



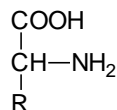
Лекарственные вещества, производные аминокислот алифатического ряда

План

1. Общая характеристика аминокислот.
2. Лекарственные вещества, производные аминокислот алифатического ряда.

Кафедра фармацевтической химии НФаУ

Аминокислоты представляют собой производные карбоновых кислот, содержащие в молекуле одну или несколько аминогрупп. α -Аминокислоты являются структурными фрагментами белков и широко распространены в природе. Из белковых гидролизатов получено более 20 α -аминокислот общей формулы:

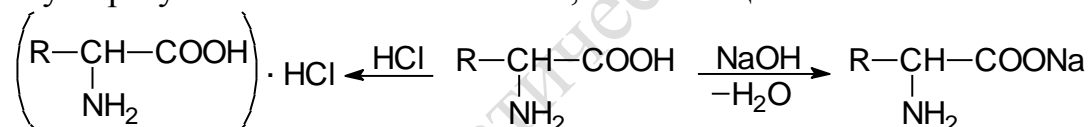


Аминокислоты можно разделить на 2 группы:

- «заменяемые» – аминокислоты, которые синтезируются в организме в количестве, достаточном для удовлетворения потребностей организма;
- «незаменимые» – аминокислоты, которые не синтезируются в организме или синтезируются в незначительном количестве и должны пополняться с пищей.

α -Аминокислоты (кроме простейшего глицина $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH}$) имеют асимметрический атом углерода и существуют в оптически активных формах.

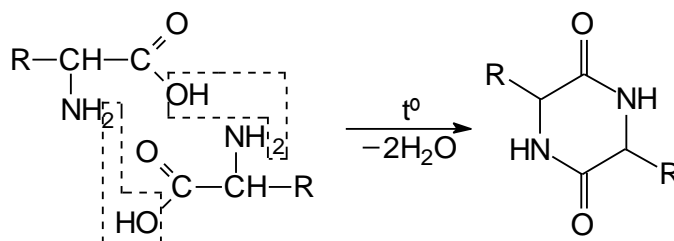
Алифатические аминокислоты чаще растворимы в воде и нерастворимы в органических растворителях. Все аминокислоты имеют амфотерный характер из-за наличия кислотной ($-\text{COOH}$) и основной ($-\text{NH}_2$) групп, поэтому образуют соли как с кислотами, так и со щелочами:



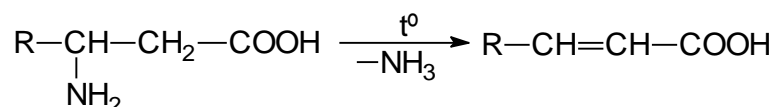
Являясь амфотерными электролитами, они существуют в виде биполярных ионов (внутренние соли), как в водных растворах, так и в твердом состоянии. По взаимному расположению карбоксильной и аминогрупп аминокислоты классифицируют на α -, β -, γ - и т.д. Они отличаются между собой по химическим свойствам:

- **отношение к нагреванию:**

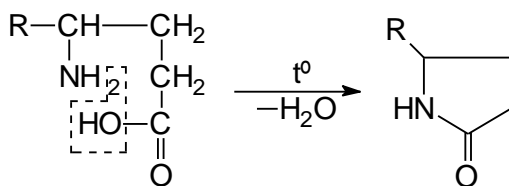
α -аминокислоты – межмолекулярная конденсация с образованием 2,5-дикетопиперазинов:



β -аминокислоты, теряя молекулу аммиака, превращаются в непредельные кислоты:

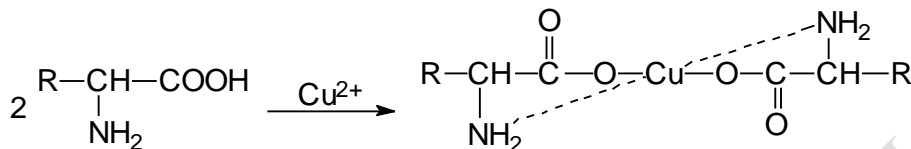


γ-аминокислоты – внутримолекулярная циклизация с образованием лактамов:



- реакция с сульфатом меди:

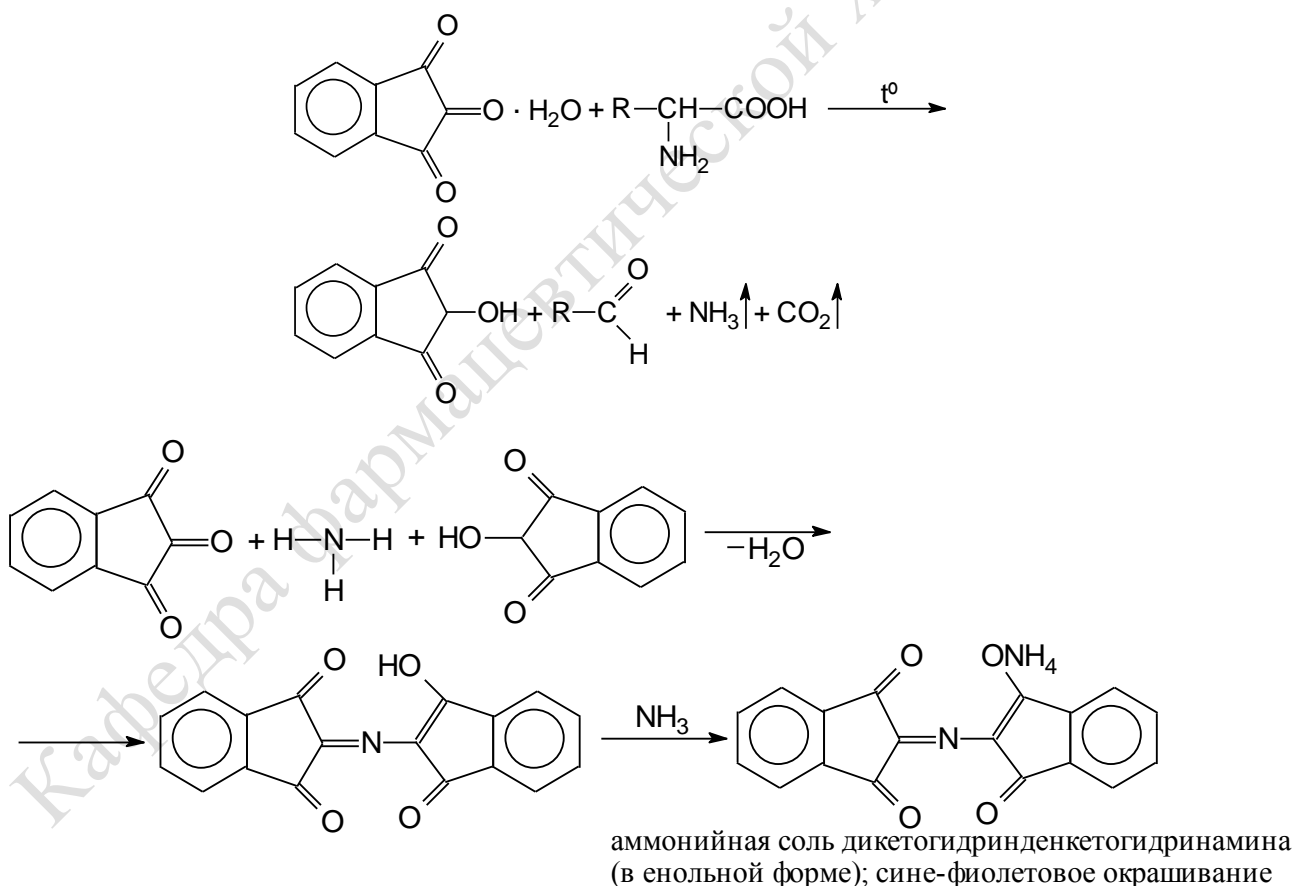
α-аминокислоты образуют прочные комплексные соли темно-синего цвета:



β-аминокислоты с солями меди образуют окрашенные комплексы, но они нестойкие.

γ-аминокислоты в реакцию с сульфатом меди не вступают.

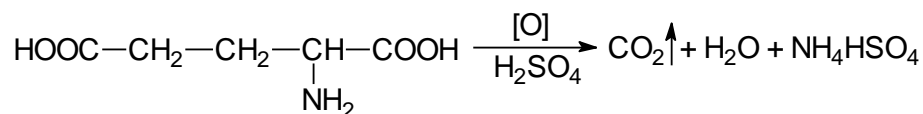
Идентификация. Все аминокислоты образуют сине-фиолетовое окрашивание при нагревании с нингидрином:



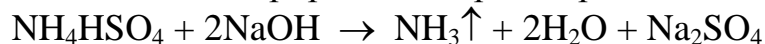
Количественное определение.

1. «Определение азота в органических соединениях после минерализации серной кислотой» (ГФУ) может использоваться для лекарственных веществ, содержащих в своей структуре азот.

Метод состоит из двух стадий: минерализация органического вещества (кипячение в колбе Кьльдаля в присутствии K_2SO_4 , $CuSO_4$, конц. H_2SO_4 и селена) и кислотно-основное титрование:



Затем добавляют концентрированный раствор $NaOH$:



Выделяющийся аммиак отгоняют в колбу-приемник, содержащую 0,01 М раствор кислоты хлористоводородной:



Избыток кислоты хлористоводородной оттитровывают 0,01 М раствором натрия гидроксида, используя в качестве индикатора смешанный раствор метилового красного.

Для повышения точности результатов параллельно проводят контрольный опыт с глюкозой.

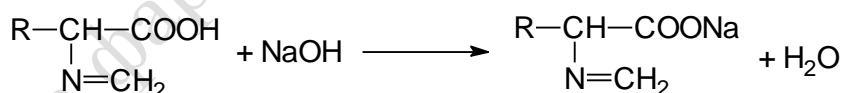
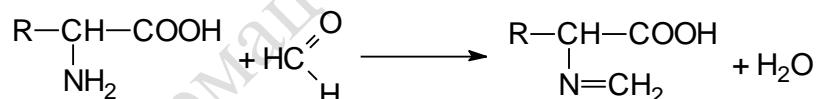
Содержание азота рассчитывают по формуле:

$$\% = \frac{0,01401 \cdot (n_2 - n_1) \cdot \%}{m_n}$$

где: n_1 – объём 0,01 М $NaOH$ в основном опыте

n_2 – объём 0,01 М $NaOH$ в контрольном опыте.

2. Формольное титрование (по Серенсену), которое заключается в том, что к раствору аминокислоты прибавляют нейтрализованный по фенолфталеину формалин. При этом образуется N-метиленовое производное, которое затем титруется щелочью:

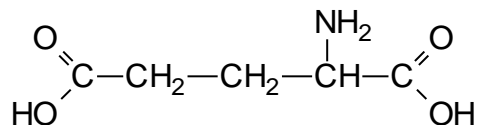


Титрование α -аминокислот щелочью затруднено, так как они существуют в виде внутренних солей

3. Ацидиметрия в неводной среде.

Применение аминокислот в медицинской практике основано на их способности участвовать в азотистом обмене, в синтезе необходимых для нормальной функции организма белков, пептидов, ферментов, гормонов, в образовании конечных продуктов азотистого обмена (аммиака, мочевины) и других жизненно важных процессах.

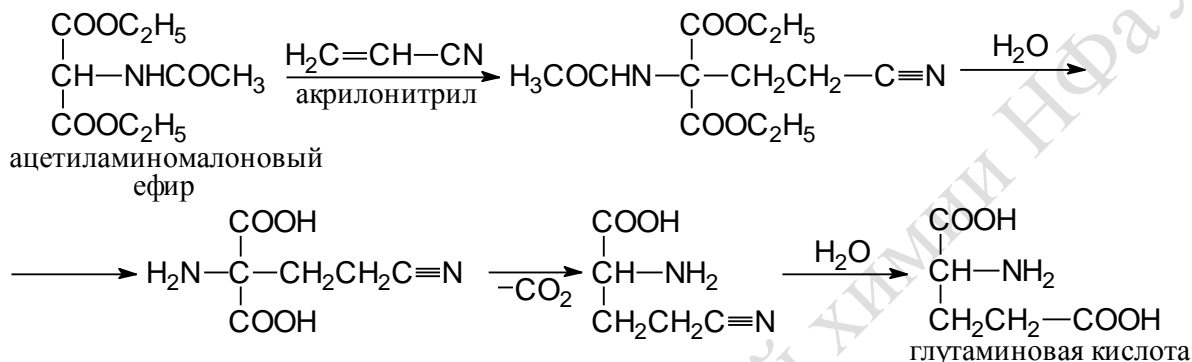
КИСЛОТА ГЛУТАМИНОВАЯ (ACIDUM GLUTAMINICUM*) (ГФУ)



(S)-2-аминопентан-1,5-дикарбоновая кислота

Глутаминовая кислота входит в состав ряда белковых веществ: миозина, казеина, α-лактоглобулина и др., в большом количестве содержится в белках мозга, злаках.

Получение.



Описание. Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы.

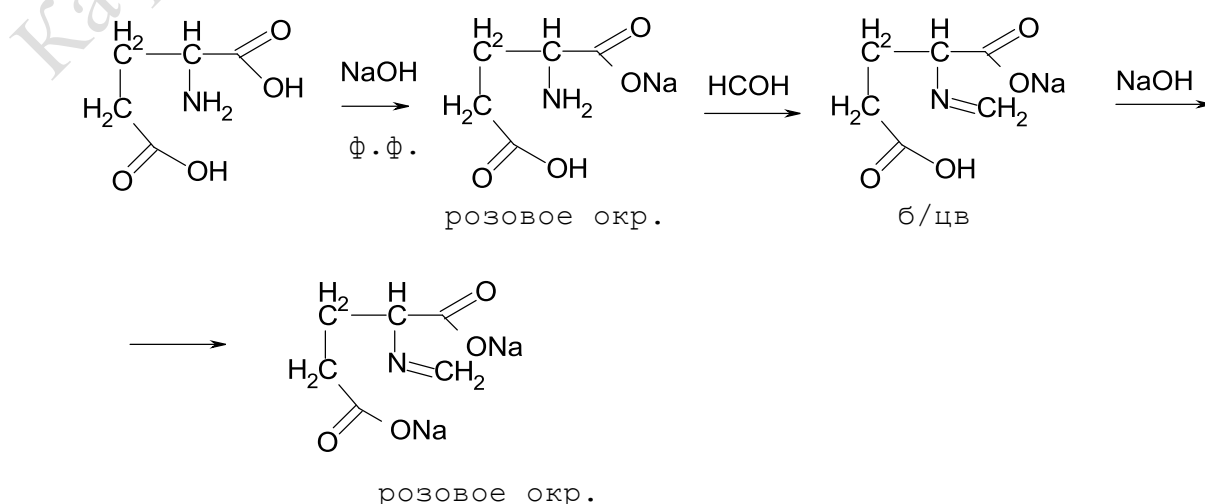
Растворимость. Легко растворим в кипящей воде, мало растворим в холодной воде, практически не растворим в кислоте уксусной, спирте, ацетоне, эфире.

Идентификация. 1. Удельное оптическое вращение 10% раствора кислоты глутаминовой в 1 М растворе кислоты хлористоводородной должно быть от +30,5° до +32,5° (ГФУ).

2. ИК-спектр поглощения субстанции должен соответствовать ИК-спектру поглощения ФСО кислоты глутаминовой (ГФУ).

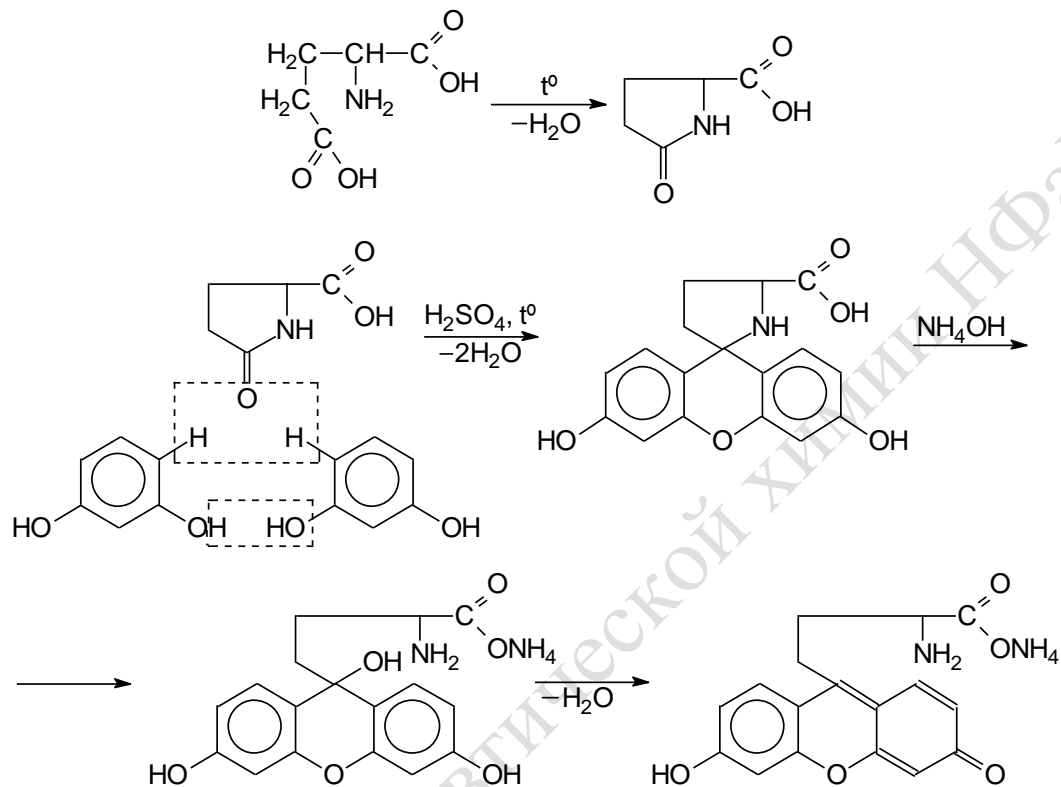
3. Методом тонкослойной хроматографии (ГФУ). На хроматограмму исследуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на одном уровне основного пятна раствора сравнения и соответствовать ему по размеру и окрашиванию. Проявитель – раствор нингидрина (см. общие реакции идентификации аминокислот).

4. Реакция с натрия гидроксидом в присутствии фенолфталеина (ГФУ):



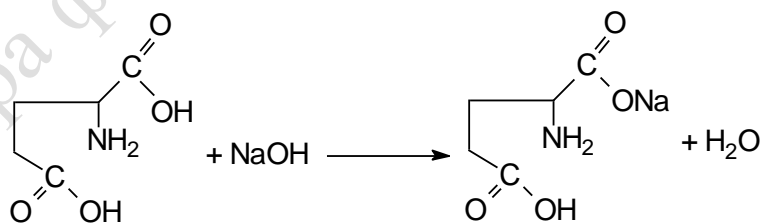
Общий объем 1М раствора натрия гидроксида в этой реакции должен составлять от 4,0 до 4,7 мл.

5. Специфическая реакция: сплавление с резорцином в присутствии конц. кислоты серной – плав красного цвета, при добавлении воды и раствора аммиака появляется красно-фиолетовое окрашивание с зеленой флюоресценцией:



6. Реакция с раствором меди (II) сульфата: в щелочной среде образуется окрашенный в темно-синий цвет медный комплекс.

Количественное определение. 1. Алкалиметрия (ГФУ); (индикатор – бромтимоловый синий); количественное содержание рассчитывают в пересчете на сухое вещество; ($s=1$):



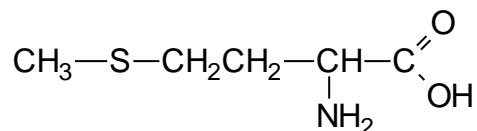
2. Формольное титрование по Серенсену; ($s=1/2$).

3. Метод определения азота в органических соединениях после минерализации кислотой серной.

Хранение. В хорошо закупоренной таре, предохраняющей от действия света.

Применение. В медицинской практике глутаминовая кислота применяется, главным образом, для лечения заболеваний ЦНС, эпилепсии, психозов, реактивных состояний. В педиатрии препарат применяют при задержке психического развития различной этиологии, церебральных параличах, болезни Дауна.

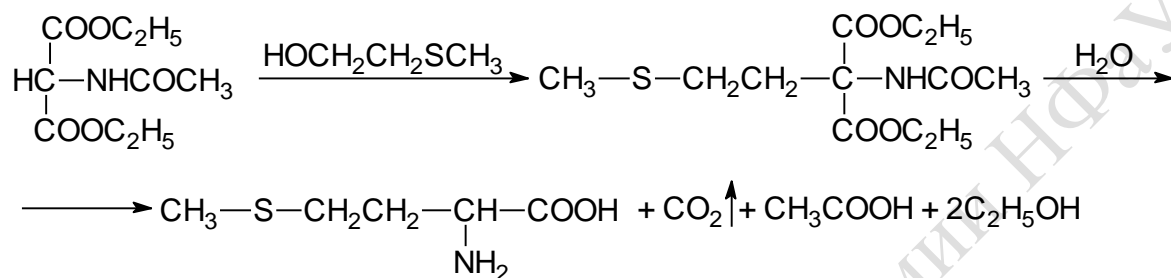
МЕТИОНИН (METIONINUM) (ГФУ)



(S)-2-Амино-4-(метилтио)бутановая кислота

Содержится в белках крови, протоплазмы, в альбумине, казеине.

Получение. Синтетический способ получения метионина аналогичен получению глутаминовой кислоты:



Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

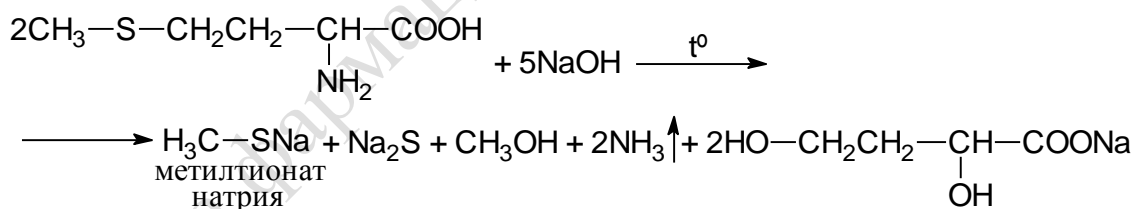
Растворимость. Растворим в воде, очень мало растворим в спирте, практически не растворим в эфире.

Идентификация. 1. Удельное оптическое вращение 20% раствора метионина в кислоте хлористоводородной должно быть от +22,5° до +24,0° (ГФУ).

2. ИК-спектр поглощения субстанции должен соответствовать ИК-спектру ФСО метионина (ГФУ).

3. Методом ТСХ (см. кислоту глутаминовую) (ГФУ).

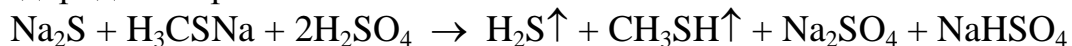
4. Реакция с натрия гидроксидом и натрия нитропруссидом в присутствии глицина (ГФУ):



Выделившийся натрия сульфид с раствором натрия нитропруссида образует окрашенный в темно-красный цвет комплекс:



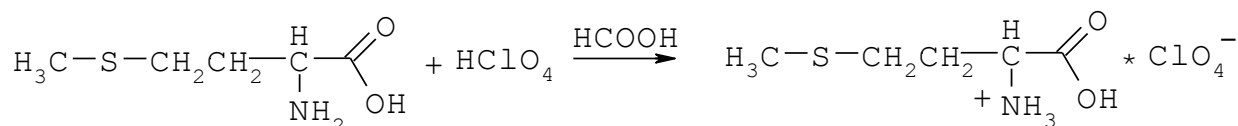
5. При подкислении полученной в реакции 4 смеси появляется запах сероводорода и меркаптана:



6. С раствором меди (II) сульфата в присутствии натрия ацетата образуется сиреневато-синий осадок.

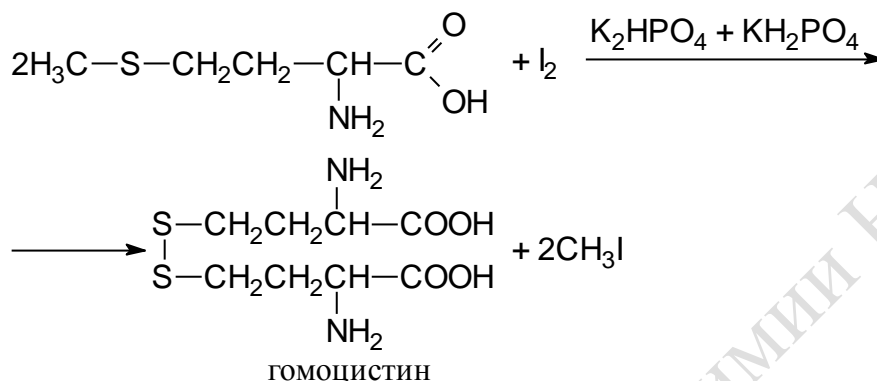
Количественное определение. 1. Ацидиметрия в неводной среде (ГФУ).

Навеску субстанции титруют в среде кислоты муравьиной безводной 0,1 М раствором кислоты хлорной с потенциометрически фиксированием конечной точки титрования. Пересчет ведут на сухое вещество; (s=1):

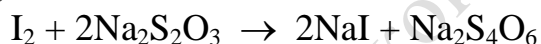


2. Методом определения азота в органических соединениях после минерализации кислотой серной.

3. Йодометрия в среде фосфатного буфера в присутствии калия йодида, обратное титрование; (s=2):

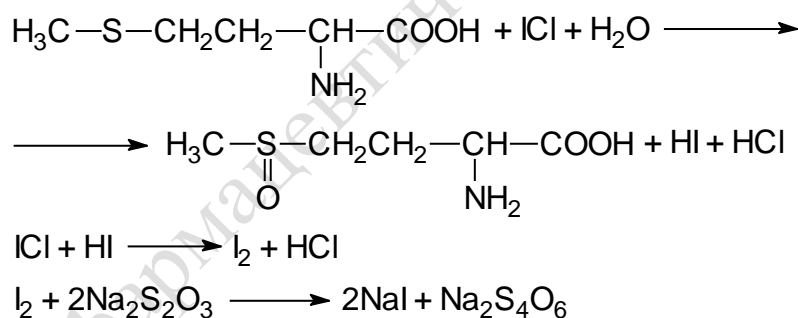


Избыток йода оттитровывают раствором натрия тиосульфата (индикатор – крахмал):



1. Формольное титрование по Серенсену (s=1).

2. Йодхлорметрия, обратное титрование, индикатор – крахмал; (s=1/2):

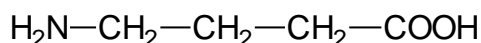


Хранение. В плотно закупоренной таре, в защищенном от света месте.

Применение. Для лечения и предупреждения заболеваний и токсических поражений печени (цирроз, поражение мышьяковистыми препаратами, хлороформом, бензолом и др.), а также при хроническом алкоголизме, сахарном диабете и др.

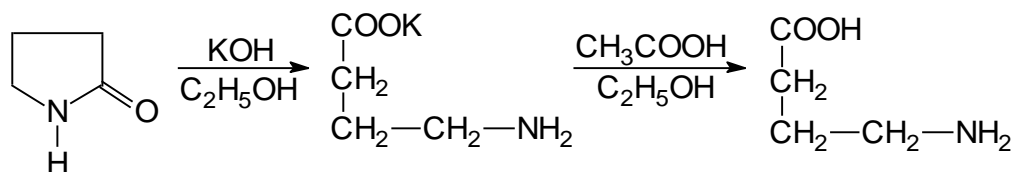
АМИНАЛОН (AMINALONUM)

Acidum gamma-aminobutyricum*



γ-аминомасляная кислота

Получение. Щелочным гидролизом пирролидона-2:

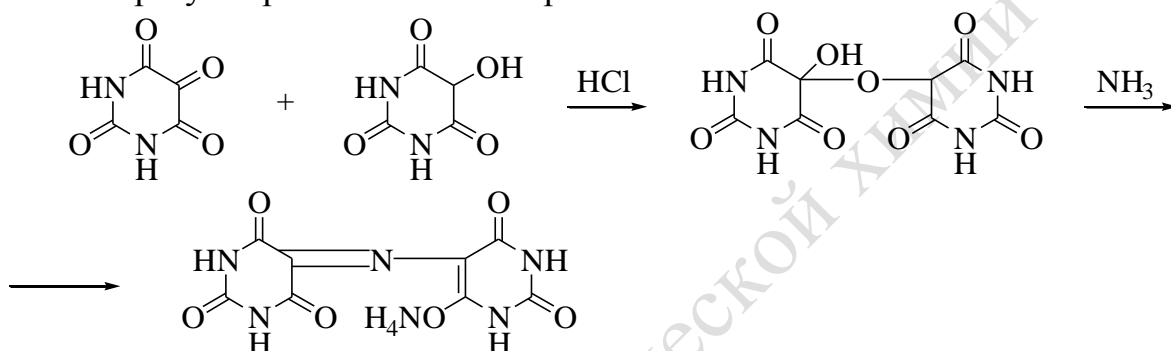


Описание. Белый кристаллический порошок со слабым специфическим запахом. Гигроскопичен.

Растворимость. Легко растворим в воде.

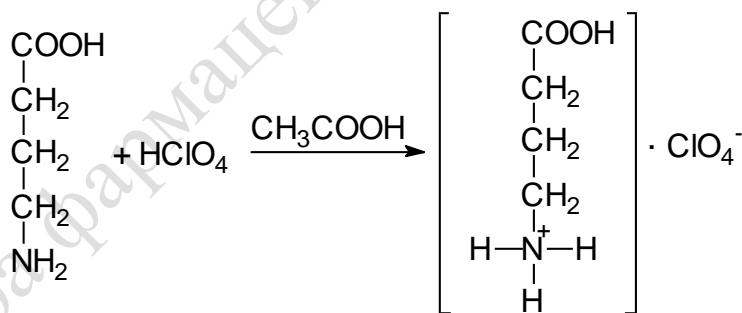
Идентификация. 1. Реакция с нингидрином.

1. При сплавлении субстанции с калия тиоцианатом выделяется сероводород, который обнаруживают с помощью свинцово-ацетатной бумаги.
2. При нагревании субстанции выделяется аммиак, который с аллоксаном образует ярко малиновое окрашивание:



Измеряют оптическую плотность окрашенного продукта при $\lambda=526$ нм.

Количественное определение. 1. Ацидиметрия в неводной среде (АНД); (s=1):



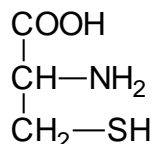
2. Метод определения азота в органических соединениях после минерализации кислотой серной.

3. Формольное титрование по Серенсену.

Хранение. В хорошо закупоренной таре.

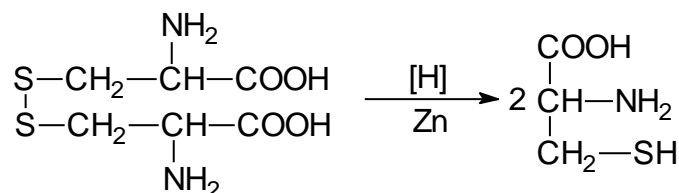
Применение. Нейротропное средство.

ЦИСТЕИН (CYSTEINUM) (ГФУ)



1-амино-2-меркаптопропионовая кислота
или (R)-2-амино-3-меркаптопропановая кислота

Получение. Цистин (составная часть рогов или шерсти крупного рогатого скота) восстанавливают водородом в присутствии катализаторов:



Описание. Белый кристаллический порошок со слабым специфическим запахом.

Растворимость. Легко растворим в воде и 96% спирте, практически не растворим в эфире.

Идентификация. 1. Удельное оптическое вращение 12% раствора субстанции в кислоте хлористоводородной должно быть от +8 до +9,5° в пересчете на сухое вещество (ГФУ).

2. ИК-спектр поглощения субстанции должен соответствовать ИК-спектру поглощения ФСО цистеина (ГФУ).

3. Реакция с нингидрином (ГФУ).

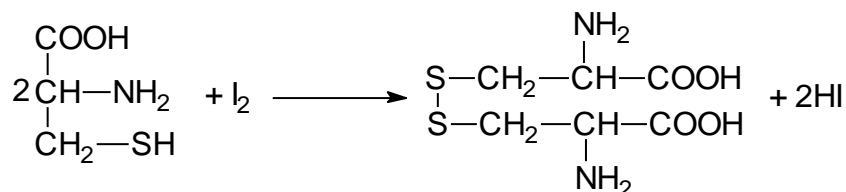
4. Красно окрашивание с раствором натрия нитропруссидом (за счет выделения в щелочной среде натрия сульфида) (ГФУ).

5. К субстанции прибавляют раствор водорода пероксида концентрированный и раствор железа (III) хлорида. К полученному раствору прибавляют кислоту хлористоводородную разбавленную и раствор бария хлорида; образуется белое помутнение или осадок (ГФУ).

6. С раствором меди (II) сульфата образуется черный осадок.

7. С раствором железа (III) хлорида образуется синее, быстро исчезающее окрашивание.

Количественное определение. 1. Йодометрия, обратное титрование, индикатор – крахмал (ГФУ). Параллельно проводят контрольный опыт, пересчет ведут на сухое вещество; (s=2):



2. Определение азота в органических соединениях (s=1).

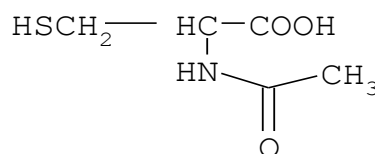
3. Формальное титрование по Серенсену (s=1).

Хранение. В хорошо закупоренной таре, предохраняющей от действия света.

Применение. При начальных формах катаракты, для электрофореза (5%-ный водный раствор).

АЦЕТИЛЦИСТЕИН (ACETYLCYSTEINUM)

Acetylcysteine*



2-ацетамидо-3-меркаптопропановая кислота
или (R)-2-ацетамидо-3-меркаптопропановая кислота

Свойства. Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы.

Растворимость. Легко растворим в воде и 96% спирте, практически не растворим в метилен хлориде.

Идентификация. 1. По величине удельного оптического вращения (ГФУ).

2. ИК-спектр поглощения субстанции должен соответствовать ИК-спектру поглощения ФСО ацетилцистеина (ГФУ).

3. Методом тонкослойной хроматографии (ГФУ).

4. Реакция с раствором натрия нитропруссидом и раствором аммония гидроксида концентрированного, образуется темно-фиолетовое окрашивание.

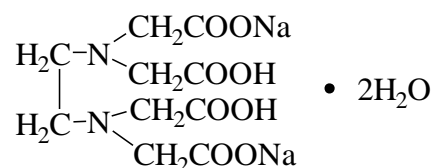
Количественное определение. 1. Йодометрия, прямое титрование индикатор – крахмал, $s=2$ (уравнение реакции см. цистеин).

Хранение. В хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света.

Применение. Эффективный муколитический препарат. Применяется при заболеваниях органов дыхания, сопровождающихся повышенной вязкостью мокроты.

ДИНАТРИЯ ЭДЕТАТ (DINATRII EDETAS) (ГФУ)

Disodium edetate*



Динатрия дигидро (этилендинитрил)тетраацетата дигидрат

Свойства. Кристаллический порошок белого цвета.

Растворимость. Растворим в воде, умеренно растворим в 96% спирте, практически не растворим в эфире.

Идентификация. 1. ИК-спектр поглощения субстанции должен соответствовать ИК-спектру поглощения ФСО динатрия эдетата (ГФУ).

2. При добавлении к раствору субстанции раствора свинца нитрата и раствора калия йодида не должен образоваться желтый осадок. При

последующем пощелачивании раствором аммиака и прибавлении раствора аммония оксалата; не должен образовываться осадок (ГФУ).

3. При добавлении к раствору субстанции раствора кальция хлорида в щелочной среде и раствора аммония оксалата; не должен образовываться осадок (ГФУ).

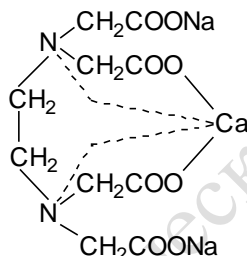
4. Субстанция дает характерные реакции на натрий (ГФУ).

Количественное определение. Титруют раствором свинца нитрата в присутствии гексаметилентетрамина и кислоты хлористоводородной разведенной (индикатор – ксиленоловый оранжевый) (ГФУ); (s=1).

Хранение. В защищенном от света месте.

Применение. Комплексообразующее (детоксицирующее) средство. Применяют при заболеваниях, связанных с избыточным отложением солей кальция в организме.

РАСТВОР ТЕТАЦИН-КАЛЬЦИЯ 10% ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ (SOLUTIO TETACINI CALCII 10% PRO INJECTIONIBUS)



Идентификация. 1. Реакция на Na^+ .

2. Реакция на Ca^{2+} .

3. При добавлении препарата к раствору комплексной соли, полученной взаимодействием железа (III) хлорида и аммония тиоцианата, красная окраска переходит в желтую.

Чистота. Примесь катиона кальция определяют количественно комплексонометрическим титрованием.

Количественное определение. Титруют раствором свинца нитрата в присутствии гексаметилентетрамина и кислоты хлористоводородной разведенной (индикатор – ксиленоловый оранжевый).

Хранение. В защищенном от света месте.

Применение. Комплексообразующее (детоксицирующее) средство.

Литература.

1. Державна фармакопея України. – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
2. Державна фармакопея України. – 1-е вид., Доповнення 1. – Х.: РІРЕГ, 2004. – 494 с.
3. Государственная фармакопея СССР. XI издание. Выпуск I. – М.: Медицина, 1987. – 334 с.
2. Государственная фармакопея СССР. XI издание. Выпуск II. – М.: Медицина, 1989. – 398 с.
3. Государственная фармакопея СССР. X издание. – М.: Медицина, 1968. – 1079 с.
4. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. – В 2 ч. Ч.1. Общая фармацевтическая химия: Учеб. для фармац. ин-тов и фак. мед. ин-тов. – М.: Высш. шк., 1993. – 432 с.
5. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. – В 2 ч. Ч.1. Специальная фармацевтическая химия: Учеб. для фармац. ин-тов и фак. мед. ин-тов. – Пятигорск, 1996. – 608 с.
6. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. – М.: Медицина, 1986. – 768 с.
7. Мелентьева Г.А. Фармацевтическая химия. – В 2-х Т. – М.: Медицина, 1976. – Т. I. – 780 с., Т. II. – 827 с.
8. Туркевич М Фармацевтична хімія. – Київ: Вища школа, 1973. – 495 с.
9. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии. /Под ред. А.П. Арзамасцева. – М.: Медицина, 1987. – 303 с.
10. Анализ фармацевтических препаратов и лекарственных форм. /Н.П. Максютин, Ф.Е. Каган и др. – Киев: Здоров'я, 1976. – 248 с. Л.А. Кириченко и др. – Киев: Здоров'я, 1984. – 224 с.
11. Методы анализа лекарств./ Н.П. Максютин, Ф.Е. Каган, Л.А. Кириченко и др. – Киев: Здоров'я, 1984. – 224 с.
12. Кулешова М.И., Гусева Л.Н., Сивицкая О.К. Анализ лекарственных форм, изготавливаемых в аптеках. – М.: Медицина, 1989. – 288 с.
13. Справочник провизора-аналитика. /Под ред. Д.С. Волоха и Н.П. Максютин. – Киев: Здоров'я, 1989. – 200 с.
14. Лабораторные работы по фармацевтической химии. /Под ред. В.Г. Беликова. – М.: Высшая школа, 1989. – 375 с.
15. Полюдек-Фабини Р., Бейрих Т. Органический анализ: Пер. с нем. – Л.: Химия, 1981. – 624 с.
16. Брутко Л.И., Гриценко С.В. Руководство по количественному анализу лекарственных препаратов. – М.: Медицина, 1978. – 256 с.
17. Кирхнер Ю. Тонкослойная хроматография: В 2-х т.; Пер. с англ. — М.: Мир, 1981; Т.1. – 616 с.; Т.2. – 523 с.
18. Мазор Л. Методы органического анализа: Пер. с англ. — М.: Мир, 1986. – 584 с.
19. Методы идентификации фармацевтических препаратов. /Н.П. Максютин, Ф.Е. Каган и др. – Киев: Здоров'я, 1978. – 240 с.
20. Машковский М.Д. Лекарственные средства : пособие для врачей. — Харьков: Торсинг, 1997. – 2 т. – 13-е изд. Т. I – 560 с., Т. II – 592 с.
21. Рубцов М.В., Байчиков А.Г. Синтетические химико-фармацевтические препараты. – М.: Медицина, 1971. – 328 с.
22. Погодина Л.И. Анализ многокомпонентных лекарственных форм. – Минск: Вышейш. шк., 1985. – 240 с.
23. Технология и стандартизация лекарств. Сб. научных трудов ГНЦЛС /Под ред. В.П. Георгиевского и Ф.А. Конева. – Харьков: ООО «Рирег», 1996. – 777 с.
24. British Pharmacopoeia, 1999. – CD-ROM, v. 3.0.
25. European Pharmacopoeia. Third Edition. Supplement, 1998. Council of Europe Strasbourg.
26. Надлежащая производственная практика лекарственных средств /Под ред. Н.А. Ляпунова, В.А. Загория, В.П. Георгиевского, Е.П. Безуглой. – К.: «Морион», 1999. – 896 с.