

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

КАФЕДРА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ И ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ

**СОЛОДУНОВА Е.А.
ЛЫСЕНКО К.Н.**

под редакцией
ОЗЕРОВА А.А.

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ
АМИНОКИСЛОТ АЛИФАТИЧЕСКОГО РЯДА**

учебно-методическое пособие

Волгоград 2019

УДК 615.014

Составители: Солодунова Е.А. Лысенко К.Н.,
под редакцией док. хим. наук, профессора Озерова А.А.,

АМИНОКИСЛОТЫ АЛИФАТИЧЕСКОГО РЯДА

Учебно-методическое пособие по фармацевтической химии
для студентов III курса фармацевтического факультета

Пособие включает в себя общую характеристику препаратов производных аминокислот, зависимость «структура-активность». В каждой группе препаратов рассматриваются синтез и полный фармацевтический анализ. Практическая часть представлена лабораторными работами с конкретными методиками. Каждая тема заканчивается тестовыми заданиями по рассмотренному материалу.

Рецензенты:

Ганичева Л.М., докт. фарм. наук, доцент кафедры управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического товароведения.

Симонян А.В. докт. фарм. наук, профессор кафедры фармацевтической технологии и биотехнологии.

Рекомендовано ЦМС: протокол № 2 от 28 ноября 2010 г.
Волгоградский государственный медицинский университет
400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов,1.

ОГЛАВЛЕНИЕ

II	Аминокислоты алифатического ряда	29
	1. Кислоты γ -аминомасляная, ϵ -аминокапроновая	31
	2. Глутаминовая кислота	36
	3. Цистеин, ацетилцистеин, метианин, пеницилламин	42
	4. Пирацетам	50
	5. Натрия, кальция эдатеат	53
	6. Каптоприл, эналаприл	56
	7. Лабораторная работа №2: Определение подлинности препаратов аминокислот и их солей	57
	8. Тестовые задания	59
III	Приложение	61
IV	Ответы на тесты	78
V	Рекомендованная литература	79

АМИНОКИСЛОТЫ АЛИФАТИЧЕСКОГО РЯДА

ЦЕЛЬ ЗАНЯТИЯ:

Сформировать область знаний в методологии синтеза и оценки качества аминокислот алифатического ряда (установление подлинности, контроль чистоты и количественное определение).

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ЗАДАЧИ:

- ✓ Изучить строение аминокислот и их производных.
- ✓ Исследовать свойства и фармакологическое действие лекарственных веществ данного ряда.
- ✓ Изучить способы получения и полного фармацевтического анализа лекарственных веществ ряда аминокислот и их производных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ЗАДАЧИ:

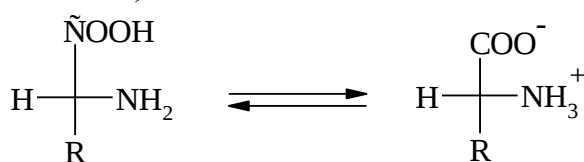
- ✓ Привить навыки и умения, необходимые для осуществления контроля качества лекарственных веществ ряда аминокислот и их производных.
- ✓ Научить студентов работать с общегосударственными стандартами и нормативной документацией, нормирующими качество лекарственных веществ.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ:

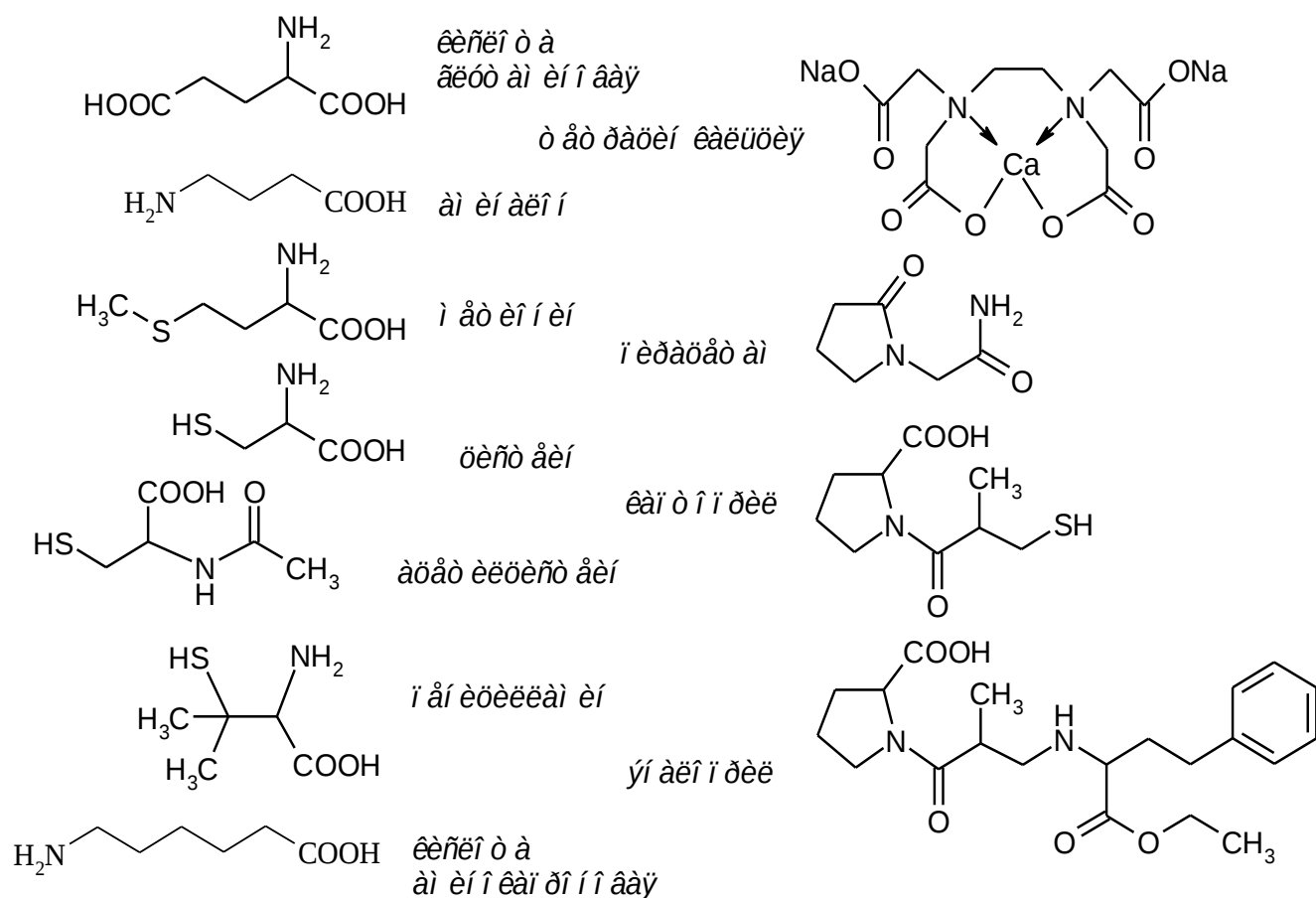
1. Аминокислоты алифатического ряда. Кислота γ -аминомасляная (аминалон). Кислота аминкапроновая. Синтез, фармацевтический анализ. Применение.
2. Серосодержащие аминокислоты. Цистеин, ацетилцистеин. пеницилламин (купринил), метионин. Получение, подлинность, количественное определение. Применение.
3. Кислота глютаминовая.
4. Пирацетам.
5. Натрия, кальция эдетат (тетацин кальций).
6. Производные пролина: каптоприл, эналаприл.

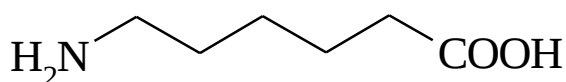
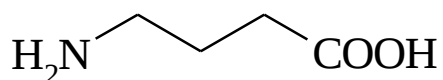
Карбоновые кислоты, содержащие в молекуле одновременно с карбоксильной группой аминогруппу, называют аминокислотами. Аминокислоты широко распространены в природе и являются структурными элементами белковых молекул. Аминокислоты играют важную роль в биологических процессах организма: они занимают ключевое положение в азотистом обмене. Многие из них используются в медицинской практике в качестве лекарственных средств, влияющих на тканевой обмен.

Аминокислоты алифатического ряда имеют амфотерный характер, т.е. являются амфолитами. И в водных растворах, и в твёрдом состоянии аминокислоты существуют в виде биполярных ионов (внутренних солей):

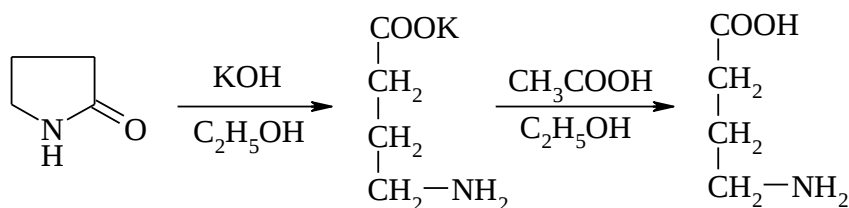


В качестве лекарственных препаратов наиболее часто применяют следующие аминокислоты и их производные:



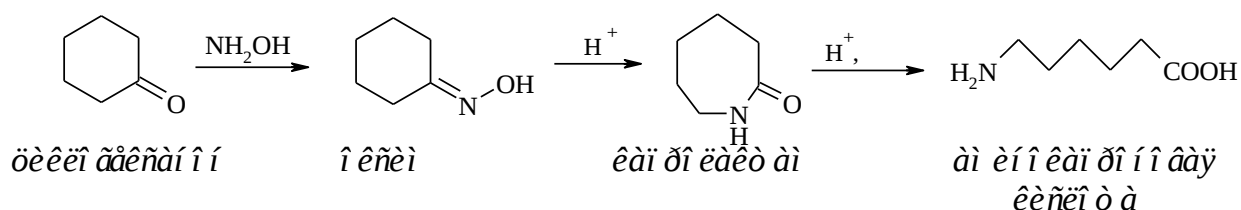
КИСЛОТА γ -АМИНОМАСЛЯНАЯ (*Aminalonum*)**КИСЛОТА ϵ -АМИНОКАПРОНОВА** (*Asidum aminocaproicum*)**получение**

Обе кислоты получают путём расщепления лактамного цикла, кислота γ -аминомасляная (аминалон) из пирролидона-2 (бутиро-лактама), а аминокaproновая из капролактама. При температуре 100 – 110 °С α -пирролидон расщепляют гидроксидом калия в спиртовой среде в присутствии воды в течении 2-3 часов с получением калиевой соли, затем при pH 6,5-6,9 обрабатывают уксусной кислотой при 60 °С:



Выделенная γ -аминомасляная кислота неочищенная. Технический продукт перекристаллизовывают из абсолютного этанола при температуре от 0 °С до +5 °С и сушат при температуре 70–80 °С.

Источником синтеза аминокaproновой кислоты служит капролактама, который получают из циклогексанона. Циклогексанон обрабатывают гидроксиламином с образованием оксима, который в кислой среде претерпевает изомеризацию (перегруппировка Бекмана) и переходит в ϵ -капролактама. Гидролиз капролактама в кислой среде приводит к образованию аминокaproновой кислоты:



физические свойства

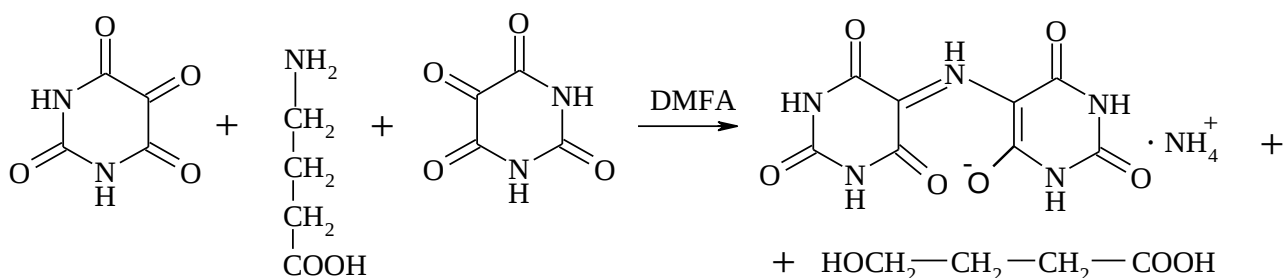
Аминалон (аминомасляная кислота) – белый кристаллический порошок со слабым специфическим запахом, легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте, легко растворим в растворах кислот и щелочей. $T_{пл}$ 200-205 °С. Гигроскопичен.

Кислота аминкапроновая – бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте, легко растворим в растворах кислот и щелочей. $T_{пл}$ 200-204 °С.

ПОДЛИННОСТЬ

1. Цветная реакция с аллоксаном:

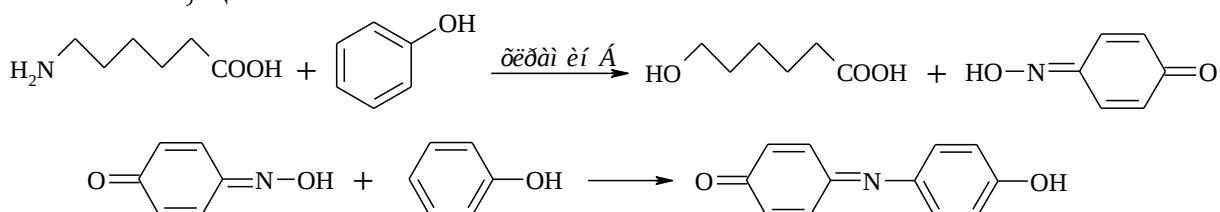
Подлинность *гамма*-аминомасляной кислоты устанавливают взаимодействием её с аллоксаном в среде диметилформамида на кипящей водяной бане:



При этом раствор окрашивается в ярко-малиновый цвет. Аналогично протекает реакция с аминкапроновой кислотой.

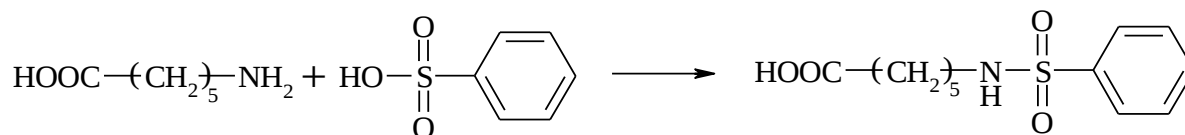
2. Окисление аминкапроновой кислоты в присутствии фенола:

Кислоту аминкапроновую открывают нагреванием на водяной бане её в смеси с 5% раствором хлорамина в присутствии 1% раствора фенола; появляется синее окрашивание, которого не образуют *гамма*-аминомасляная кислота, глутаминовая кислота, метионин, цистеин:



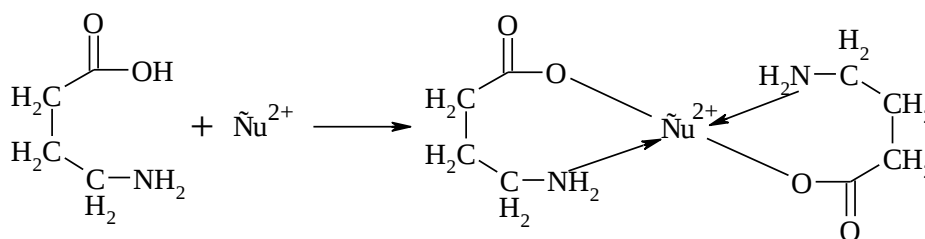
3. Образование N-бензолсульфона ε-аминокапроновой кислоты:

При действии бензолсульфокислоты на ε-аминокапроновую кислоту выпадает осадок N-бензолсульфона ε-аминокапроновой кислоты, температура которого должна быть 120-123 °C:



4. Образование комплексного соединения с солями Cu^{2+} :

При взаимодействии с солями меди (II) и γ-аминомасляная и аминокапроновая кислоты образуют комплексные соединения хелатного характера, имеющие тёмно-синюю окраску:

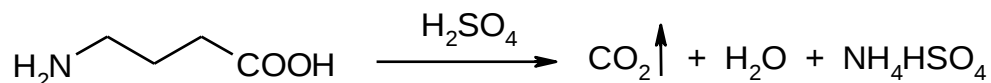


КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

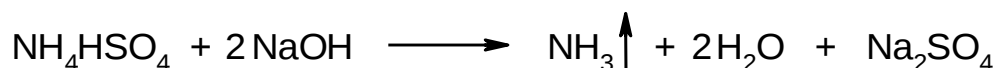
1. Метод Кьельдаля – определение органически связанного азота.

Метод основан на предварительной минерализации аминокислот до гидросульфата аммония. Определение выполняют с помощью колбы Кьельдаля, парообразователя, холодильника и приёмника. Оно состоит из нескольких стадий.

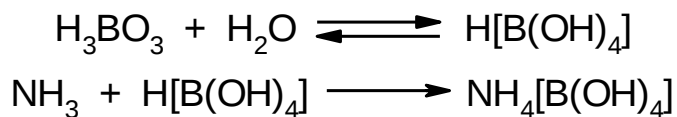
- ❖ Минерализация – нагревание с концентрированной серной кислотой:



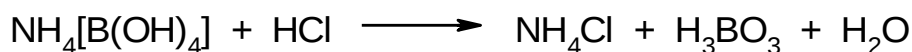
- ❖ Разложение гидросульфата аммония щёлочью до аммиака и отгонка его в приёмник:



- ❖ Взаимодействие аммиака в приёмнике с борной кислотой с образование тетрагидроксбората аммония:

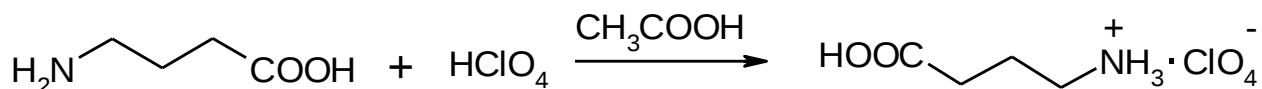


- ❖ Титрование тетрагидроксбората аммония 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты:



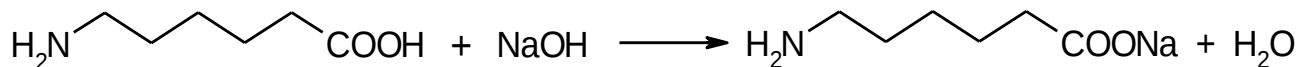
2. Неводное титрование.

Количественное определение γ -аминомасляной и аминокaproновой кислот по ФС выполняют методом неводного титрования. Титруют раствором хлорной кислоты в среде ледяной уксусной кислоты (индикатор кристаллический фиолетовый).



3. Метод нейтрализации – алкалиметрия.

Аминокислоты можно количественно определить методом кислотно-основного титрования в смешанных растворителях. Так, кислоту аминокaproновую титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия в водно-ацетоновой среде (5:25) с индикатором тимолфталейном.



4. Куприметрическое титрование.

Количественное определение аминокислот используется реакция с ионами меди (II), сопровождающаяся образованием хелатных комплексов (см. выше). Выделяющиеся при этом ионы водорода нейтрализуют фосфатным или боратным буфером, избыток ионов меди удаляют в виде осадка малорастворимой соли или гидроксида. Затем устанавливают количество меди в образовавшемся комплексе с аминокислотой.

5. Цветные реакции

Цветная реакция аминокислот с аллоксаном используется для фотоколориметрического определения. Вначале получают окрашенные растворы стандартных образцов (ГСО) переводя их в аммониевую соль пурпуровой кислоты. Измерив оптическую плотность на фотоколориметрах, строят калибровочный график зависимости интенсивности поглощения окрашенных растворов от концентрации. Затем проводят измерение оптической плотности исследуемого образца, и по графику рассчитывают содержание лекарственного вещества в ЛВ или ЛФ.

хранение

Аминокислоты хранят в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света, в сухом, прохладном, защищенном от света месте, чтобы не допустить разложения. Список Б.

применение

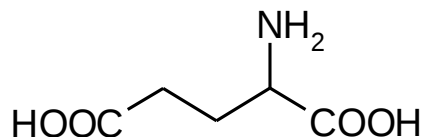
Кислота *гамма*-аминомасляная (аминолон) оказывает нейротропное действие. Показаниями для ее применения являются сосудистые заболевания головного мозга, ослабление памяти, нарушение речи, атеросклероз мозговых сосудов, нарушение мозгового кровообращения, головокружение и головная боль, а также после инсульта и травм мозга, с целью повышения двигательной и психической активности больных. Принимают внутрь по 0,25 – 0,5 г три раза в день (до еды).

Аминокапроновая кислота оказывает специфическое кровоостанавливающее действие при кровотечениях, связанных с повышением фибринолиза. Применяется для остановки кровотечений, при хирургических вмешательствах: после операций на лёгких, предстательной, поджелудочной и щитовидной железах и тд.

Кислота аминокапроновая обладает также антиаллергической активностью, угнетает образование антител, повышает детоксикационную функцию печени.

ГЛУТАМИНОВАЯ КИСЛОТА

Glutamic acid

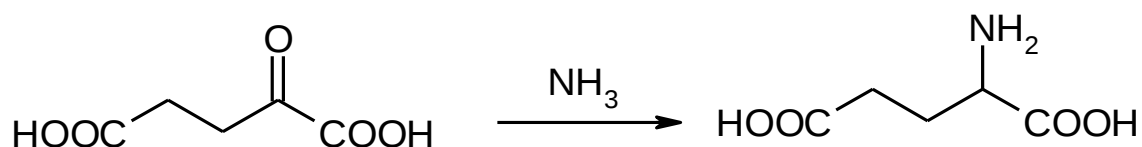


Глутаминовая кислота относится к α -аминокислотам, она имеет две карбоксильные группы и одну аминогруппу и относится к кислым аминокислотам.

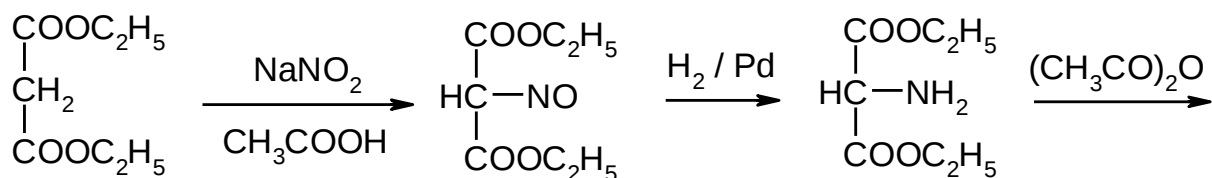
получение

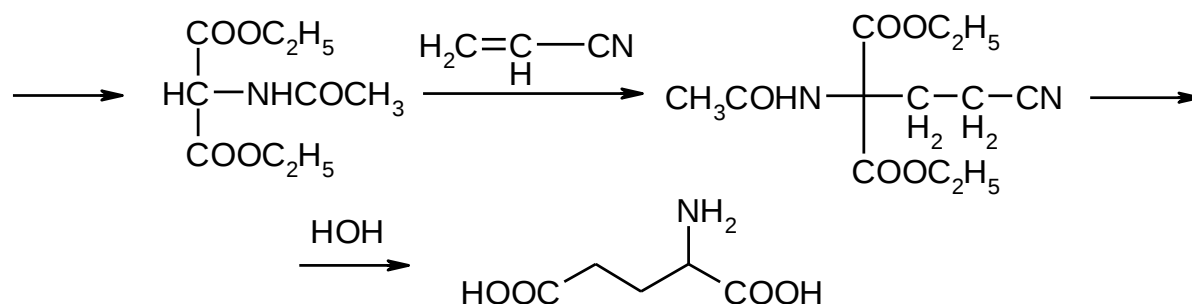
Глутаминовая кислота представляет собой α -аминоглутаровую кислоту, она входит в состав веществ: миозина, казеина, β -лактоглобулина и т.д. В большом количестве глутаминовая кислота содержится в белках мозга, злаках. Кислоту глутаминовую получают гидролизом белковых веществ. В миозине, казеине, α -лактоглобулине содержится до 20% глутаминовой кислоты. Еще больше (до 45%) глутаминовой кислоты в пшеничном глиадине, который обычно служит источником ее получения. Выделяют аминокислоты из гидролизатов белков хроматографическим методом. Эти аминокислоты можно также синтезировать.

В настоящее время в промышленности кислоту глутаминовую получают микробиологическим синтезом из α -кетоглутаровой кислоты (по схеме, аналогичной биосинтезу):



Кроме того, глутаминовую кислоту можно получить из акрилонитрила и ацетиламиномалонового эфира, получаемого следующим образом:





физические свойства

Кислота глутаминовая (α -аминоглутаровая кислота) это белый кристаллический порошок, с едва ощутимым запахом. Т. пл. не ниже 190°C . Удельное вращение от $+30,5$ до $+33,5$ (5%-ный раствор в разведенной хлороводородной кислоте)

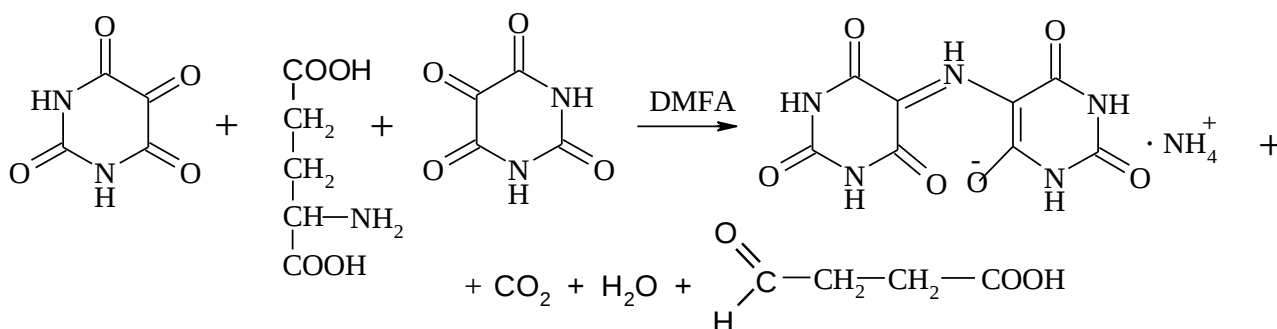
ПОДЛИННОСТЬ

1. ИК - спектрометрия.

Кислоту глутаминовую идентифицируют с помощью ИК спектров по совпадению полос поглощения в области $4000 - 400 \text{ см}^{-1}$ с прилагаемыми к ФС рисунками спектров.

2. Цветная реакция с аллоксаном:

Подлинность глутаминовой кислоты устанавливают спектрофотометрически взаимодействием её с аллоксаном в смешанном растворителе вода-диметилформамид:

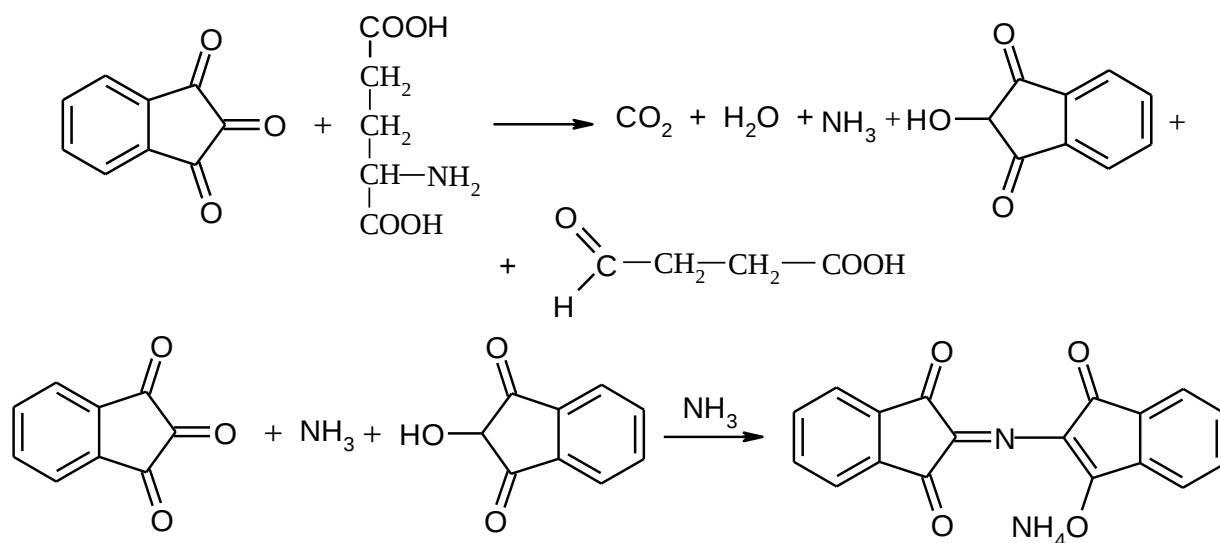


Образуется окрашенный комплекс с максимумом поглощения при 450 нм .

3. Цветная реакция с нингидрином:

Для испытания на подлинность аминокислоты глутаминовой используют общую реакцию на аминокислоты – цветную реак-

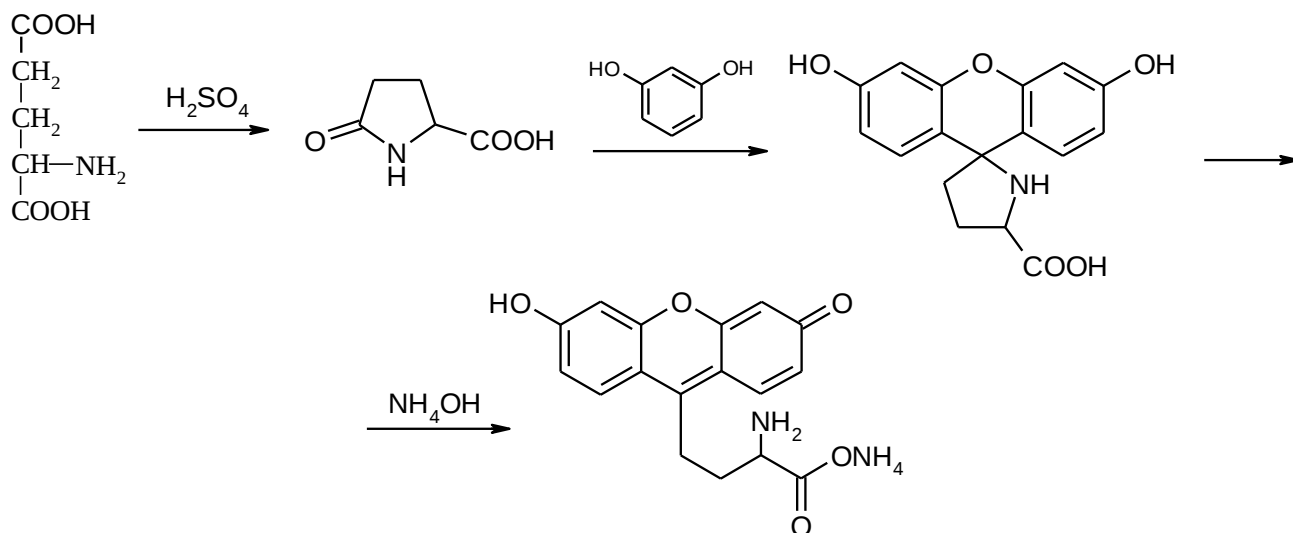
цию с нингидрином. В результате реакции образуется аммонийная соль енольной формы :



Образующаяся соль дикетогидринденкетогидринамина имеет сине-фиолетовую окраску.

4. Реакция конденсации с резорцином:

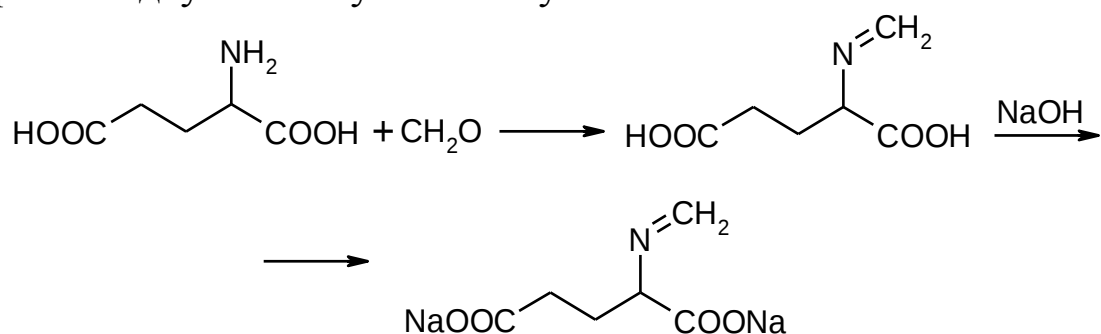
Для установления подлинности глутаминовой кислоты рекомендуют цветную реакцию с резорцином в присутствии концентрированной серной кислоты. При действии H_2SO_4 конц. на глутаминовую кислоту идёт внутримолекулярная дегидратация с образованием пирролидонкарбоновой кислоты, которая затем конденсируется с резорцином. При этом образуется плав красного цвета, который при растворении в растворе аммиака приобретает красно-фиолетовое окрашивание с зелёной флуоресценцией.



КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1. Нейтрализация. Формольное титрование (метод Серенсена).

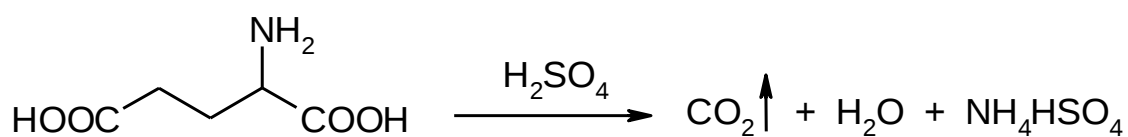
Количественное определение глутаминовой кислоты выполняют методом формольного титрования. Первоначально добавляют нейтрализованный по фенолфталеину раствор формальдегида. При этом блокируется амино-группа и образуется N-метиленовое производное (азометин). Затем титруют раствором гидроксида натрия как двухосновную кислоту:



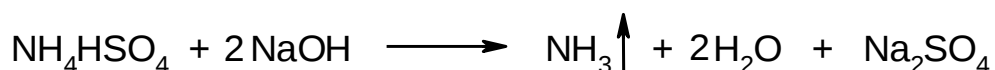
2. Метод Кьельдаля – определение органически связанного азота.

Метод основан на предварительной минерализации глутаминовой кислоты до гидросульфата аммония. Определение выполняют с помощью колбы Кьельдаля, парообразователя, холодильника и приёмника. Оно состоит из нескольких стадий.

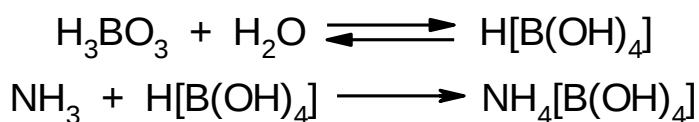
- ❖ Минерализация – нагревание с концентрированной серной кислотой:



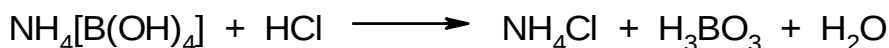
- ❖ Разложение гидросульфата аммония щёлочью до аммиака и отгонка его в приёмник:



- ❖ Взаимодействие аммиака в приёмнике с борной кислотой с образованием тетрагидробората аммония:

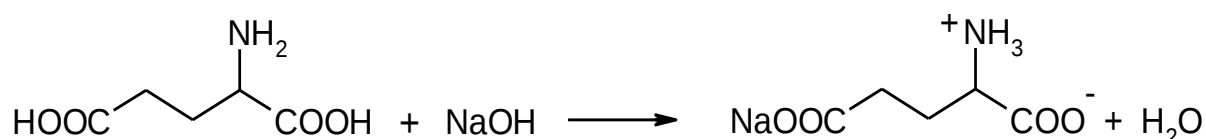


❖ Титрование тетрагидроксобората аммония 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты:



3. Метод нейтрализации – алкалиметрия.

Глутаминовую кислоту можно количественно определить методом кислотно-основного титрования. Титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия с индикатором бромтимоловым синим (рН перехода 6,0-6,7). Рабочий раствор нейтрализует только одну карбоксильную группу, т.к. другая образует биполярный ион с α-аминогруппой:



4. Куприметрическое титрование.

Для количественного определения глюаминовой кислоты используется реакция с ионами меди (II), сопровождающаяся образованием хелатных комплексов (см. выше). Выделяющиеся при этом ионы водорода нейтрализуют фосфатным или боратным буфером, избыток ионов меди удаляют в виде осадка малорастворимой соли или гидроксида. Затем устанавливают количество меди в образовавшемся комплексе с аминокислотой.

5. Цветные реакции

Цветная реакция аминокислот с аллоксаном используется для фотоколориметрического определения (химизм см. выше). Вначале получают окрашенные растворы стандартных образцов (ГСО) переводя их в аммониевую соль пурпуровой кислоты. Измерив оптическую плотность на фотоколориметрах, строят калибровочный график зависимости интенсивности поглощения окрашенных растворов от концентрации. Затем проводят измерение оптической плотности исследуемого образца и по графику рассчитывают содержание лекарственного вещества в ЛВ или ЛФ.

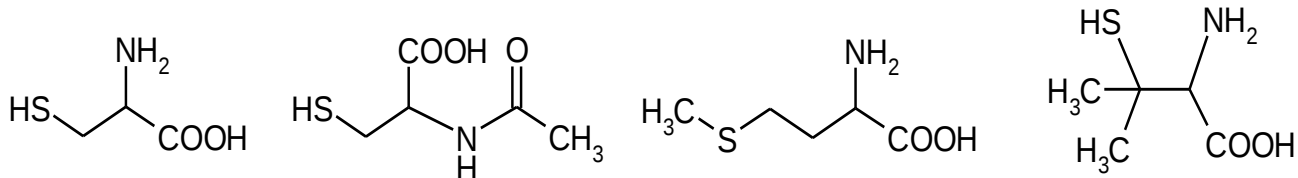
хранение

Глутаминовую кислоту хранят в хорошо закупоренной таре, предохраняющей от действия света, в сухом, прохладном, защищенном от света месте, чтобы не допустить разложения. Список Б.

применение

Кислота глутаминовая применяется для лечения шизофрении, эпилепсии (преимущественно малых припадков), психозов, реактивных состояний, протекающих с явлениями истощения, депрессии и других психических и нервных заболеваний. В педиатрии препарат применяют при задержке психического развития различной этиологии, церебральных параличах, болезни Дауна, полиомиелите. Назначают внутрь взрослым по 1-2 г – 3 раза в день. Дети до 1 года принимают по 0,1 г, 3-4 года – 0,25 г, 7-9 лет 0,5 – 1,0 г, 10 лет и старше 1,0 г по 2-3 раза в день.

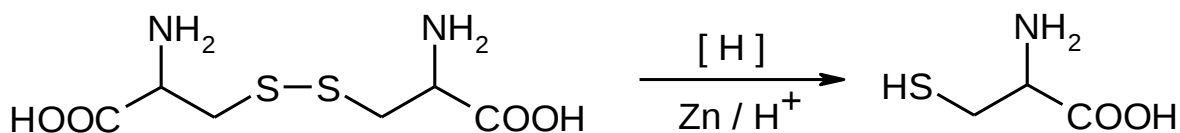
ЦИСТЕИН	(Cysteinum)
АЦЕТИЛЦИСТЕИН	(Acetylcysteinum)
МЕТИОНИН	(Methioninum)
ПЕНИЦИЛЛАМИН	(Penicillaminum)



Все эти аминокислоты содержат в своей структуре атом серы. По физическим свойствам эти аминокислоты представляют собой белые кристаллические вещества, иногда (цистеин) с желтоватым оттенком, все имеют слабый специфический запах. Для идентификации используют такие физические константы, как температура плавления и удельное вращение. Пеницилламин, ацетилцистеин, легко растворимы, а цистеин растворим в воде. Метионин умеренно растворим в воде, в этаноле легко растворим ацетилцистеин, остальные аминокислоты в этаноле и других органических растворителях практически не растворимы или мало растворимы. Ввиду наличия амфотерных свойств, все аминокислоты легко растворимы в растворах кислот и гидроксидов щелочных металлов.

получение

Цистеин получают восстанавливая водородом цистин, который можно выделить из рогов (6 -7 %) или волос (13 - 14%). Активный водород получают действуя кислотой на металлический цинк:

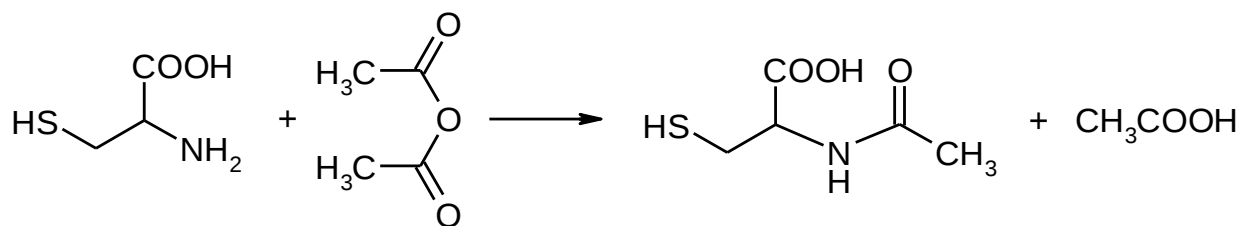


Cysteine – цистеин

1-амино-2-меркаптопропионовая кислота:

Белый кристаллический порошок со слабым специфическим запахом. Удельное вращение от -9 до -13° (5%-ный водный раствор), от +7 до +9 (5%-ный раствор в 1 М растворе хлороводородной кислоты).

Получение ацетилцистеина основано на основных свойствах аминогруппы, которая способна ацилироваться. В качестве ацилирующего агента чаще всего берут уксусный ангидрид, можно использовать ацетилхлорид:

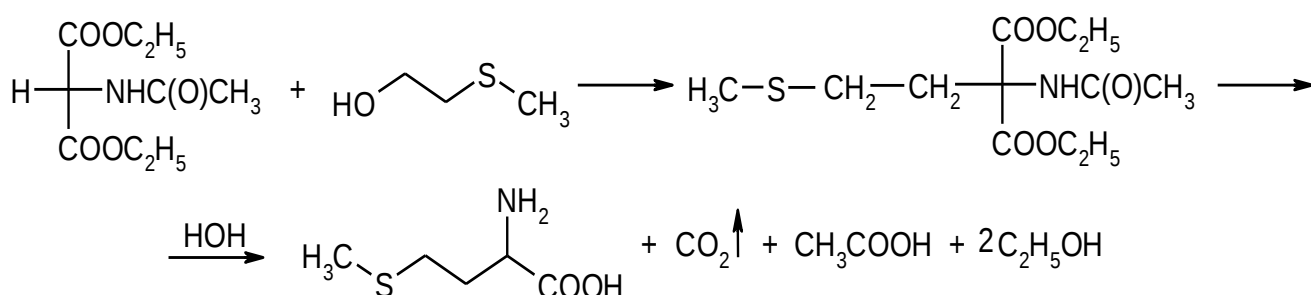


Acetylcysteine – ацетилцистеин

N-ацетил-L-цистеин

Белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок со слабым специфическим запахом. Т. пл. 106-110°C. Удельное вращение от +21 до +26° (в растворе гидроксида натрия)

Метионин представляет собой α-амино-γ-метилтиомасляную кислоту. Впервые он был открыт в белках в 1928 г. Метионин содержится в белках крови, протоплазмы, в альбумине яйца, миозине, казеине. Гидролизом этих белков он и получается высаливанием из гидролизата с помощью хлорида натрия. Затем его отделяют от других аминокислот методом хроматографии. Синтетический способ получения основан на конденсации ацетиламиномалонового эфира с β-метилтиоэтанолом:



Methionine – метионин

d,1-α-амино-γ-метилтиомасляная кислота

Белый кристаллический порошок со сладковатым вкусом и слабым запахом меркаптосоединений.

Пеницилламин получают путем синтеза из 3,3-диметил-2-ацетиламиноакриловых кислот. Он представляет собой часть молекулы пенициллинов и является конечным продуктом их

распада. Пеницилламин в растворах оптической активностью. Наиболее активна D-форма (L-форма более токсична).

Penicillamine - пеницилламин (Купренил)

D-3,3-диметилцистеин

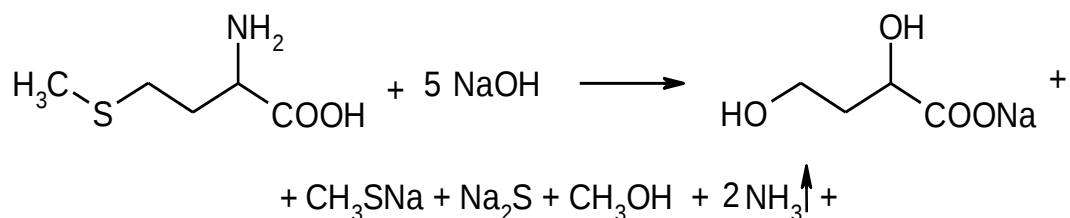
Белый или почти белый кристаллический порошок с характерным запахом. Гигроскопичен. Т. пл. 190-194°C. Удельное вращение от -58 до -68° (0,5%-ный раствор в 1 М растворе гидроксида натрия).

ПОДЛИННОСТЬ

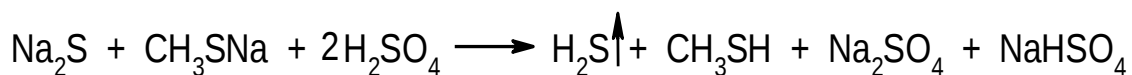
1. Обнаружение тиогруппы.

Серосодержащие аминокислоты при установлении подлинности подвергают некоторым дополнительным испытаниям. Наличие тиогруппы в молекуле цистеина можно установить цветной реакцией в щелочной среде с нитропруссидом натрия (красно-фиолетовое окрашивание).

Для обнаружения тиометильной группы в метионине его сплавляют с 30%-ным раствором гидроксида натрия. Происходит разрушение молекулы метионина с образованием производных меркаптана и сульфидов.



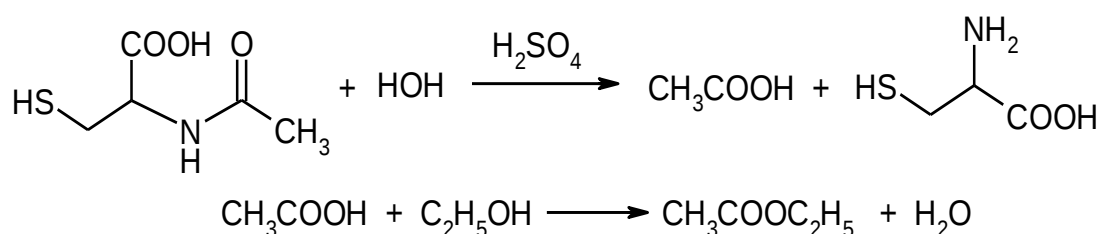
Последние можно обнаружить цветной реакцией с нитропруссидом натрия (красно-фиолетовое окрашивание) или по запаху сероводорода и меркаптана, образующихся после добавления серной кислоты:



Тиогруппу в молекуле цистеина и ацетилцистеина подтверждают цветной реакцией с хлоридом железа (III) по появлению синего быстро исчезающего окрашивания или используют в качестве реактива нитрит натрия в присутствии уксусной кислоты (красное окрашивание).

2. Обнаружение ацетильной группы в ацетилцистеине.

Для идентификации ацетилцистеина проводят его гидролиз, прокипятив с раствором дихромата калия в серной кислоте. Затем проводят реакцию этерификации образовавшейся в результате гидролиза уксусной кислоты с этиловым спиртом:



Продукт реакции этерификации – этиловый эфир уксусной кислоты (этилацетат) имеет приятный фруктовый запах.

3. Реакция с нингидрином.

Образование комплекса с ионами Cu^{2+} .

- ❖ Для испытания на подлинность серосодержащих аминокислот используют общую цветную реакцию с нингидрином. В результате реакции образуется аммонийная соль енольной формы, имеющая сине-фиолетовую окраску (химизм см. выше).
- ❖ При взаимодействии с солями меди (II) серосодержащие аминокислоты образуют комплексные соединения, имеющие темно-синюю окраску (см. выше).

4. Цветные реакции на серосодержащие аминокислоты.

- ❖ При действии на растворы цистеина и ацетилцистеина селенистой кислоты выпадает красный осадок.
- ❖ Цистеин при действии *m*-динитробензола в присутствии гидроксида натрия приобретает желтое окрашивание.
- ❖ Метионин с 10%-ным раствором ацетата натрия и 2,5%-ным раствором ацетата меди образует сиреневато-синий осадок. Цистеин в этих условиях даёт чёрный осадок.

- ❖ Цистеин и пеницилламин восстанавливают фосфорновольфрамовую кислоту с образованием синего окрашивания.
- ❖ При добавлении к раствору пеницилламина раствора гидроксида натрия и 20 мг трикетогидриндена гидрата, тотчас появляется интенсивное синее или фиолетово-синее окрашивание.

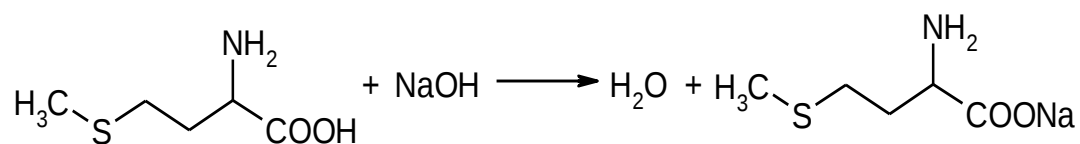
5. Инструментальные методы

- ❖ Метионин идентифицируют с помощью ИК-спектров по совпадению полос поглощения в области $4000-400\text{ см}^{-1}$ с прилагаемыми к ФС рисунками спектров.
- ❖ УФ-спектр поглощения цистеина имеет максимум поглощения при 236 нм, а ацетилцистеина – при 233 нм (растворитель 0,1 М раствор гидроксида натрия). Удельные показатели поглощения соответственно равны 690 и 353.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПЕДЕЛЕНИЕ

1. Кислотно-основное титрование.

Метионин можно определить методом кислотно-основного титрования в смешанных растворителях. Рабочий раствор 0,1 М раствор гидроксида натрия, среда водно-спиртовая (1:2), с индикатором тимолфталейном:

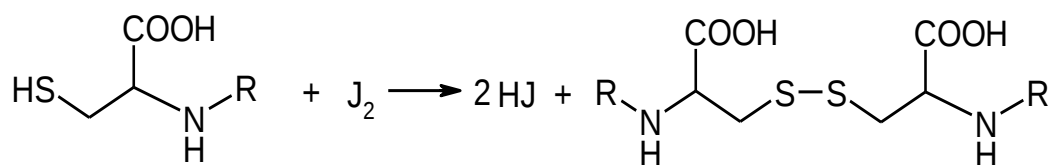


2. Окислительно-восстановительное титрование.

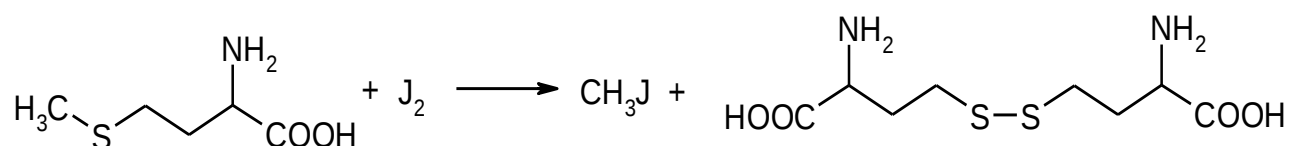
Иодометрический метод.

Серосодержащие аминокислоты определяют йодометрическим методом. Цистеин и ацетилцистеин титруют в кислой среде

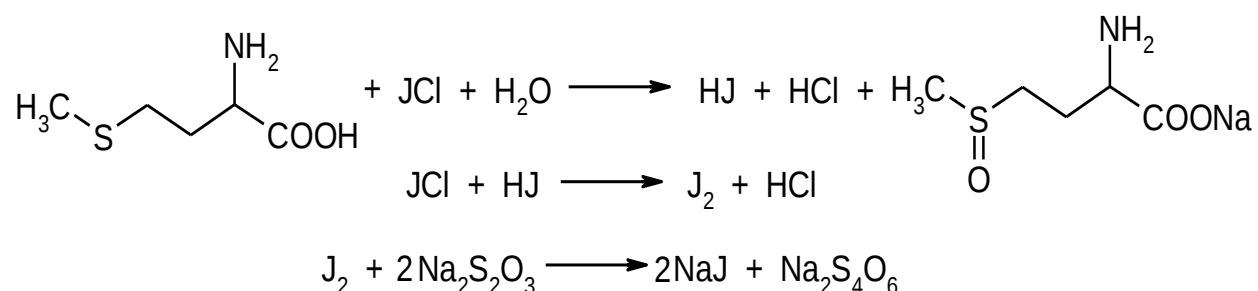
0,1 М раствором йода. Определение основано на окислении сульфгидрильных групп по общей схеме:



Метионин (ФС) предварительно растворяют в смеси растворов монокалийфосфата и дикалийфосфата (одно или двузамещенного фосфата калия) в присутствии йодида калия, а затем окисляют 0,1 М раствором йодида по схеме:



При йодхлорометрическом титровании метионин окисляется до соответствующего сульфоксида:



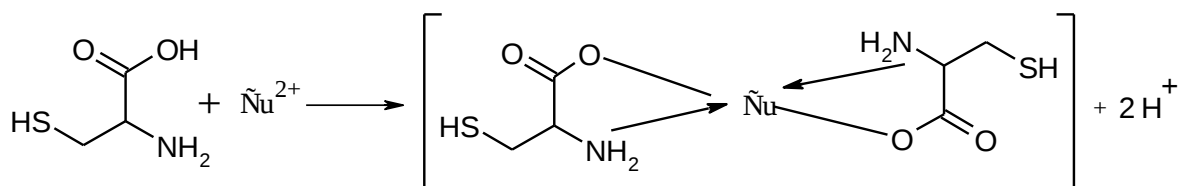
3. Определение органически связанного азота.

Метод Кьельдаля.

Для количественного определения серосодержащих аминокислот может быть использован метод, основанный на определении азота в органических соединениях – метод Кьельдаля (химизм см. выше).

4. Образование хелатного комплекса с ионами Cu^{2+} .

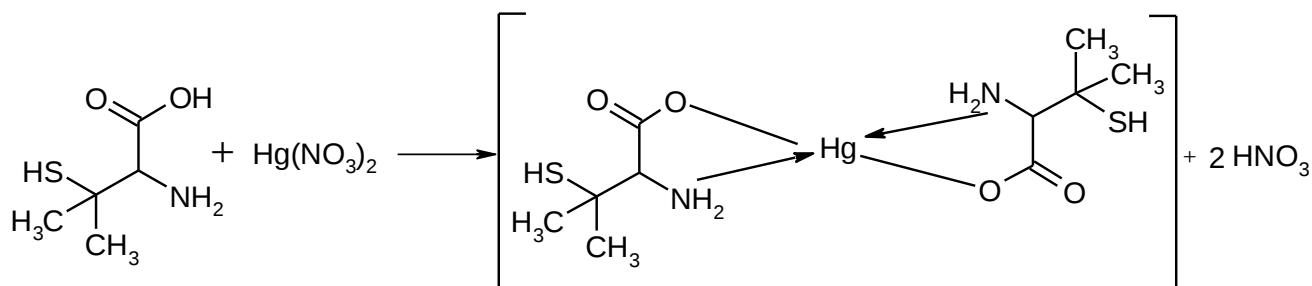
При взаимодействии с солями меди (II) аминокислоты образуют комплексные соединения хелатного характера, имеющие тёмно-синюю окраску:



Выделяющиеся при этом ионы водорода нейтрализуют фосфатным или боратным буфером, избыток ионов меди удаляют в виде осадка малорастворимой соли или гидроксида. Затем устанавливают количество меди в образовавшемся комплексе с аминокислотой.

5. Меркуриметрическое определение.

Образование хелатного комплекса с ионами ртути (II) лежит в основе меркуриметрического определения пенициллина по МФ. Титруют 0,02 М раствором нитрата ртути в щелочной среде (индикатор дитион).



хранение

Аминокислоты хранят в хорошо закупоренной таре, предохраняющей от действия света, в сухом, прохладном, защищенном от света месте, чтобы не допустить разложения. Пенициллин постепенно разлагается даже в темноте во влажной атмосфере, особенно при повышенной температуре. Цистеин легко окисляется на воздухе, образуя цистин.

применение

Цистеин применяют для задержки развития катаракты и просветления хрусталика при начальных формах возрастной, миопатической, лучевой и контузионной катаракты.

Ацетилцистеин применяют при заболеваниях органов дыхания, сопровождающихся повышенной вязкостью мокроты с

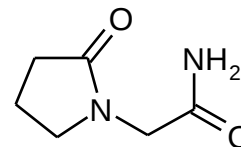
присоединением гнойной инфекции. Препарат эффективен при инфекционно-аллергической бронхиальной астме, осложнённой бактериальным, и особенно гнойным бронхитом.

Метионин применяют для лечения, предупреждения заболеваний и токсических повреждений печени (цирроз, поражений хлороформом, бензолом, мышьяковистыми препаратами и тд.), а также, при хроническом алкоголизме, сахарном диабете. Метионин назначают для лечения дистрофии, возникающий в результате белковой недостаточности у детей и взрослых после дизентерии и других хронических инфекционных заболеваний.

Пеницилламин применяют при острых и хронических отравлениях металлами: медью, железом, ртутью, свинцом, кальцием. Кроме того препарат применяют при гепатоцеребральной дистрофии, усиливая удаление с мочой избытка меди из больных тканей. Пеницилламин способствует торможению развития склерозирующего процесса в тканях.

ПИРАЦЕТАМ

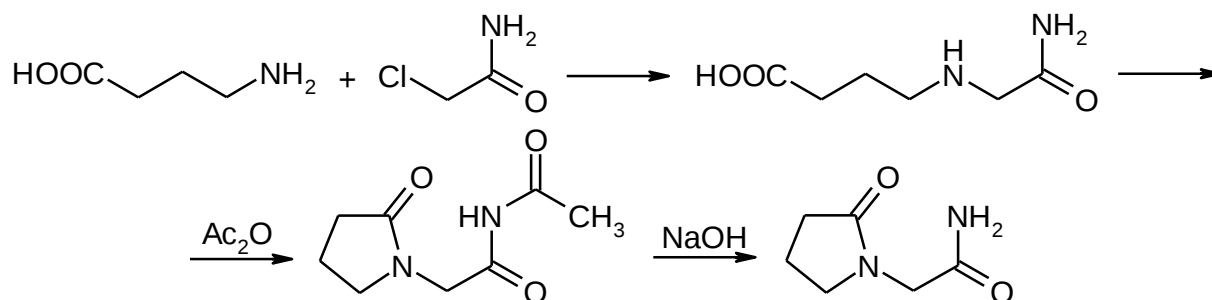
Pyracetamum



Пирацетам имеет в своей структуре γ -лактамный цикл, а в экзоциклической цепи амидную группировку. Он представляет собой белый или почти белый кристаллический порошок. Легко растворим в воде.

получение

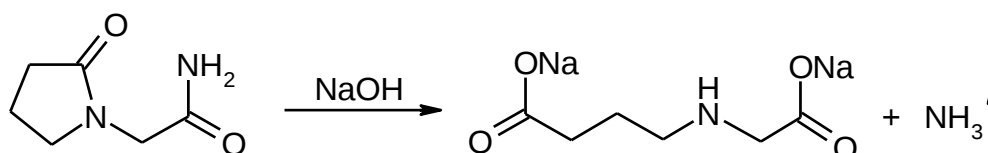
Одним из способов получения пирацетама является конденсация (N-ацетида)- γ -аминомасляной кислоты, который, в свою очередь, получают из ГАМК и амида монохлоруксусной кислоты:



ПОДЛИННОСТЬ

1. Определение продуктов щелочного гидролиза.

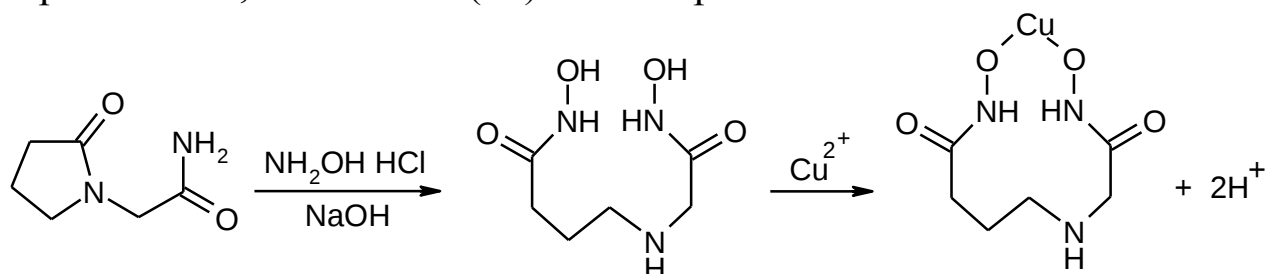
Так как в структуре пирацетама имеется амидная группа, следовательно, при действии концентрированной щёлочи она гидролизуется с выделением аммиака:



Выделяющийся аммиак можно обнаружить по резкому запаху или по посинению мокрой красной лакмусовой бумаге, поднесённой к пробирке с реакционной смесью.

2. Гидроксамовая реакция.

Являясь лактамом и имея в своей структуре амидную группировку, пирацетам взаимодействует с солянокислым гидроксил-амином в щелочной среде с образованием дигидроксамовой кислоты. Медная (II) соль гидроксамовой кислоты имеет зелёное окрашивание, а железная (III) соль – красное:



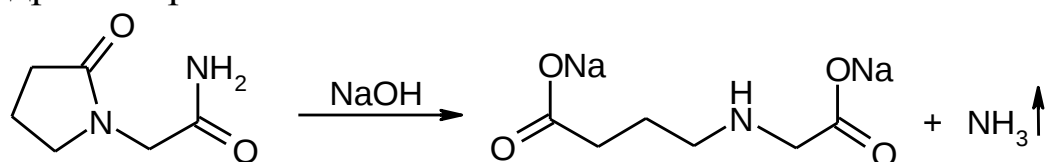
количественное определение

1. Определение органически связанного азота.

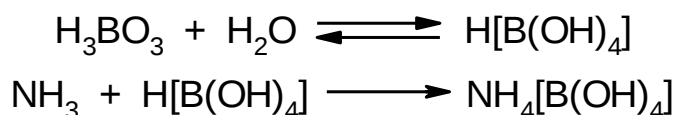
Метод Кьельдаля.

Количественное определение пирацетама проводится методом Кьельдаля после проведения щелочного гидролиза по количеству образовавшегося аммиака.

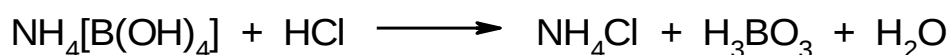
❖ Гидролиз протекает по схеме:



❖ Образовавшийся аммиак взаимодействует в приёмнике с раствором борной кислоты с образованием тетрагидроксобората аммония:



❖ Титрование тетрагидроксобората аммония 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты:



Титрование ведётся в присутствии индикатора метилового оранжевого или смеси индикаторов метилового оранжевого и метилового красного.

хранение

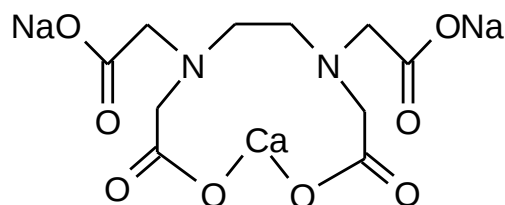
Список Б. В сухом, защищённом от света месте.

применение

Пирацетам является основным представителем группы ноотропных препаратов. Применяют препарат при заболеваниях нервной системы, особенно связанных с сосудистыми нарушениями и патологией обменных процессов мозга. Назначают при атеросклерозе головного мозга, сосудистом паркинсонизме и при заболеваниях с хронической церебрально-сосудистой недостаточности, проявляющейся в нарушении памяти, внимания, речи, головокружениях и тд. Применяют также пирацетам при заболеваниях ЦНС, сопровождающихся снижением интеллектуально-мнестических функций и нарушением эмоционально-волевой сферы. В психиотрической практике пирацетам используют у больных с невратическим депрессивном состоянии.

НАТРИЯ, КАЛЬЦИЯ ЭДЕТАТ ТЕТАЦИН КАЛЬЦИЙ

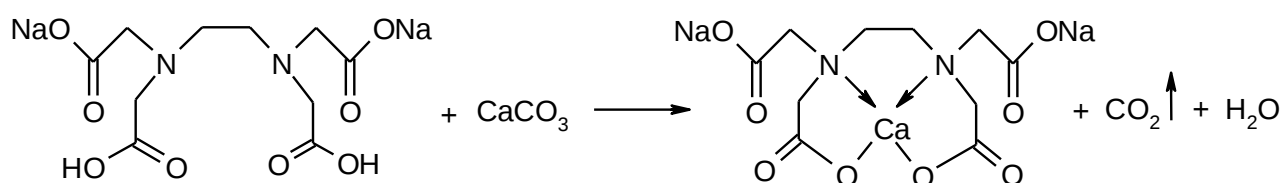
Tetracini-calcii



Тетрацин-кальций относится к производным полиамино-карбоновых кислот. Это четырёхосновная этилендиаминтетрауксусная кислота. Сама кислота практически нерастворима в воде. Основное применение находит её динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты, которую называют «трилон Б». Она хорошо растворима в воде и широко применяется в фармацевтическом анализе для количественного определения ионов двух- и трёх- валентных металлов. В ГФ Х включён раствор кальций динатриевой соли ЭДТА (тетрацин-кальция) 10% для инъекций.

получение

Получают раствор тетрацин-кальция путём растворения в воде для инъекций 100 г высушенной динатриевой соли этилендиаминатетрауксусной кислоты, 34 г кальция карбоната и 8 мл разведённой соляной кислоты и общий объём доводят до 1 литра. Указанные количества компонентов смеси являются эквивалентными для образования препарата и создания необходимой рН среды.



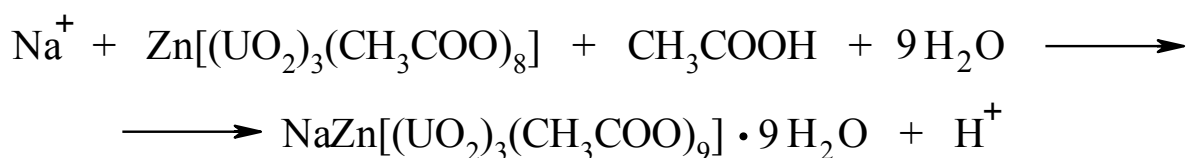
Раствор разливают в ампулы и стерилизуют, обязательно контролируя рН, которая должна быть 5,0 – 7,0. Раствор может содержать не более 0,05% свободных ионов кальция.

ПОДЛИННОСТЬ

Подлинность препарата тетрацин-кальция устанавливают реакциями на ионы Na^+ , Ca^{2+} и этилендиаминтетрауксусной кислоты.

1. Обнаружение ионов натрия:

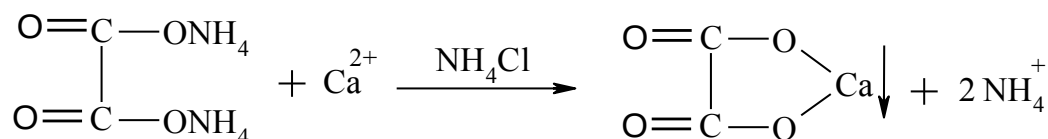
- ❖ катион натрия окрашивает бесцветное пламя горелки в жёлтый цвет;
- ❖ катион натрия образует зеленовато-жёлтый кристаллический осадок с цинкуранилацетатом в уксуснокислой среде:



2. Обнаружение ионов кальция.

Тетрацин кальция является малоустойчивым комплексным соединением, поэтому ион кальция легко отщепляется и может быть обнаружен следующим образом:

- ❖ ионы кальция окрашивают бесцветное пламя в кирпично-красный цвет;
- ❖ при взаимодействии ионов кальция с оксалатом аммония, после подщелачивания раствором аммиака образуется белый мелкокристаллический осадок:



3. Обнаружение аниона этилендиаминтетрауксусной кислоты.

В основе испытания подлинности аниона этилендиаминтетрауксусной кислоты возможность образования более стойкого комплекса с ионами тяжёлых металлов: свинца, ртути, цинка, меди, тория. Например, при взаимодействии тетрацин-кальция с солью свинца, происходит образование тетрацин свинца, а ионы кальция переходят в раствор. Избыток ионов свинца осаждают до иодида свинца (если свинец остался в растворе), отделяют его, а в оставшемся растворе определяют ионы кальция взаимодействием с оксалатом аммония в аммиачной среде (см. выше).

количественное определение

Количественное содержание тетрацина кальция определяют, используя ту же химическую реакцию. Препарат титруют 0,05% раствором нитрата свинца в присутствии гексаметилентетраамина и разведённой соляной кислоты, которые выполняют роль буферного раствора. В качестве индикатора используют ксиленоловый оранжевый.

хранение

Список Б. В защищённом от света месте.

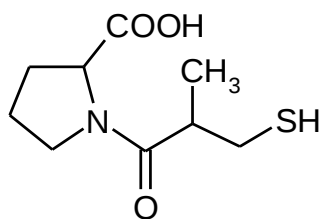
применение

Применяют тетрацин-кальций в качестве детоксицирующего вещества при острых хронических отравлениях тяжёлыми металлами и редкоземельными элементами (свинцом, ртутью, ураном, кобальтом, кадмием, иттрием, церием и др.) Тетрацин-кальций образует с ионами этих металлов растворимые в воде, малотоксичные комплексные соединения, которые затем выводятся из организма.

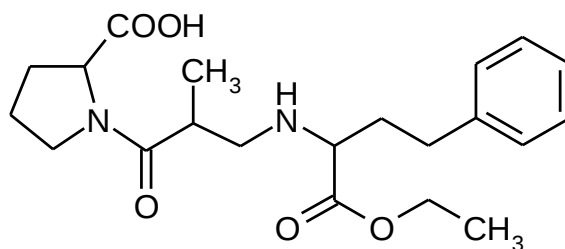
КАПТОПРИЛ, ЭНАЛАПРИЛ

(Captopril)

(Enalapril)



1-[3-ì åðèàî òî -2-ì åðèèï ðî î èî í èè-]
-L-î ðî èèí



1-[[N-1-èàðáî êñè-3-ò áí èèï ðî î èè-]
-L-àèáí èè]-L-î ðî èèí -11-ýðèèî âú é ýò èð

Оба препарата по химическому строению относятся к N-производным пролина или 2-карбокси пирролидина.

И каптоприл, и аналоприл применяют как антигипертензивные средства при различных формах артериальной гипертензии. Назначают препараты для лечения гипертонической болезни и застойной сердечной недостаточности, включая случаи, резистентные к другим лекарственным средствам (диуретикам, сердечным гликозидам и др.). Каптоприл приводит к расширению периферических сосудов, уменьшению нагрузки на миокард и сердечной недостаточности.

ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ ПРЕПАРАТОВ
АМИНОКИСЛОТ**ЦЕЛЬ РАБОТЫ:

Привить навыки в проведении анализа на подлинность препаратов ряда аминокислот алифатического и их солей.

КИСЛОТА ГЛУТАМИНОВАЯ

- ❖ 0,02 г препарата растворяют при нагревании в 1 мл свежeproкипячённой воды, прибавляют 1 мл свежеприготовленного раствора нингидрина и нагревают; появляется сине-фиолетовое окрашивание (реакцию записать).
- ❖ 2 мг препарата смешивают с 2 мг резорцина и 5 каплями концентрированной серной кислоты и нагревают до появления зелёно-коричневого окрашивания. Охлаждают и прибавляют 5 мл воды и 5 мл 10% NaOH; появляется тёмное красно-фиолетовое окрашивание с зелёной флуоресценцией (реакцию записать).
- ❖ К 1 мл 5% раствора CuSO_4 добавляют 1 мл 5% NaOH; появляется нежно-голубого цвета осадок. Во второй пробирке готовят раствор 0,05 г препарата в 1 мл воды и приливают в первую пробирку: образуется раствор синего цвета.
- ❖ Температура плавления не ниже 190 °C.

МЕТИОНИН

- ❖ 0,05 г препарата растворяют в 1 мл воды при нагревании, прибавляют 5-6 капель нингидрина; появляется сине-фиолетовое окрашивание (реакцию записать).
- ❖ 0,05 г препарата нагревают с 5-6 каплями 30% раствора едкого натра до получения сплава. Пробирку закрывают кусочком

фильтровальной бумаги, которую смачивают 1-2 каплями свежеприготовленного 5 % раствора нитропруссид натрия; на фильтровальной бумаге появляется сине-фиолетовое окрашивание.

- ❖ К охлаждённому сплаву прибавляют 5 мл воды и подкисляют разведённой серной кислотой; появляется запах сероводорода и меркаптана (реакцию записать).

ЦИСТЕИН

- ❖ При действии на препарат м-динитробензолом в присутствии едкого натра образуется жёлтое окрашивание.

АЦЕТИЛЦИСТЕИН

- ❖ 0,05 г растворяют в 5-6 каплях хлорида железа (III); появляется синее окрашивание, которое быстро исчезает (реакцию записать).
- ❖ 0,05 г препарата растворяют в 2 мл воды, добавляют 1 мл 10% раствора NaOH, нагревают до кипения. После охлаждения добавляют 1 мл этилового спирта и 1 мл концентрированной H_2SO_4 . Появляется запах этилацетата (реакцию записать).
- ❖ Температура плавления 106-110°

ПИРАЦЕТАМ

- ❖ При нагревании препарата с раствором едкого натра выделяется аммиак, который обнаруживают по запаху и посинению красной лакмусовой бумаги (реакцию записать).
- ❖ Температура плавления 151-155 °С.

ПЕНИЦИЛЛАМИН

- ❖ При действии на препарат едким натром с 20 мг трикетогидриндеона гидрата появляется интенсивное синее или фиолетово-синее окрашивание.
- ❖ Температура плавления 190-194 °С

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

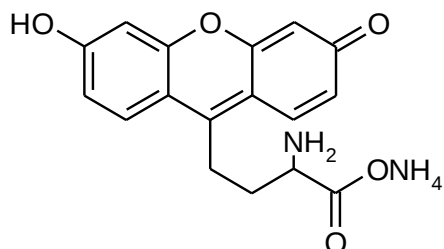
по теме: Аминокислоты алифатического ряда

Выберите один правильный ответ:

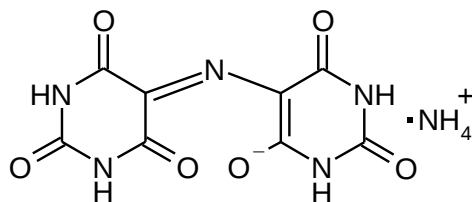
01. Цистеин получают, восстанавливая водородом цистин, который выделяют из
- A. Лактоглобулина
 - B. Волос
 - C. Казеина
 - D. Пшеничного глиадина
02. Лекарственное средство, по строению относящееся к лактамам это
- A. Метионин
 - B. Пеницилламин
 - C. Пирацетам
 - D. Тетрацин кальция
03. Образование характерного фруктового запаха происходит при определении подлинности
- A. Метианина
 - B. Ацетилцистеина
 - C. Аминалона
 - D. Пирацетама
04. Запах меркаптана после добавления серной кислоты появляется при разрушении молекулы
- A. Метианина
 - B. Тетрацин кальция
 - C. Цистеина
 - D. Пеницилламина
05. Для определения аминокaproновой кислоты в присутствии раствора фенола необходимо использовать окислитель
- A. Калия перманганат
 - B. Калия бихромат
 - C. Хлорамин
 - D. Нингидрин
06. При неводном титровании аминокислоты рабочим раствором является
- A. Хлорная кислота
 - B. Хлороводородная кислота
 - C. Гидроокись натрия
 - D. Уксусная кислота

07. При проведении испытания на подлинность аминокислот с нингидрином образуется, окрашенный в синий цвет продукт, который имеет следующую структурную формулу:

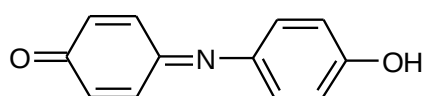
A.



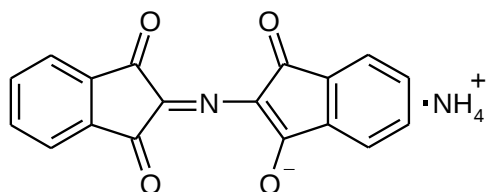
B.



C.



D.



08. ГФ X рекомендует количественную оценку серосодержащих аминокислот йодометрическим методом. При этом идёт реакция окисления

- A. Карбоксильной группы
- B. Сульфгидрильной группы
- C. Аминогруппы
- D. Метильной группы

09. По МФ пеницилламин определяют меркуриметрическим методом. В основе лежит реакция образования хелатного комплекса ртути с

- A. Пеницилламином
- B. Трилоном Б
- C. ЭДТА Na_2
- D. Растворителем

10. Гидроксисовая реакция на пираретам основана на наличии

- A. Карбонильной группы
- B. Лактамного цикла
- C. Аминогруппы
- D. Сложноэфирной группы

ПРИЛОЖЕНИЕ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ФАРМАКОПЕЯ
(фармакопейные статьи)

403. Methioninum

Метионин

d,l - α -Амино – γ -метилтиомасляная кислота

$C_5H_{11}NO_2S$

М.в. 149,21

Описание.

Белый кристаллический порошок с характерным запахом и слегка сладковатым вкусом.

Растворимость.

Трудно растворим в воде, практически нерастворим в органических растворителях, легко растворим в разведенных минеральных кислотах, растворах едких щелочей и аммиака, растворим в растворе карбоната натрия.

Подлинность.

0,05 г препарата растворяют в 1 мл воды при нагревании, прибавляют 5-6 капель раствора нингидрина; появляется сине-фиолетовое окрашивание.

0,05 г препарата нагревают в пробирке с 5-6 каплями 30% раствора едкого натра до получения сплава. Пробирку закрывают кусочком фильтровальной бумаги, которую смачивают 1-2 каплями свежеприготовленного 5% раствора нитропруссид натрия; на фильтровальной бумаге появляется красно-фиолетовое окрашивание.

К охлажденному сплаву добавляют 5 мл воды и подкисляют разведенной серной кислотой; появляется запах сероводорода и меркаптана.

Прозрачность и цветность раствора.

Растворы 0,5 г препарата в 20 мл воды при 25° и 0,5 г препарата в 5 мл разведенной соляной кислоты должны быть прозрачными и бесцветными.

Хлориды.

0,8 г препарата растворяют в 40 мл воды при 25° в течение 5 минут. 10 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,01% в препарате).

Сульфаты.

10 мл того же раствора должны выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,05% в препарате).

Соли аммония.

0,2 г препарата нагревают до кипения с 3 мл раствора едкого натра. Влажная красная лакмусовая бумага не должна синеть в парах кипящей жидкости.

Цианиды.

К 0,5 г препарата прибавляют 10 мл воды, 5 капель раствора сульфата закисного железа, 2 капли раствора хлорида окисного железа, 1 мл раствора едкого натра и слегка нагревают. После подкисления соляной кислотой смесь не должна окрашиваться в синий цвет.

Потеря в весе при высушивании.

Около 0,5 г препарата (точная навеска) сушат при 100 105° до постоянного веса. Потеря в весе не должна превышать 0,5%.

Сульфатная зола и тяжелые металлы.

Сульфатная зола из 0,5 г препарата не должна превышать 0,1% и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001% в препарате).

Мышьяк.

0,5 г препарата не должны давать реакции на мышьяк.

Количественное определение.

1. Около 0,1 г препарата (точная навеска) помещают в колбу Кьельдаля емкостью 200 мл и далее поступают, как указано в статье «Определение азота в органических соединениях». После просветления раствора сжигание продолжают в течение 4-4,5 ч.

Содержание общего азота в препарате должно быть не менее 9,2% и не более 9,5%.

2. Около 0,3 г препарата (точная навеска) помещают в коническую колбу емкостью 250 мл, растворяют в 100 мл воды, прибавляют 5 г фосфата калия двузамещенного, 2 г фосфата калия однозамещенного, 2 г йодида калия и взбалтывают до полного растворения. Затем прибавляют точно 50 мл 0,1 н. раствора йода, закрывают колбу, хорошо перемешивают и оставляют на 30 минут. Избыток йода оттитровывают 0,1 н. раствором тиосульфата натрия, прибавляя в конце титрования раствор крахмала.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 н. раствора йода соответствует 0,007461 г $C_5H_{11}NO_2S$, которого в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 98,5%.

Хранение.

В хорошо закупоренных банках оранжевого стекла, в защищенном от света месте.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АЗОТА В ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЯХ

Прибор для определения азота состоит из парообразователя 1 с предохранительной трубкой 2, сменных грушевидных колб с длинным горлом 3, воронки для ввода щелочи 4 с зажимом или краном 5, брызгоуловителя 6, прямого холодильника 7 и сменных конических колб приемников 8.

В колбу 3 помещают точную навеску вещества, эквивалентную 0.014 - 0,035 г азота, прибавляют 1 г растертой смеси сульфата калия и сульфата меди, взятых в отношении 10:1 и 7 мл концентрированной серной кислоты. Колбу 3 устанавливают наклонно под углом 45°. закрывают стеклянной воронкой и кипятят содержимое до получения светло-зеленого раствора. После этого кипячение продолжают еще 30 мин. В некоторых случаях требуется более продолжительное сжигание после просветления раствора, на что должно быть указано в соответствующих частных статьях. По охлаждении в колбу 3 осторожно приливают при перемешивании 20 мл воды, вновь охлаждают и присоединяют колбу к прибору. В парообразователь 1 наливают воду, подкисленную серной кислотой по метиловому красному. Для обеспечения равномерного кипения воды в парообразователь 1 помещают стеклянные шарики. В приемник 8 перед началом отгонки наливают 20 мл раствора борной кислоты и прибавляют 5 капель смешанного индикатора. Нижний конец внутренней трубки холодильника 7 должен быть опущен в раствор борной кислоты. После сборки прибора в холодильник 7 пускают воду и доводят до кипения воду в парообразователе I. Затем в колбу 3 из воронки 4 через кран или зажим 5 медленно прибавляют 40 мл 30 % раствора едкого натра, следя за тем, чтобы раствор в колбе 3 энергично перемешивался током пара. Для обеспечения большей герметичности прибора в воронке 4 следует оставлять некоторый избыток 30 % раствора едкого натра. Собирают 100 мл отгона. Во время отгонки колбу 3 нагревают так, чтобы объем жидкости в ней оставался постоянным.

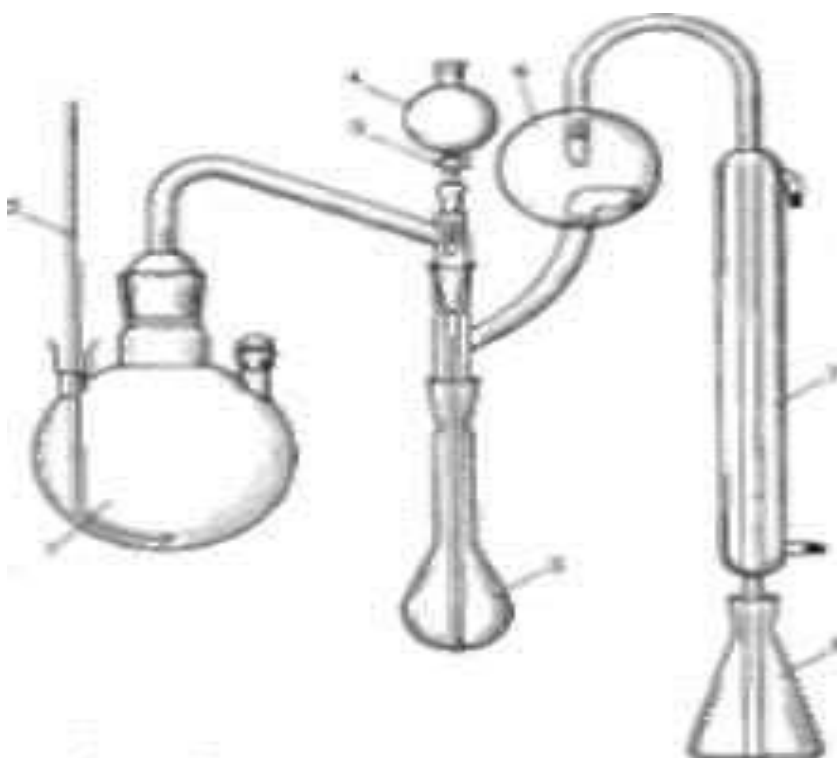
По окончании отгонки опускают приемник, трубку холодильника выводят из жидкости, промывают снаружи водой, продолжая подачу пара в колбу 3 в течение 1-2 мин. Промывную воду собирают

в тот же приемник. После этого прекращают нагревание парообразователя 1 немедленно отсоединяют колбу 3 от прибора. Отгон титруют раствором хлористо-водородной кислоты (0.1 моль/л) до перехода окраски индикатора из зеленой в красно-фиолетовую.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл раствора хлористоводородной кислоты (0.1 моль/л) соответствует 0.001401 г азота.

Рисунок № 1



Прибор для определения азота

Примечание:

- ❖ При минерализации трудносжигаемых веществ допускается использование катализаторов (0.05 г металлического селена или 0,3 г окиси ртути, на что должно быть указано в частях статьи).
- ❖ В случае применения прибора, в которых для соединения отдельных частей используются резиновые трубки и пробки. Перед первым применением их необходимо прокипятить в течение 10 мин в 5% растворе едкого натра и тщательно промыть водой.

РЕКОМЕНДОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея Российской Федерации. XII издание. «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», М. 2008 г.
2. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. III издание. Пятигорск 2003 г.
3. Фармацевтическая химия, под редакцией Арзамазцева А.П. М. «ГЭОТАР-Медиа» 2006.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР. XI издание. 1, 2 том. М. «Медицина», 1987 г.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. XIII издание. Харьков. Торсинг. 1997 г.
3. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. 18 выпуск. М.: «РЛС-Медиа», 2009.

Реактивы, оборудование

