

МФБГОУ ВО

«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

СПЕЦИАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

СОЛОДУНОВА Г.Н.

ПТЕРИНОВЫЕ ВИТАМИНЫ ВИТАМИНЫ ГРУППЫ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ КИСЛОТА ФОЛИЕВАЯ

IV курс VII семестр
Занятие 16

Волгоград, 2023

ДИСЦИПЛИНА
СПЕЦИАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ
VII семестр
Занятие 16

ПТЕРИНОВЫЕ ВИТАМИНЫ
ВИТАМИНЫ ГРУППЫ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ
КИСЛОТА ФОЛИЕВАЯ

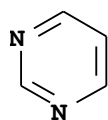
ВОПРОСЫ К ЗАНЯТИЮ

1. Птериновые витамины. Строение. Структурные особенности.
2. Кислота фолиевая (В_с). Получение и полный фармацевтический анализ.
3. Антагонист кислоты фолиевой – метотрексат.

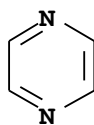
Одним из витаминов комплекса В является кислота фолиевая (витамин В_с). Она широко распространена в растительном мире, содержится во всех свежих овощах, особенно зеленых листья шпината, салата, в бобах, злаках. Некоторое количество фолиевой кислоты отлагается в печени, почках животных. Название "кислота фолиевая" произошло от латинского слова "folium" - лист и отображает основную локализацию этого витамина.

В организме человека кислота фолиевая образуется микрофлорой кишечника. Она необходима для жизнедеятельности животных, человека и некоторых микроорганизмов.

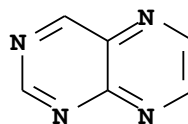
Кислота фолиевая была выделена в 1941 г. из зеленых листьев растений, в связи с чем и получила свое название. Химическая структура кислоты фолиевой установлена в 1946 г. Основой ее является гетероциклическая система - птеридин, состоящая из двух конденсированных гетероциклов - пиримидина и пиразина:



Пиримидин

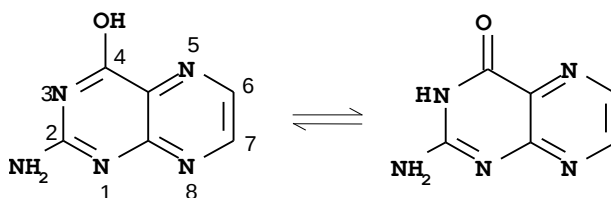


Пиразин



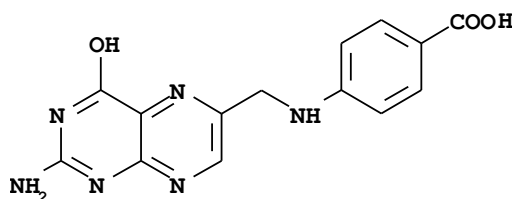
Птеридин

Производное птеридина 2-амино-4-оксиптеридин известно под названием птерина:



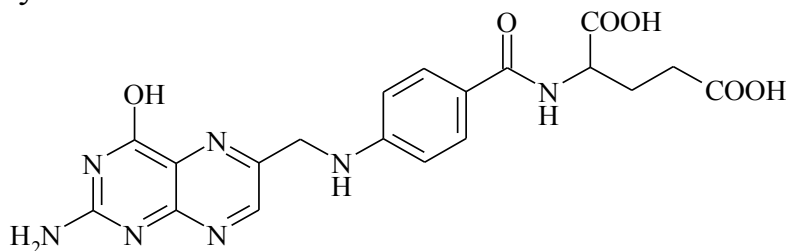
Птерин

Птерин является частью молекулы кислоты фолиевой, поэтому эта группа витаминов названа птериновой. Помимо птерина, в состав молекулы кислоты фолиевой входят *p*-амино-бензойная кислота и один или несколько остатков глутаминовой кислоты. Птерин, связанный метильной группой с *p*-аминобензойной кислотой, образует птероиновую кислоту:



Птероиновая кислота

Фолиевая (птероилглутаминовой) кислота, содержащая один остаток глутаминовой кислоты, впервые была выделена из листьев шпината. Ее рациональное название N-{4'-[(2-амино-4-окси-6-птеридил)метил]амино} бензоил-L(+)-глутаминовая кислота:



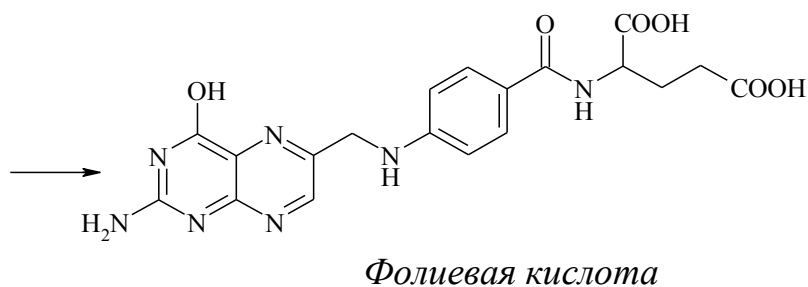
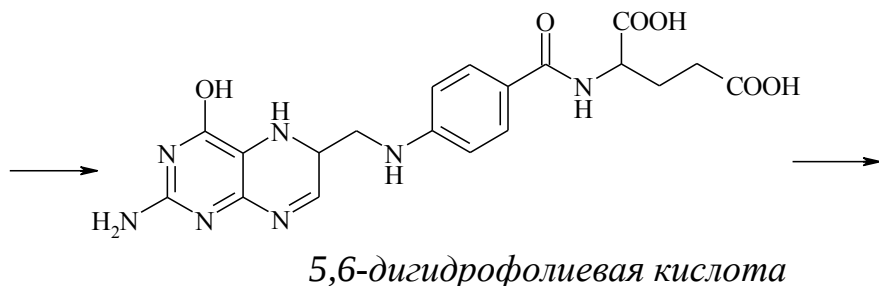
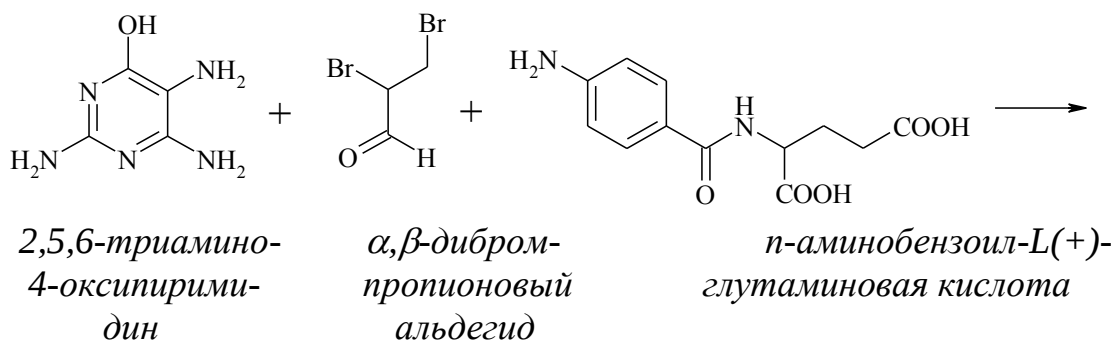
Фолиевая кислота

Другие вещества, обладающие аналогичной активностью, представляют собой полипептиды кислоты фолиевой, содержащими различное число (от трех до семи) остатков глутаминовой кислоты.

Получение

В организме человека кислота фолиевая образуется микрофлорой кишечника. Она необходима для жизнедеятельности животных, человека и некоторых микроорганизмов.

Получают кислоту фолиевую путем конденсации эквимолекулярных количеств 2,4,5-триамино-4-оксипиримидина, α,β -дибромпропионового альдегида и *p*-аминобензоил-L(+)-глутаминовой кислоты:



Кислота фолиевая представляет собой кристаллическое вещество желтого или желто-оранжевого цвета. Препарат растворим в разведенных минеральных кислотах (лучше при нагревании) и легко растворим в растворах едких щелочей. В молекуле кислоты фолиевой имеется аминогруппа в пиримидиновом цикле, которая обуславливает ее слабые основные свойства. По этой причине соли кислота фолиевая не образует.

Подлинность

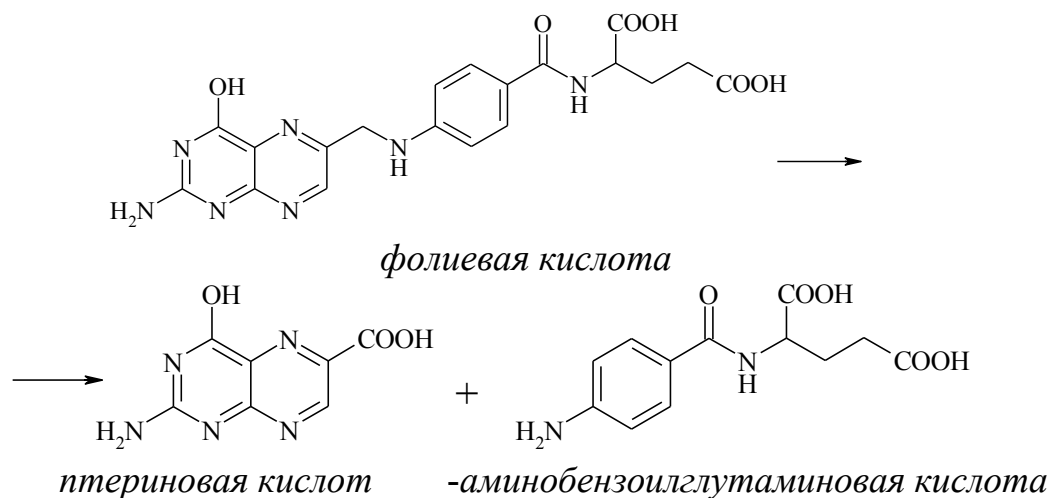
1. Ультрафиолетовая спектрофотометрия

Метод может быть использован для качественной и количественной оценки препарата. ГФ рекомендует устанавливать подлинность кислоты фолиевой по наличию трех характерных максимумов в УФ-спектре поглощения раствора кислоты фолиевой в 0.1 М растворе едкого натра (256, 283, 365 нм).

2. Окисление.

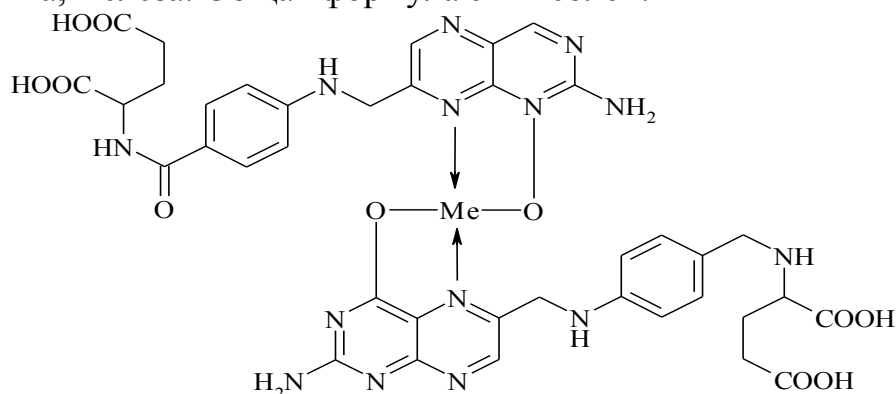
Кислота фолиевая легко окисляется под действием перманганата калия. Избыток реактива удаляют действием раствора перекиси водорода, смесь фильтруют и наблюдают характерную голубую флюоресценцию фильтра в

ультрафиолетовых лучах. Испытание основано на разрушении молекулы кислоты фолиевой и образовании *n*-аминобензоилглутаминовой и птериновой кислот:



3. Комплексообразование.

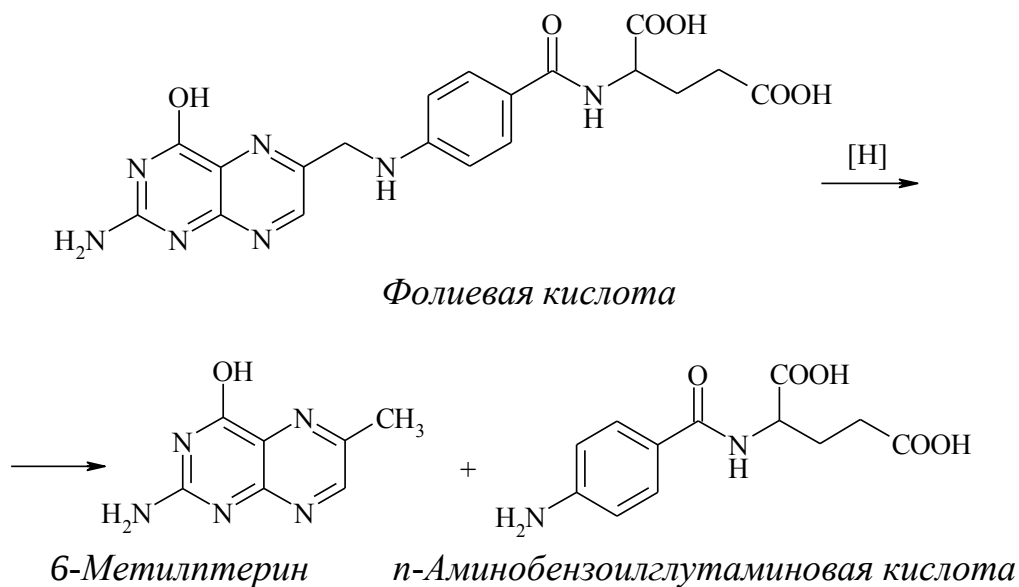
Наличие в птериновой части молекулы кислоты фолиевой гидроксильных групп и третичных атомов азота позволяет получать нерастворимые в воде окрашенные внутрикомплексные соли с катионами меди, кобальта, железа. Общая формула этих солей:



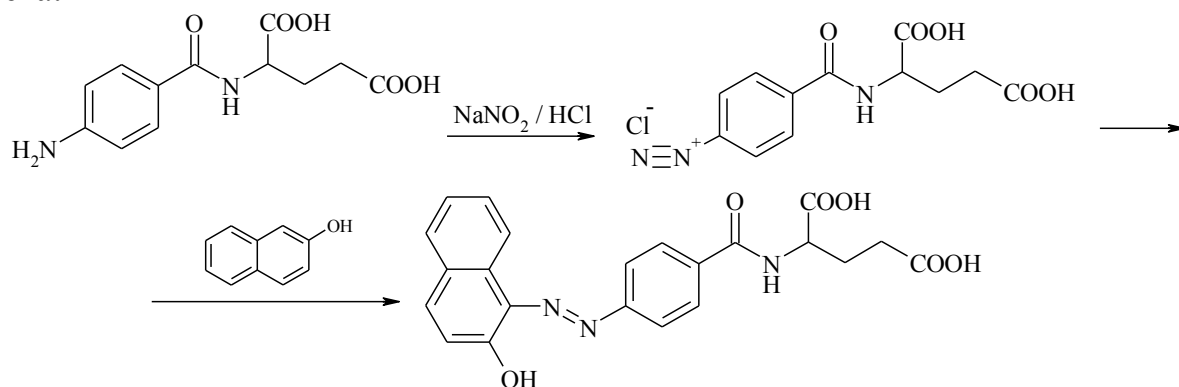
С ацетатом свинца образуется осадок лимонно-желтого цвета, с сульфатом меди (II) – зеленый, с нитратом серебра – желто-оранжевый, нитратом кобальта – темно-желтый, хлоридом железа (III) – красно-желтый, с сульфатом цинка – белый.

4. Образование азокрасителей

Эти реакции основаны на предварительном восстановлении кислоты фолиевой цинком в щелочной среде до 6-метилптерина и *n*-аминобензоилглутаминовой кислоты:

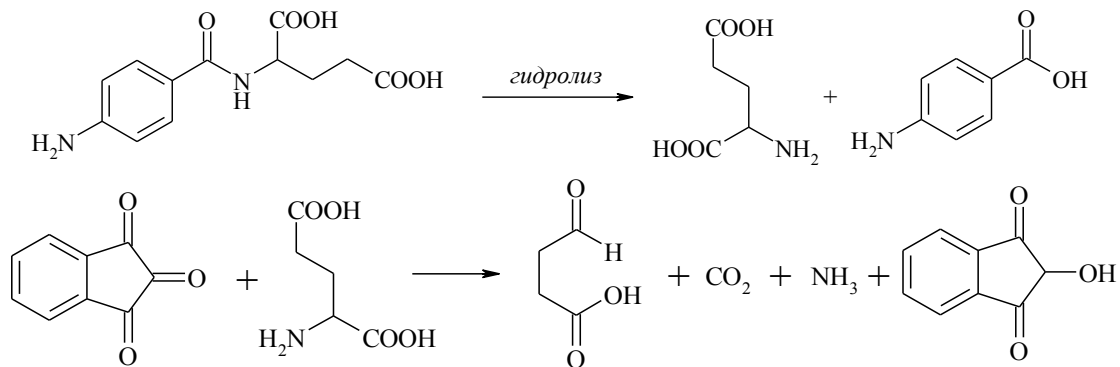


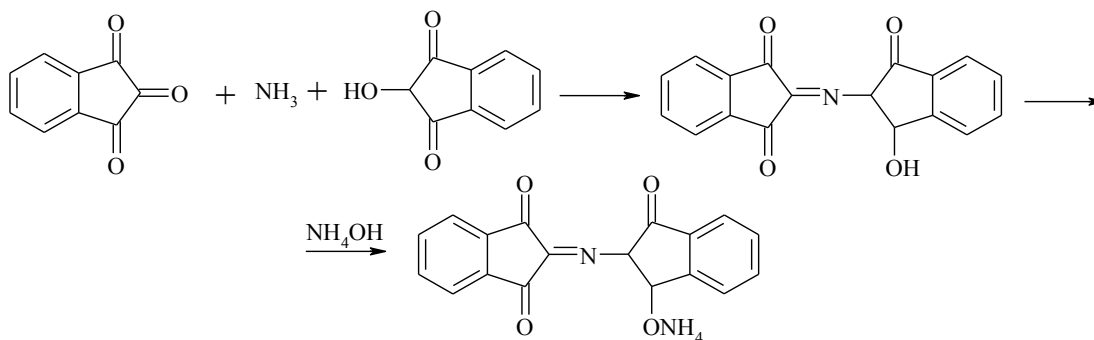
Последующее диазотирование и обработка п-аминобензоилглутаминовой кислоты щелочным раствором β-нафтола даёт азокраситель красного цвета:



5. Обнаружение кислоты глутаминовой после гидролиза

Глутаминовая кислота, полученная после гидролиза пораминобензоилглутаминовой кислоты – это α аминокислота, которая взаимодействуя с нингидрином даёт продукт конденсации синего цвета, интенсивность которого увеличивается при добавлении раствора аммиака:

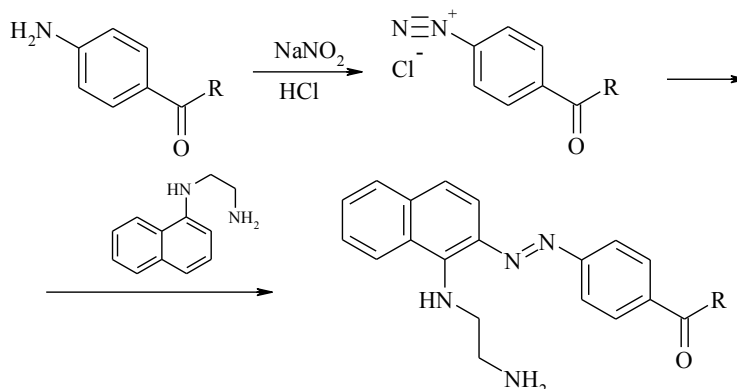




Количественное определение

1. Фотоколориметрическое определение.

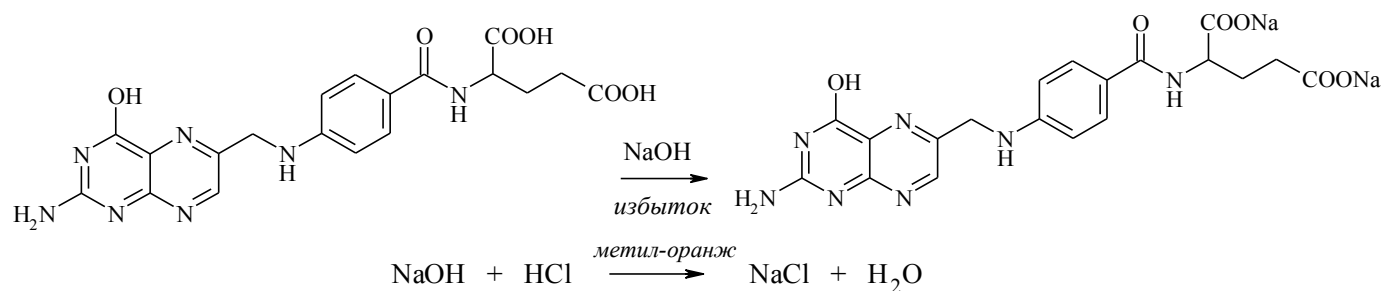
Определение основано на предварительном окислении препарата перманганатом калия до птериновой и *n*-аминобен-зоилглутаминовой кислот, как это показано выше. Затем *n*-аминобен-зоилглутаминовую кислоту диазотируют раствором нитрита натрия и сочетают с N-(1-нафтил) этилендиамином:



Интенсивность окраски образовавшегося азокрасителя измеряют на фотоэлектроколориметре со светофильтром, имеющим максимум пропускания 550 нм.

2. Метод нейтрализации.

Для количественного определения кислоты фолиевой используют *обратное алкалометрическое определение*, которое заключается в том, что навеску препарата растворяют в избытке 0,1 М раствора гидроксида натрия, а затем титруют 0,1 М раствором соляной кислоты. При этом используют либо смешанный индикатор (фенолфталеин с метиленовым синим). Параллельно определяют содержание свободной *n*-аминобензоилглутаминовой кислоты, которую извлекают из кислоты фолиевой этанолом.

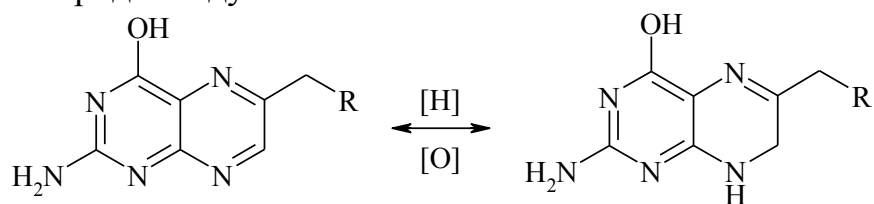


3. Спектрофотометрическое определение.

Спектрофотометрическое определение кислоты фолиевой может быть выполнено при длине волны 365 нм (растворитель 0,1 М раствор гидроксида натрия) или 320 нм (растворитель 5 М раствор серной кислоты).

4. Полярографическое определение.

Полярографическое определение кислоты фолиевой основано на ее способности легко восстанавливаться в среде карбоната натрия до 7,8-дигидрофолиевой кислоты. Обратный процесс легко происходит даже под действием кислорода воздуха:



Хранение

Хранят препарат в хорошо закупоренной таре, в сухом, темном месте, так как кислота фолиевая гигроскопична и разлагается под действием света. В результате этого процесса кислота фолиевая инактивируется и возникает флюоресценция, обусловленная образованием птериновой кислоты. Более стабильные растворы при pH 5,0-10,0.

Применение

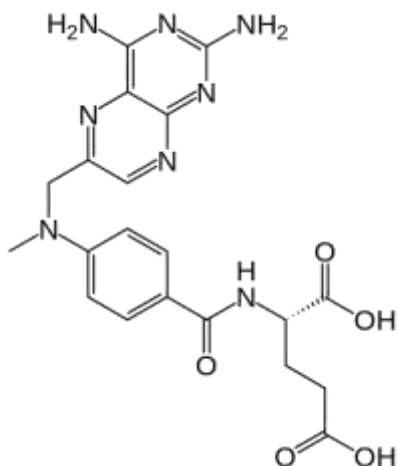
Применение кислоты фолиевой в медицине вызвано важной ролью этого витамина в процессе кроветворения, обмена веществ в клетках (в том числе холина). Вместе с витамином B₁₂ кислота фолиевая стимулирует эритропоэз, участвует в синтезе аминокислот.

Суточная потребность организма взрослого человека 2 мг кислоты фолиевой. В медицинской практике ее назначают для усиления эритропоэза, при некоторых видах анемий, в том числе анемиях и лейкопениях, вызванных лекарствами и ионизирующей радиацией. Вводят внутрь; лечебная доза 0.005-0,01 г 1-2 раза в день. Курс лечения 20-30 дней.

МЕТОТРЕКСАТ

Methotrexate

N-[4-[[[(2,4-Диамино-6-птеридинил)метил]метиламино]бензоил]-L-глутаминовая кислота (и в виде динатриевой соли)



Метотрексат — [цитостатический препарат](#) из группы [антиметаболитов](#), [антагонистов фолиевой кислоты](#).

Оказывает

выраженное [иммуносупрессивное](#) действие даже в относительно низких дозах, не обладающих заметной [гематологической токсичностью](#). Благодаря этому метотрексат шире, чем другие [цитостатики](#) с иммуносупрессивной активностью, применяется в качестве подавляющего иммунитет препарата.

Синтезирован в [1940-х](#) годах сотрудником Лаборатории Ледерле (ныне часть «[Pfizer](#)»).

Метотрексат – желтый или оранжево-желтый мелкокристаллический порошок. Практически не растворим в воде, этаноле, эфире и хлороформе. Легко растворим в растворах щелочей и карбонатов щелочных металлов.

Подлинность

1. Инструментальные методы

Подлинность метотрексата устанавливают по ИК- и УФ-спектрам поглощения. ИК-спектр должен соответствовать спектру сравнения, а УФ-спектр 0,001 %-ного раствора препарата в 0,1 М растворе гидроксида натрия должен иметь три максимума поглощения при 258, 303 и 370 нм. Отношение оптических плотностей при 303 и 370 нм должно составлять 2,8-3,3.

2. Окисление перманганатом

Метотрексат, подобно кислоте фолиевой окисляется перманганатом калия, образуя голубую флюоресценцию в УФ-свете.

3. Бумажная хроматография

Для установления подлинности используют также бумажную хроматографию. Раствор метотрексата наносят на хроматографическую бумагу и хроматографируют в защищенном от света камере с фосфатным буфером (рН 5,75 - 5,85). Затем сушат и просматривают в УФ свете при 254 нм.

Количественное определение

1. Хроматография

Аналогично, но с точной навеской метотрексата выполняют количественное определение, сочетая бумажную хроматографию с УФ-спектрометрией. После хроматографирования вырезают зоны с пятнами метотрексата. Бумагу измельчают, элюируют 0,1 М раствором гидроксидом натрия по 3 раза каждую пробу, элюаты сливают в мерные колбы, доводят до метки и спектрофотометрируют относительно контрольного раствора элюата метотрексата при 253 нм.

2. ВЖХ

Количественное определение можно выполнять методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, используя колонку высотой 10 см и внутренним диаметром 6 мм, заполненную силикагелем. В качестве подвижной фазы берут смесь ацетонитрила и фосфатно-цитратного буфера (8 : 92). Детектором служит УФ-спектрометр.

Хранение

Хранят метотрексат по списку Б в плотно укупоренной таре, предохраняющей от действия света при температуре от +5 до +10 °С. Необходимо осторожно обращаться с метотрексатом, избегая попадания его на кожу и слизистые.

Применение

Метотрексат применяют для лечения острых лейкозов, злокачественных заболеваний матки, молочной железы, раке легкого и др. Назначают внутрь в таблетках по 0,0025 г, а также внутримышечно и внутривенно.

Лекарственное взаимодействие:

- При одновременном применении с витаминными препаратами, содержащими фолиевую кислоту или её производные, возможно снижение эффективности метотрексата.
- Одновременное применение НПВС в высоких дозах может привести к увеличению концентрации метотрексата в плазме и к удлинению периода его выведения, а также к увеличению концентрации метотрексата, не связанного с альбуминами плазмы, что, в свою очередь, усиливает токсические эффекты метотрексата (прежде всего на ЖКТ и систему кроветворения).
- С осторожностью следует сочетать метотрексат (даже в низких дозах) с ацетилсалициловой кислотой. В экспериментальных исследованиях установлено канцерогенное и мутагенное действие метотрексата.