИЯ ВИТАМИНОВ

ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ ВИТАМИНОВ

А если с риса шелуху не счищать, то заболеваемость бери-бери снижается в 250 (!) раз. Это подтвердил друг и коллега Эйкмана Адольф Вордерман в 1897 г., поставив эксперимент на людях - заключенных. Оказалось, что евшие шлифованный рис заболевали с вероятностью 1:39, а когда их переводили на коричневый рис, заболеваемость падала до 1:10000. В 1890 г. выходит статья Эйкмана «Полиневрит у цыплят», в которой ставится точка в проблеме бери-бери. Кормите всех неочищенным рисом, и будет всем счастье. Однако объяснение этому факту предлагалось банальное: во время шлифовки в рис попадает какой-то токсин, на худой конец - какая-то бактерия. Собственно говоря, история пути к Нобелевской премии Христиана Эйкмана на этом закончилась. Болезнь побеждена, какое-то объяснение предложено, шесть лет спустя Эйкман снова женился, заболел, навсегда отбыл на материк, где в 1899 г. стал профессором здравоохранения и судебной медицины Утрехтского университета, решал местные проблемы водоснабжения и градостроительства, боролся с алкоголизмом и туберкулезом в Нидерландах, преподавал, занимался бактериологией, но ничего серьезного не достиг. Фактически он почти сорок лет ждал признания важнейшего открытия, спасшего миллионы жизней и, чего он и не подозревал, открывшего путь к открытию нового класса важнейших веществ - витаминов. В Индонезии остался ассистент Эйкмана - Герри Грийнс (1865-1944 г.г.), продолживший изучать бери-бери. В 1901 г. он высказал гениальное предположение: люди болеют бери-бери не потому, что в очищенном рисе есть что-то токсичное, а потому, что в нём нет чего-то, необходимого для жизни. Эта мысль была настолько революционной, что большинство авторитетов встречало ее в штыки. До банального, легко проверяемого следствия из предположения додумались лишь в 1910, 1913 г.г. когда американский врач Эдвард Веллер подробно исследовал отвар рисовой



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 3. КЛАССИФИКАЦИЯ ВИТАМИНОВ

ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ ВИТАМИНОВ



После этого в истории витаминов появляется уже не медик, а химик, отец тиамина. Удивительно, но этот человек, создавший концепцию витаминов и выделивший в чистом виде первый из них, свою Нобелевскую премию так и не получил, хотя сам автор этого открытия дожил аж до 1967 г... Казимир Функ, польский химик, номинировался на Нобелевскую премию целых 4 раза (!!!): дважды по химии (1926 и 1946 г.г.) и дважды по медицине (1914 и 1925 г.г.). Не присудили. Но именно он выделил в 1911 г. из рисовой шелухи то самое необходимое вещество (хотя на самом деле сначала он выделил ниацин - никотиновую кислоту, витамин В3 - вещество, недостаток которого вызывает пеллагру), именно он предложил слово «витамины» и предположил, что их существует минимум четыре: антиберибери (сейчас мы знаем это вещество под названием тиамин, или витамин В1), антипеллагра (В3), антицинга (это название сохранилось в «аскорбиновой кислотен»: а-скорбут, то есть а-цинга - витамин С) и антирахит (витамин D). И именно он намного позже, в 1936 году, установил химическую структуру тиамина.



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 3. КЛАССИФИКАЦИЯ ВИТАМИНОВ

ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ ВИТАМИНОВ

Оказалось, что тиамин (он же витамин B1, он же аневрин или антиневритический витамин) в организме сразу же фосфорилируется, превращаясь в тиаминпирофосфат, и становится коферментом пируватдекарбоксилазы и α -кетоглутаратдегидрогеназы - участниц метаболизма углеводов, - а также транскетолазы. При нарушении обмена тиамин в организме нарушается процесс окислительного декарбоксилирования α -кетокислот, частично блокируется метаболизм углеводов. В итоге происходит накопление недоокисленных продуктов обмена пирувата, которые оказывают токсическое действие на головной мозг и обуславливают развитие метаболического ацидоза. Как результат - все симптомы бери-бери. Ну а что же Христиан Эйкман? В 1929 г. он, уже в преклонном возрасте и слабый, словно больной бери-бери, был удостоен Нобелевской премии с формулировкой Нобелевского комитета «За вклад в открытие витаминов», вместе с сэром Фредериком Хопкинсом, который предлагал назвать витамины «добавочным фактором». На церемонию вручения Эйкман приехать не смог, но прислал текст своей нобелевской лекции - сухую статью о болезни бери-бери. Фамилия Функа в лекции не упоминалась...

Ссылка на текст этой лекции (на английском):

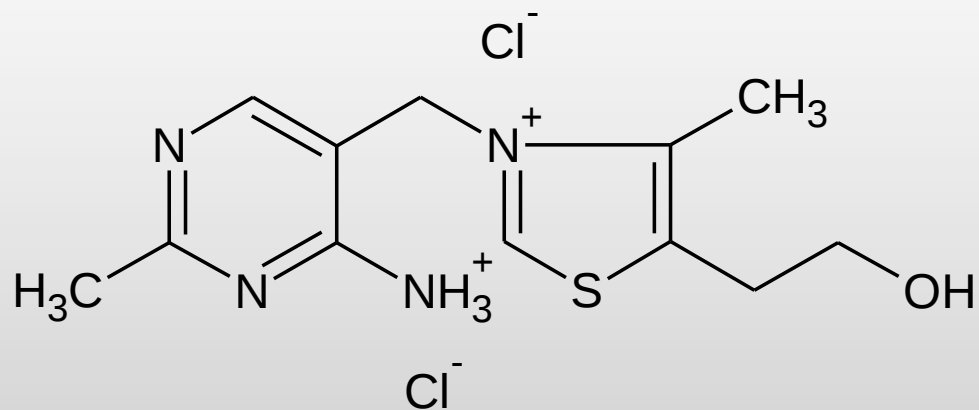
<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1929/eijkman/lecture/>



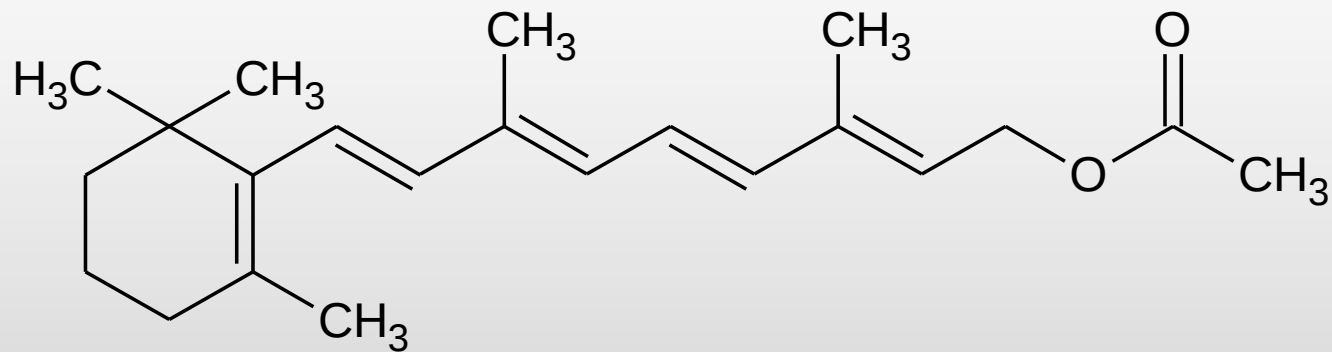
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 3. КЛАССИФИКАЦИЯ ВИТАМИНОВ

КЛАССИФИКАЦИЯ ВИТАМИНОВ

По своим физико-химическим свойствам все витамины подразделяются на **водорастворимые** и **жирорастворимые** (физическая классификация витаминов)



Тиамин хлорид (водорастворимый)



Ретинола ацетат (жирорастворимый)

Первоначально существовала **буквенная** классификация витаминов, по мере их открытия их обозначали буквами латинского алфавита, учитывая их биологическое значение.



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 3. КЛАССИФИКАЦИЯ ВИТАМИНОВ

КЛАССИФИКАЦИЯ ВИТАМИНОВ

После установления химического строения витаминов была основана их **химическая** классификация, согласно которой все витамины подразделяются на группы:

ВИТАМИНЫ АЛИФАТИЧЕСКОГО РЯДА

1. Ненасыщенные алифатические кислоты (витамины группы F).
2. Лактоны ненасыщенных полиоксикарбоновых кислот (аскорбиновая кислота, витамин C).
3. Аминоспирты (холин).
4. Пангамовые кислоты (витамины группы B₁₅).
5. Производные β-аминокислот (пантотеновая кислота, витамин B₅).

ВИТАМИНЫ АЛИЦИКЛИЧЕСКОГО РЯДА

1. Циклогексаноловые витамины (инозит).
2. Цеклогексеновые витамины (ретинолы, витамины группы A).
3. Циклогексанол-этиленгидриндановые витамины (кальциферолы, витамины группы D).



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 3. КЛАССИФИКАЦИЯ ВИТАМИНОВ

КЛАССИФИКАЦИЯ ВИТАМИНОВ

ВИТАМИНЫ АРОМАТИЧЕСКОГО РЯДА

1. Аминозамещенные ароматические кислоты (*пара*-аминобензойная кислота, витамин H₁).
2. Производные нафтохинонов (витамины группы K).

ВИТАМИНЫ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОГО РЯДА

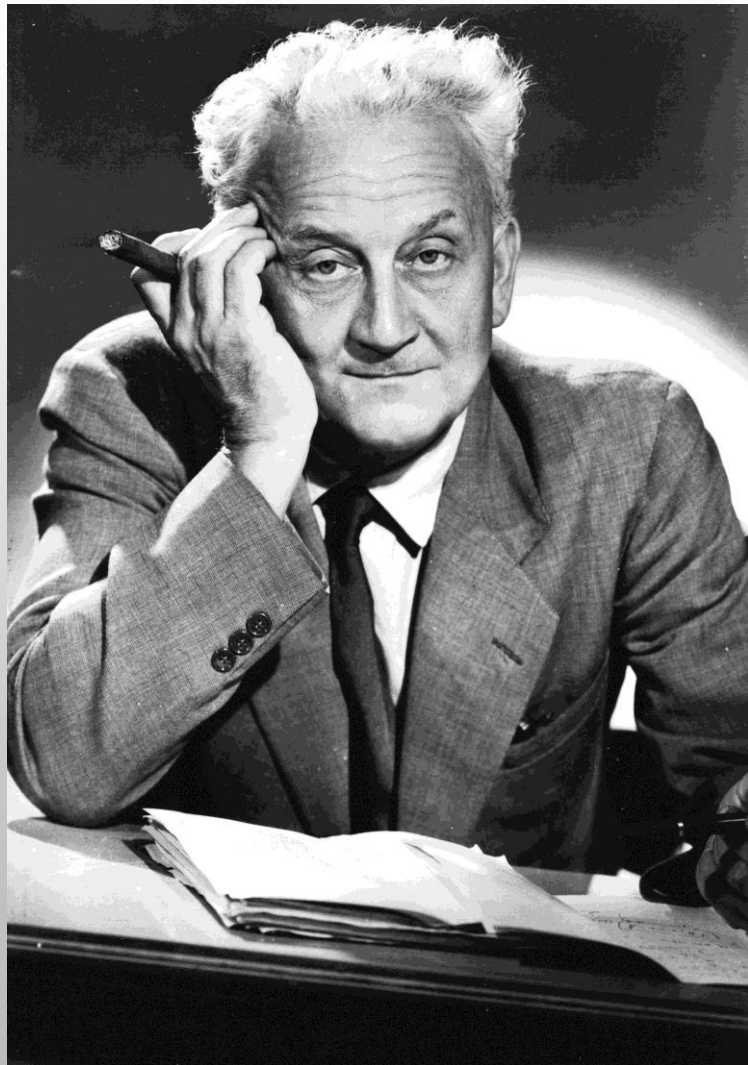
1. Хромановые витамины (токоферолы – витамины группы E).
2. Фенилхромановые витамины (витамин PP).
3. Оксиметилпиридиновые витамины (пиридоксин, витамин B₆).
4. Пиримидино-тиазоловые витамины (тиамин, витамин B₁).
5. Птериновые витамины (витамины группы фолиевой кислоты, витамин B_c или B₉).
6. Изоаллоксазиновые витамины (витамины группы B₂).
7. Кобаламины (витамины группы B₁₂).

Эта классификация пополняется с открытием новых витаминов. В 1979 г. группе японских ученых впервые удалось выделить новое производное **пирролохинолина**, которое в дальнейшем было классифицировано как витамин PQQ (обнаруживается в ферментированных соевых бобах, петрушке, зеленом перце, чае). Недостаток витамина PQQ резко снижает рождаемость экспериментальных животных, вызывает болезни их шерсти.



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 3. КЛАССИФИКАЦИЯ ВИТАМИНОВ

АСКОРБИНОВАЯ КИСЛОТА



Альберт Сент-Дьёрдьи (1893 – 1986 г.г.), американский биохимик венгерского происхождения, впервые сумел выделить витамин С и провел фундаментальные исследования в областях биологического окисления и мышечного сокращения. В 1937 г. Сент-Дьёрдьи был удостоен Нобелевской премии по физиологии или медицине за цикл работ по биологическому окислению, а в 1954 г. - премии Альберта Ласкера за фундаментальные медицинские исследования и вклад в исследование сердечно-сосудистых заболеваний.

Витамин С впервые был выделен в 1918 г. из лимонного сока как противцинготный фактор, после чего был установлен его элементный состав. В чистом кристаллическом виде был получен Сент-Дьёрдьи в 1928 г. из надпочечников, после чего была установлена эмпирическая формула витамина С ($C_6H_8O_6$). Химическое строение витамина С было установлено только в 1933 г. и тогда же был разработан его полный химический синтез.



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 3. КЛАССИФИКАЦИЯ ВИТАМИНОВ

АСКОРБИНОВАЯ КИСЛОТА

Аскорбиновая кислота – γ-лактон 2,3-дегидро-L-гулоновой кислоты.

Молекулярная масса 176,12 Дальтон.

Температура плавления 190-192 °С.

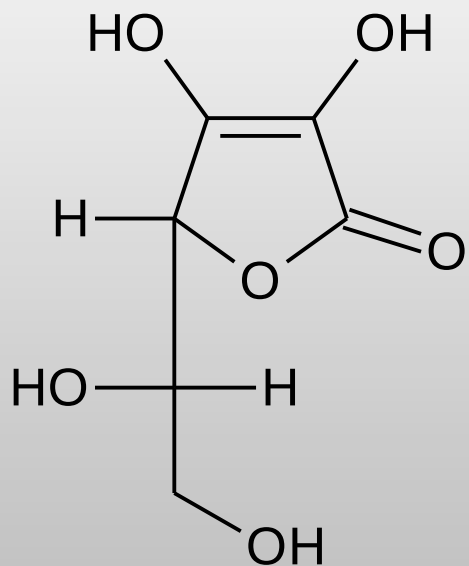
Растворимость: 22,4% (вода), 4,6% (спирт этиловый 95%).

Кислотность: $pK_a = 4,17, 11,57$

Стабильность: устойчива в сухом виде в темноте, в щелочных растворах быстро окисляется, особенно в сильно щелочной среде.

Суточная потребность человека в аскорбиновой кислоте 48 – 108 мг/сутки.

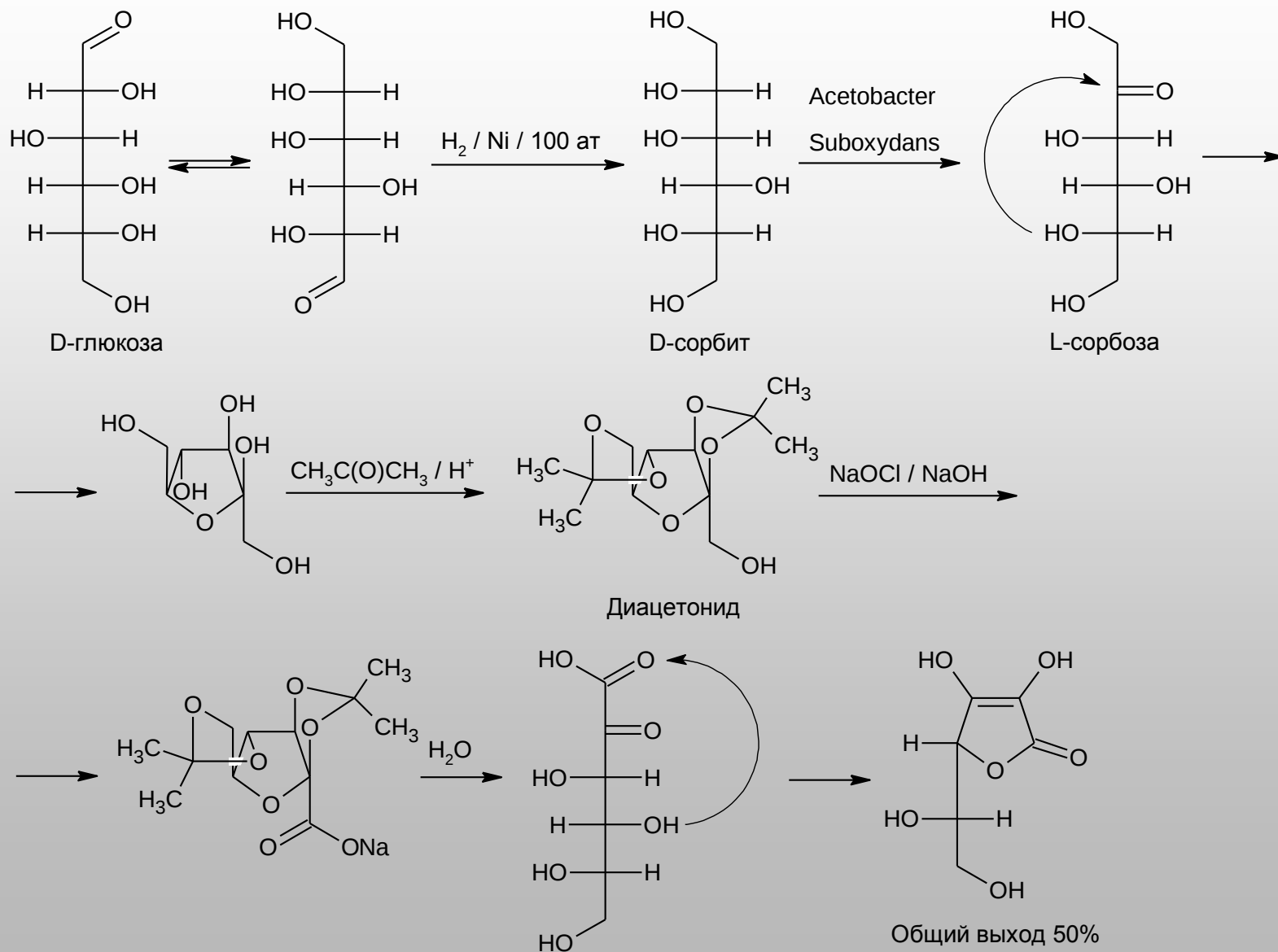
Содержание: 1200 мг / 100 г (шиповник), 200 мг / 100 г (черная смородина), 50 мг / 100 г (белокочанная капуста).





ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 3. КЛАССИФИКАЦИЯ ВИТАМИНОВ

СИНТЕЗ АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ

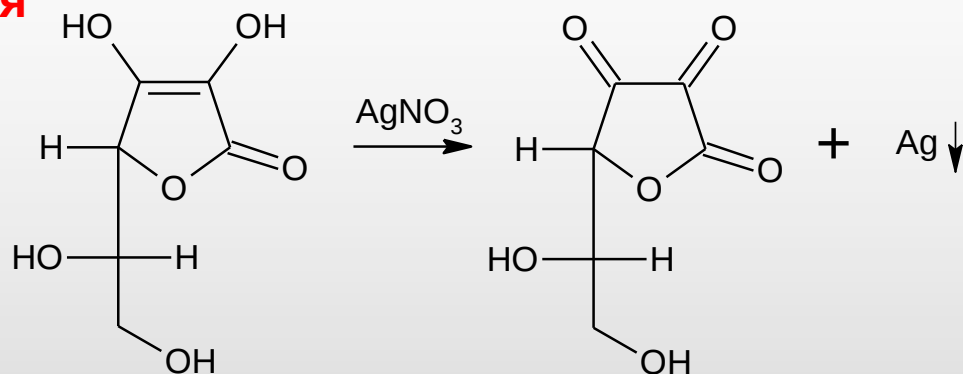




ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 3. КЛАССИФИКАЦИЯ ВИТАМИНОВ

АСКОРБИНОВАЯ КИСЛОТА: РЕАКЦИИ НА ПОДЛИННОСТЬ

Реакции окисления

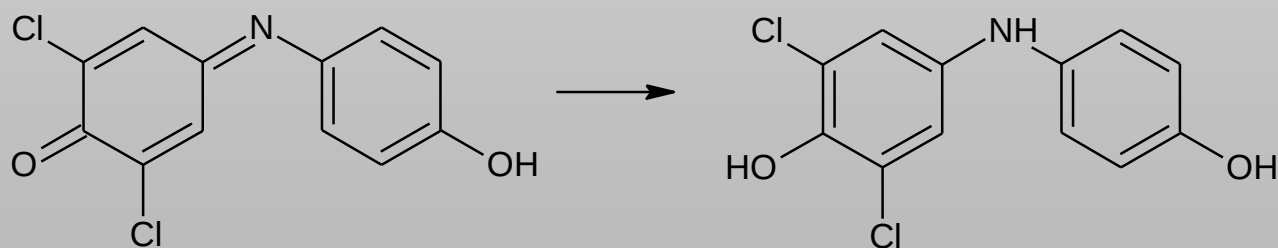


L-дикетогулоновая кислота

$\text{KMnO}_4 \longrightarrow$ обесцвечивание

Реактив Фелинга $\longrightarrow \text{Cu}_2\text{O} \downarrow$ (кирпично-красный)

$\text{I}_2 \longrightarrow$ обесцвечивание (применяется в количественном определении)



2,6-дихлориндофенол (синий)

лейкооснование (бесцветное)

Аскорбиновая кислота – один из самых сильных восстановителей среди природных веществ. Глубокое окисление аскорбиновой кислоты в конечном итоге приводит к щавелевой кислоте:

HOOC-COOH

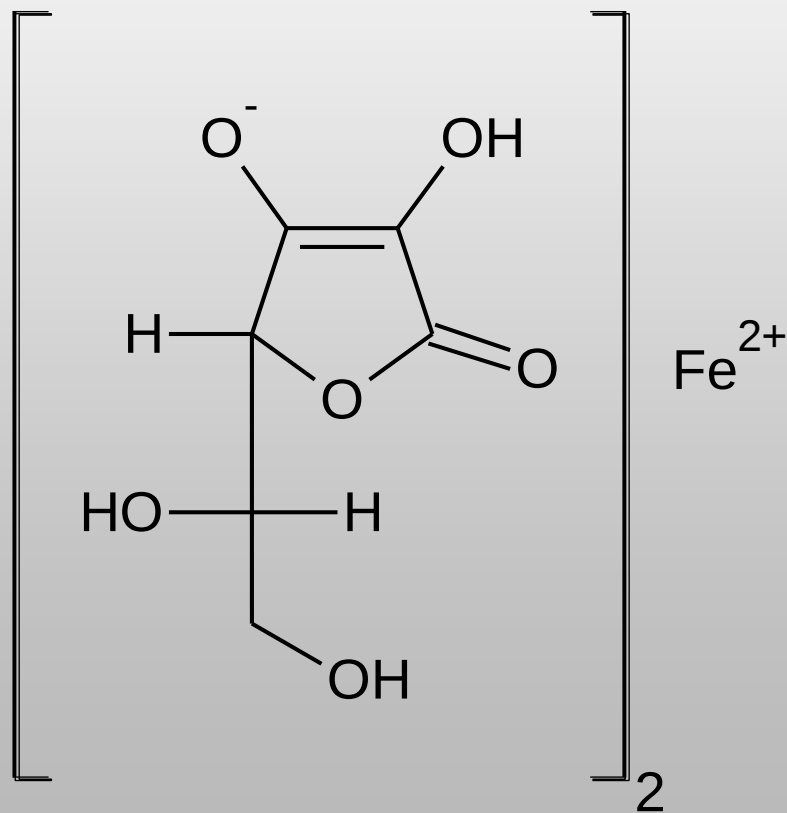


ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 3. КЛАССИФИКАЦИЯ ВИТАМИНОВ

АСКОРБИНОВАЯ КИСЛОТА: РЕАКЦИИ НА ПОДЛИННОСТЬ

Реакции комплексообразования

Аскорбиновая кислота легко образует комплексы со многими поливалентными ионами: Fe^{+2} , Fe^{+3} , Mg^{+2} , Ca^{+2} и другими. Комплекс с Fe^{+2} имеет фиолетовую окраску.



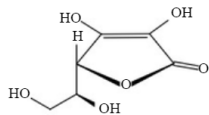


ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 3. КЛАССИФИКАЦИЯ ВИТАМИНОВ

АСКОРБИНОВАЯ КИСЛОТА: ГФ XIV

Аскорбиновая кислота	ФС.2.1.0058.18
Аскорбиновая кислота	
Acidum ascorbicum	Взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0218-07

(5*R*)-5-[(1*S*)-1,2-Дигидроксиэтил]-3,4-дигидроксифуран-2(5*H*)-он



$C_6H_8O_6$

М.м. 176,12

Содержит не менее 99,0 % и не более 100,5 % аскорбиновой кислоты $C_6H_8O_6$ в пересчете на свободное от остаточных органических растворителей вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы; на свету постепенно темнеет.

Растворимость. Легко растворим в воде, практически нерастворим в хлороформе.

Подлинность.

1. *ИК-спектроскопия.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 cm^{-1} по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра аскорбиновой кислоты (Приложение).

2. *Спектрофотометрия.* Ультрафиолетовый спектр 0,001 % раствора субстанции в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты в области длин волн от 230 до 300 нм должен иметь максимум поглощения при длине волны 243 нм с удельным показателем поглощения от 545 до 585.

3. *Качественная реакция.* 50 мг субстанции растворяют в 2 мл воды и прибавляют 0,2 мл азотной кислоты разведённой 12,5 % и 0,5 мл раствора серебра нитрата 1,7 %; должен появиться темный осадок.

4. *Качественная реакция.* К 2 мл 0,1 М раствора йода прибавляют 1 мл 5 % раствора субстанции; реактив должен обесцветиться.

Прозрачность раствора. Раствор 1 г субстанции в 20 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность раствора. Окраска раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», должна выдерживать сравнение с эталоном ВУ₇ (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

Удельное вращение. От +20,5 до +21,5 (10 % раствор субстанции в воде; определяют тотчас после приготовления испытуемого раствора, ОФС «Поляриметрия»).

рН. От 2,1 до 2,6 (5 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Кислота щавелевая. Не более 0,2 %.

Испытуемый раствор. 0,25 г субстанции растворяют в 5 мл воды, нейтрализуют по лакмусовой бумаге 10 % раствором натрия гидроксида, прибавляют 1 мл 12 % раствора уксусной кислоты и 0,5 мл 7,35 % раствора кальция хлорида и перемешивают.

Раствор сравнения. 70 мг щавелевой кислоты растворяют в 500 мл воды. К 5 мл полученного раствора прибавляют 1 мл раствора уксусной кислоты разведённой 12 %, 0,5 мл 7,35 % раствора кальция хлорида и перемешивают. Раствор готовят одновременно с испытуемым раствором.

Через 1 ч опалесценция испытуемого раствора не должна превышать опалесценцию раствора сравнения.

Медь. Не более 0,0005%. Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектрометрии.

Исходный стандартный раствор. Около 0,393 г (точная навеска) меди сульфата (эквивалент около 0,1 г меди) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Стандартные растворы. Непосредственно перед испытанием 1 мл исходного стандартного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. 2 мл, 4 мл и 6 мл полученного раствора помещают в мерные колбы вместимостью 100 мл, доводят объемы растворов 0,1 М раствором азотной кислоты до метки и перемешивают. Используют свежеприготовленные растворы.

Испытуемый раствор. Около 2,0 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 0,1 М растворе азотной кислоты, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

Устанавливают нулевую точку на приборе, используя 0,1 М раствор азотной кислоты. Измеряют поглощение испытуемого раствора и раствора сравнения, при длине волны 324,8 нм, используя в качестве источника излучения лампу с полым медным катодом и воздушно-ацетиленовое пламя.

Строят калибровочный график зависимости величины поглощения от концентрации меди (мкг/мл). Определяют параметры линейной регрессии.

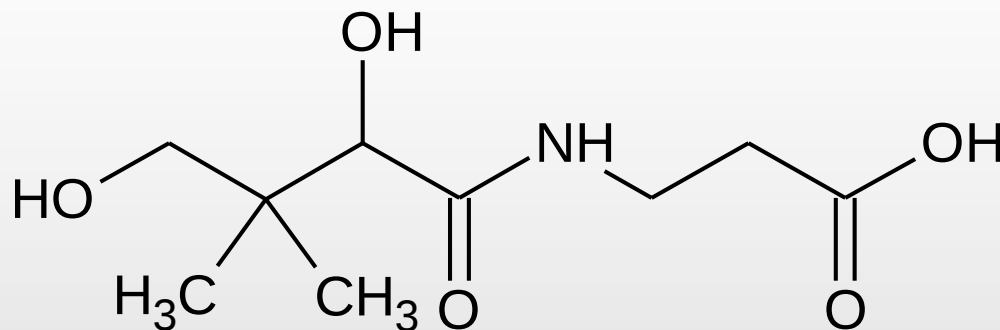
В тех же условиях измеряют поглощение испытуемого раствора.

С помощью уравнения линейной регрессии находят концентрацию меди в испытуемом растворе.



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 3. КЛАССИФИКАЦИЯ ВИТАМИНОВ

ПАНТОТЕНОВАЯ КИСЛОТА (ВИТАМИН В₅)

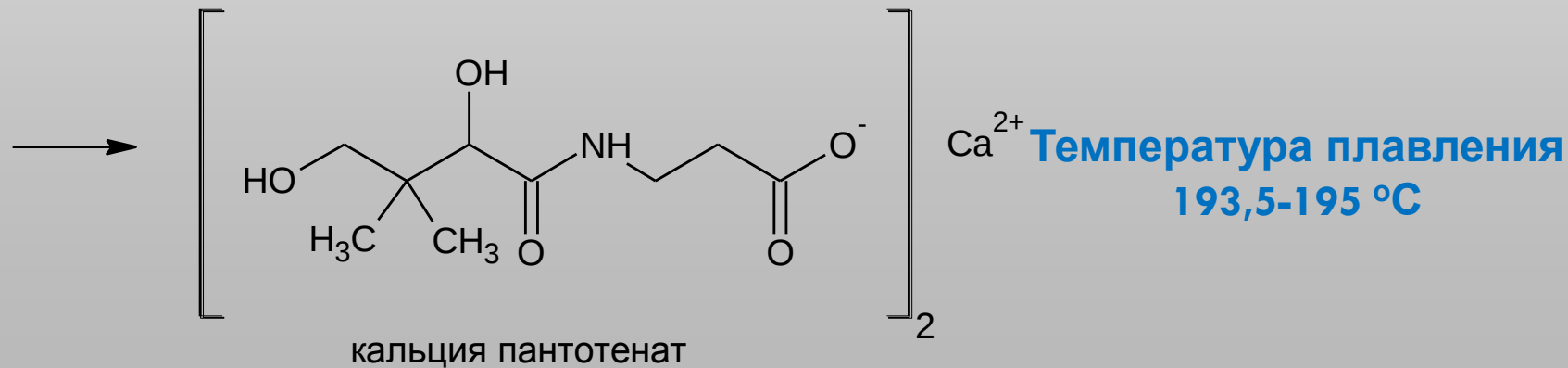
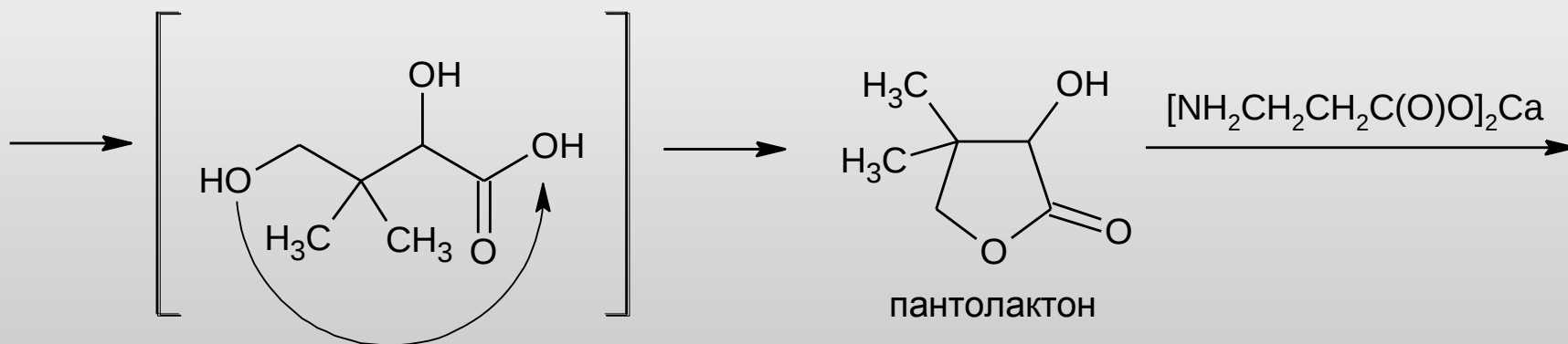
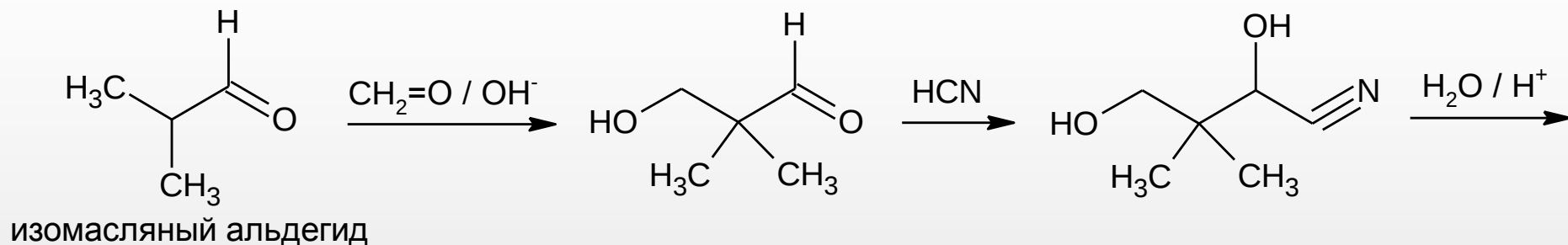


Состоит из 3,3-диметил-2,4-диоксимасляной кислоты и β-аланина, соединенных амидной связью. В клетках животных и растений пантотеновая кислота входит в состав кофермента А (КоА), принимающего участие в важнейших реакциях обмена веществ, основная функция - перенос остатков карбоновых кислот в биохимических процессах. Важнейшим свойством пантотеновой кислоты является её способность стимулировать производство гормонов надпочечников - глюкокортикоидов, что делает его мощным средством для лечения таких заболеваний как артрит, колит, аллергия и болезни сердца. Витамин играет важную роль в формировании антител, способствует усвоению других витаминов, а также принимает участие в синтезе нейромедиаторов. Пантотеновая кислота участвует в метаболизме жирных кислот. Она нормализует липидный обмен и активирует окислительно-восстановительные процессы в организме. Содержится в очень многих продуктах животного и растительного происхождения (дрожжи, икра рыб, яичный желток, зелёные части растений, молоко, морковь, капуста). Пантотеновая кислота синтезируется также кишечной флорой.



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 3. КЛАССИФИКАЦИЯ ВИТАМИНОВ

СИНТЕЗ ПАНТОТЕНОВОЙ КИСЛОТЫ



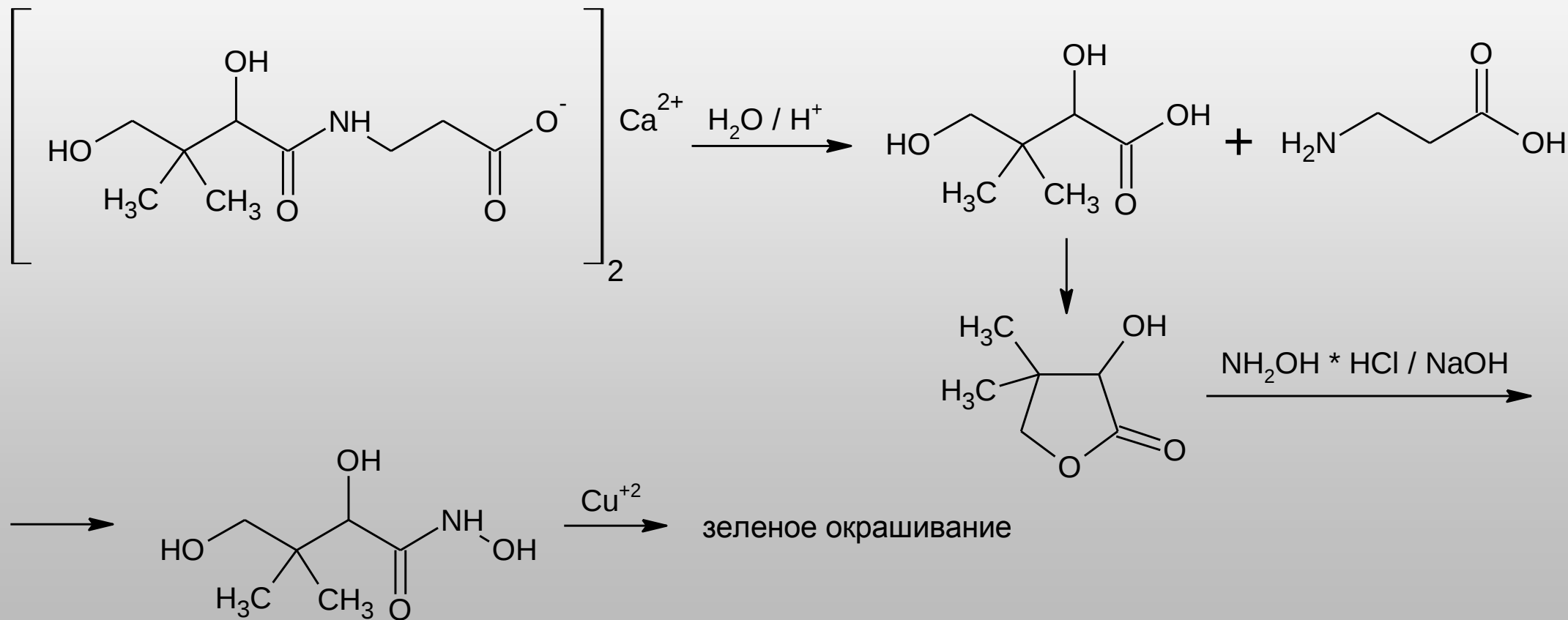


ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 3. КЛАССИФИКАЦИЯ ВИТАМИНОВ

КАЛЬЦИЯ ПАНТОТЕНАТ: РЕАКЦИИ НА ПОДЛИННОСТЬ

Обнаружение кальция в реакции с оксалатом аммония

Гидроксамовая реакция

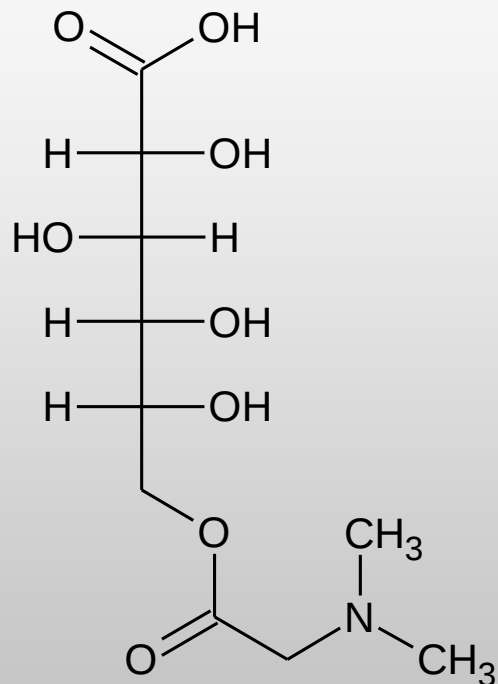


Количественное определение – комплексометрия по связанному кальцию



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 3. КЛАССИФИКАЦИЯ ВИТАМИНОВ

ПАНГАМОВАЯ КИСЛОТА (ВИТАМИН В₁₅)



Открыта в 1951 г. Состоит из D-глюконовой кислоты и N,N-диметилглицина, связанных сложноэфирной связью. Обнаруживается в рисовых отрубях, дрожжах, печени и бобах. Улучшает липидный обмен, уменьшает явления гипоксии. Способствует лучшей переносимости сульфаниламидов. Биологическая роль пангамовой кислоты – донорство метильных групп.

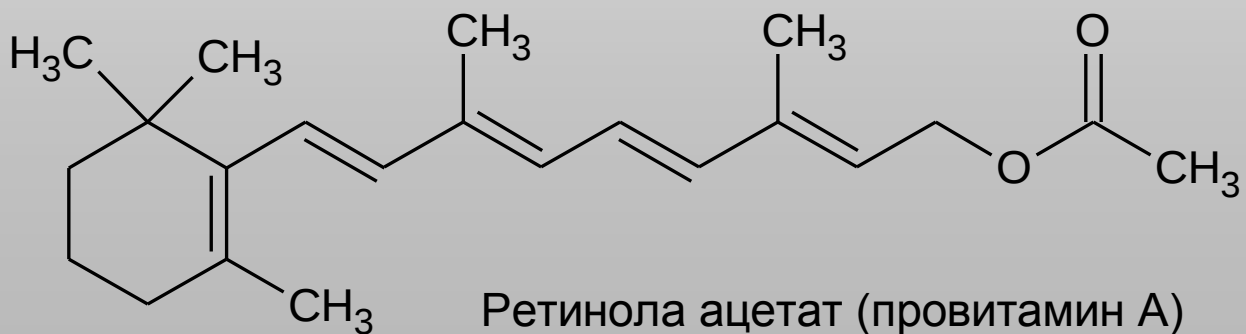
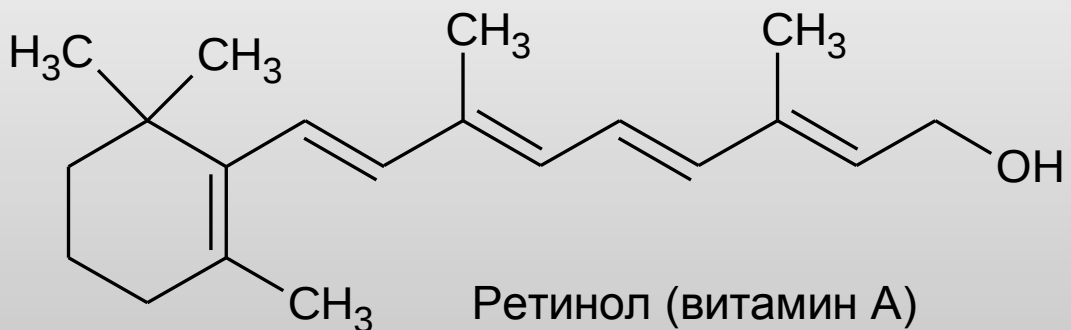
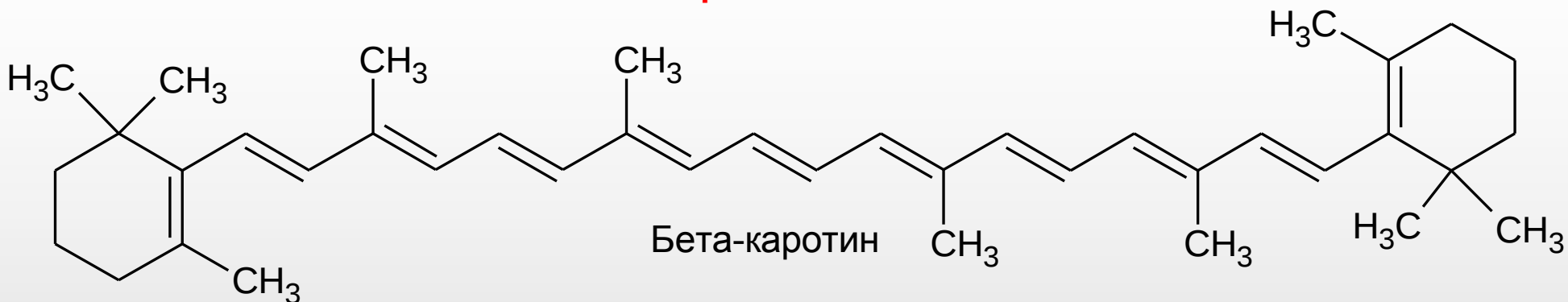
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ИСТИННЫМ ВИТАМИНОМ !!!

Дефицит пангамовой кислоты в организме не ассоциирован с каким-либо заболеванием, не доказана строгая необходимость присутствия пангамовой кислоты в диете.



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 3. КЛАССИФИКАЦИЯ ВИТАМИНОВ

ЦИКЛОГЕКСЕНОВЫЕ ВИТАМИНЫ



Ретинол – истинный жирорастворимый витамин, антиоксидант. В чистом виде нестабилен, встречается как в растительных продуктах, так и в животных источниках. Производится и используется в виде ретинола ацетата и ретинола пальмитата. В организме, главным образом в кишечнике, синтезируется из бета-каротина. Необходим для зрения и роста костей, здоровья кожи и волос, нормальной работы иммунной системы. Открыт в 1913 г. Первый из открытых витаминов, в связи с чем получил буквенное обозначение «А» в соответствии с алфавитной номенклатурой.

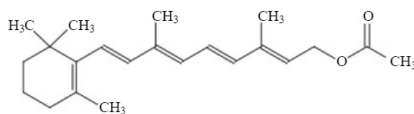


ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 3. КЛАССИФИКАЦИЯ ВИТАМИНОВ

РЕТИНОЛА АЦЕТАТ: ГФ XIV

Ретинола ацетат	ФС.2.1.0172.18
Ретинол	
Retinoli acetat	Взамен ФС 42-3029-94

[(2E,4E,6E,8E)-3,7-Диметил-9-(2,6,6-триметилциклогекс-1-ен-1-ил)нона-2,4,6,8-тетраен-1-ил]ацетат



$C_{22}H_{32}O_2$

М.м. 328,49

Содержит не менее 95,0 % и не более 110,0 % ретинола ацетата от заявленной активности. Активность не менее 0,5 млн МЕ/г.

Для выражения активности ретинола ацетата используют Международные Единицы (МЕ). 1 МЕ ретинола ацетата соответствует активности 0,3 мкг незатерифицированного ретинола. 1 МЕ ретинола соответствует активности 0,344 мкг ретинола ацетата. Активность 1 мг 100 % ретинола ацетата составляет 2907 МЕ.

Описание. Бледно-жёлтые кристаллы.

*После однократного плавления склонен давать переохлаждённый расплав. Очень чувствителен к действию воздуха, окислителей, кислот, света и тепла.

Растворимость. Легко растворим в петролейном эфире, растворим в спирте 96%, практически нерастворим в воде.

Подлинность

1. *Спектрофотометрия.* Спектр поглощения раствора субстанции, приготовленного в испытании «Родственные примеси», должен иметь максимум поглощения при длине волны 326 ± 1 нм.

2. *Тонкослойная хроматография.*

Пластика. ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

Подвижная фаза (ПФ). Эфир—циклогексан 20:80.

Растворитель. 0,1 г бутилгидрокситолуола растворяют в циклогексане и доводят объём циклогексаном до 100,0 мл.

Испытуемый раствор. 3300 МЕ субстанции в 1,0 мл растворителя.

Раствор сравнения. Раствор стандартного образца, содержащий по 3300 МЕ ретинола ацетата и ретинола пальмитата в 1,0 мл растворителя.

На линию старта пластинки наносят по 3 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения. Пластику с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт подвижной фазы пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и опрыскивают 4% раствором фосфорномолибденовой кислоты.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора сравнения должны наблюдаться две чётко разделённые зоны адсорбции сине-зелёного цвета. Порядок расположения снизу вверх: ретинола ацетат, ретинола пальмитат.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, интенсивности поглощения и величине должна соответствовать зоне адсорбции ретинола ацетата на хроматограмме раствора сравнения.

Родственные примеси. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Около 100 мг (точная навеска) субстанции растворяют в 5,0 мл пентана и разбавляют 2-пропанолом так, чтобы получить концентрацию от 10 до 15 МЕ/мл. Измеряют оптические плотности полученного раствора при 300 нм, 326 нм, 350 нм и 370 нм.

Рассчитывают отношения A_{300}/A_{326} , A_{350}/A_{326} , A_{370}/A_{326} .

Допустимые пределы:

– A_{300}/A_{326} не более 0,60;

– A_{350}/A_{326} не более 0,54;

– A_{370}/A_{326} не более 0,14.

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Активность. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Готовят раствор, как описано в «Родственные примеси». Измеряют оптическую плотность при 326 нм.

Активность ретинола ацетата $C_{22}H_{32}O_2$ в МЕ/г вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_{326} \cdot V \cdot 1900}{100 \cdot a}$$

где A_{326} – оптическая плотность при 326 нм;

a – навеска субстанции, г;

V – объём раствора, мл.

Хранение. В плотно закрытой упаковке, заполненной инертным газом, в защищённом от света месте при температуре не выше 15 °С.

*Приводится для информации.



Возникшие вопросы по материалам лекции просьба направлять на почту:

prof_ozeroov@yahoo.com

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!