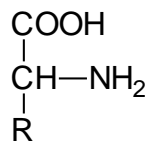


Лікарські речовини – похідні амінокислот аліфатичного ряду

План

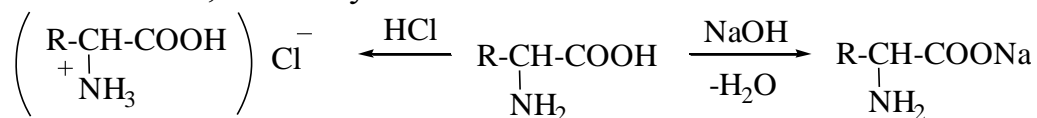
- 1. Загальна характеристика амінокислот.**
- 2. Лікарські речовини – похідні амінокислот аліфатичного ряду.**

Амінокислоти – похідні карбонових кислот, що містять в молекулі одну або декілька аміногруп. α -Амінокислоти є структурними елементами білків і широко поширені в природі. З білкових гідролізатів отримано більше за 20 α -амінокислот загальної формули:



α -Амінокислоти (крім найпростішого гліцину $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH}$) мають асиметричний атом вуглецю і існують в оптично активних формах.

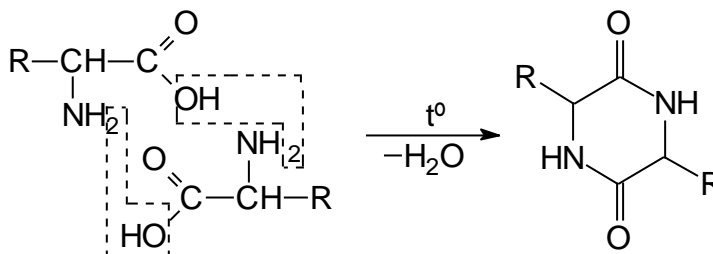
Аліфатичні амінокислоти частіше розчинні у воді і не розчинні в органічних розчинниках. Всі амінокислоти мають амфотерний характер через наявність кислотної ($-\text{COOH}$) і основної ($-\text{NH}_2$) груп, тому утворюють солі як з кислотами, так і з лугами:



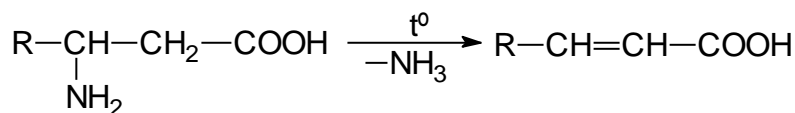
Як амфотерні електроліти, вони існують у вигляді біполярних іонів (внутрішні солі), як у водних розчинах, так і в твердому стані. У залежності від взаємного розташування карбоксильної та аміногруп амінокислоти класифікують на α -, β -, γ - та ін. Вони відрізняються між собою за хімічними властивостями:

При нагріванні:

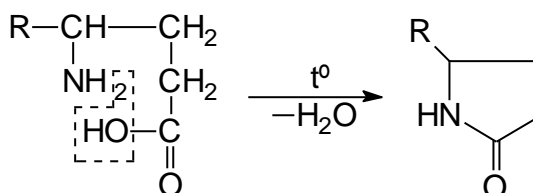
α -амінокислоти – утворюють 2,5-дикетопіперазини внаслідок міжмолекулярної конденсації:



β -амінокислоти, втрачаючи молекулу аміаку, перетворюються в ненасичені кислоти:

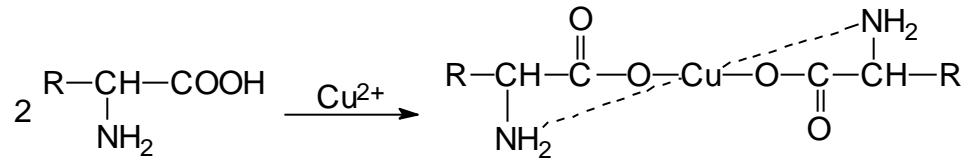


γ -амінокислоти – утворюють лактами внаслідок внутрішньомолекулярної циклізації:



При взаємодії з купруму сульфатом:

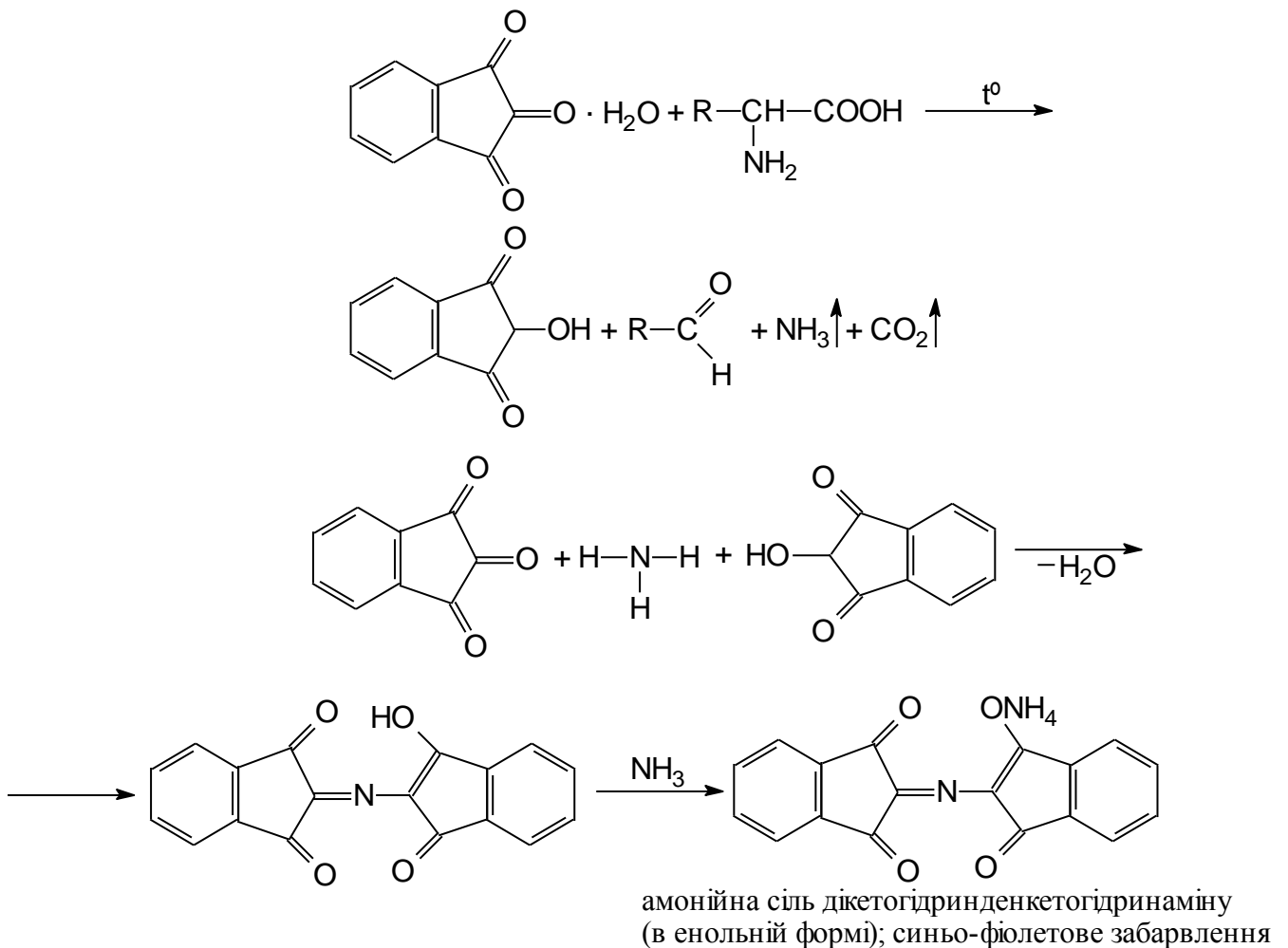
α -амінокислоти утворюють дуже міцні комплексні солі темно-синього кольору:



β -амінокислоти з солями купруму утворюють забарвлені комплекси, але вони дуже нестійкі;

γ -амінокислоти в реакцію з сульфатом купруму не вступають.

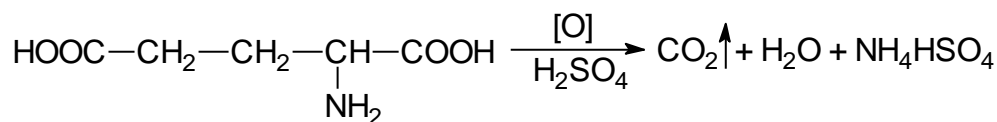
Ідентифікація. Всі амінокислоти утворюють синьо-фіолетове забарвлення при нагріванні з нінгідрином:



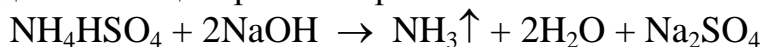
Кількісне визначення.

1. Визначення азоту після мінералізації сірчаною кислотою (метод К'ельдаля).

Метод включає дві стадії: мінералізацію органічної речовини (кип'ятіння в спеціальному приладі в присутності K_2SO_4 , CuSO_4 , конц. H_2SO_4 і селену) і кислотно-основне титрування:



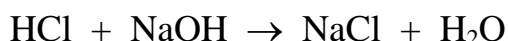
Потім додають концентрований розчин NaOH:



Аміак, що виділяється, відганяють у колбу-приймач, що містить 0,01 M розчин кислоти хлористоводневої:



Надлишок кислоти хлористоводневої титрують 0,01 M розчином натрію гідроксиду, використовуючи як індикатор змішаний розчин метилового червоного:



Випробування повторюють використовуючи замість випробовуваної речовини глюкозу:

Вміст азоту розраховують за формулою:

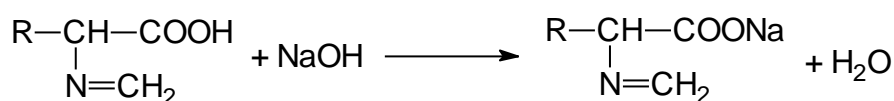
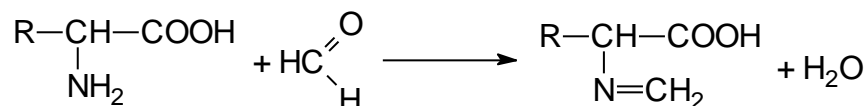
$$\text{вміст азоту} = \frac{0,01401 \cdot (n_2 - n_1)}{m_n} \%$$

де: n_1 – об'єм 0,01 M NaOH в основному досліді, мл;

n_2 – об'єм 0,01 M NaOH у контрольному досліді, мл;

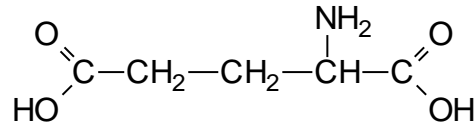
m_n – маса наважки випробовуваної речовини, г.

- Алкаліметрія за методом Серенсена (формольне титрування). Титрування вільних амінокислот лугом ускладнене, оскільки вони існують у вигляді внутрішніх солей, тому до розчину амінокислоти додають нейтралізований за фенолфталеїном формалін. При цьому утворюється N-метиленове похідне, а звільнена карбоксильна група може бути відтитрована натрію гідроксидом:



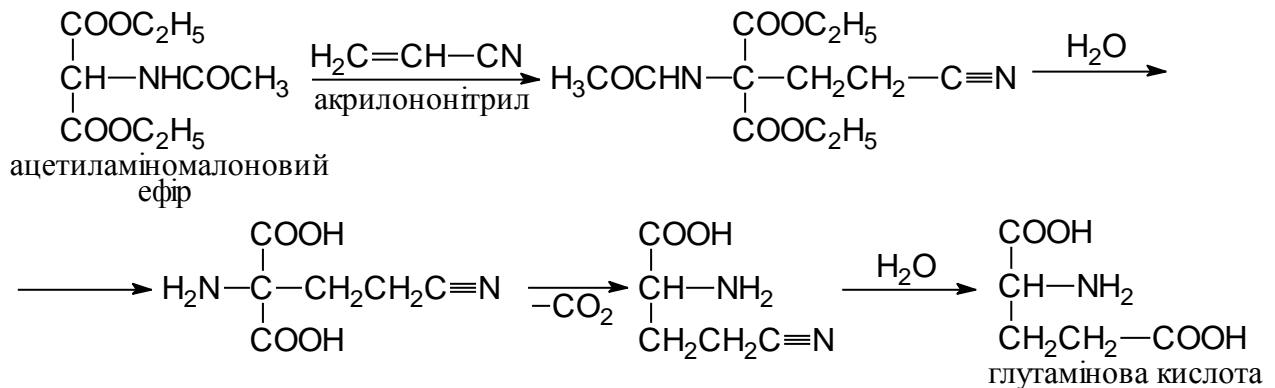
- Кислотно-основне титрування в неводному і водному середовищах та змішаних розчинниках (спирт-вода, ацетон-вода).
- Редокс-методи для сірковмісних амінокислот (йодоμεтрія, йодохлорометрія тощо).

Застосування амінокислот у медичній практиці ґрунтується на їх здатності брати участь в азотистому обміні, у синтезі необхідних для нормального функціонування організму білків, пептидів, ферментів, гормонів, в утворенні кінцевих продуктів азотистого обміну (аміаку, сечовини) та інших життєво важливих процесах.

Кислота глутамінова (Acidum glutamicum) (ДФУ)**(S)-2-амінопентан-1,5-дикарбонова кислота**

Глутамінова кислота входить до складу ряду білкових речовин: міозину, казеїну, α -лактоглобуліну та ін., у великій кількості міститься в білках мозку, злаках.

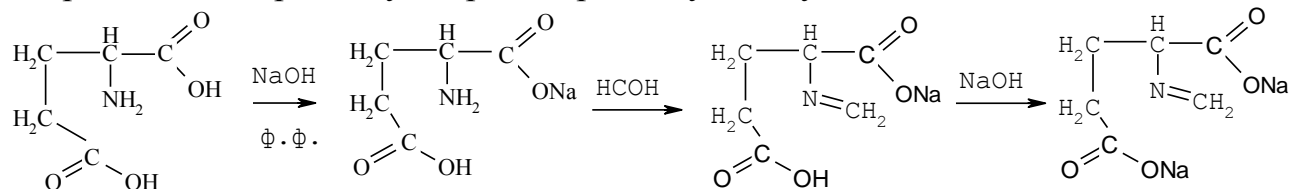
Здобування. Кислоту глутамінову здобувають гідролізом білкових речовин або синтетично. Вихідними речовинами для синтезу є акрилонітрил та ацетиламіномалоновий ефір:



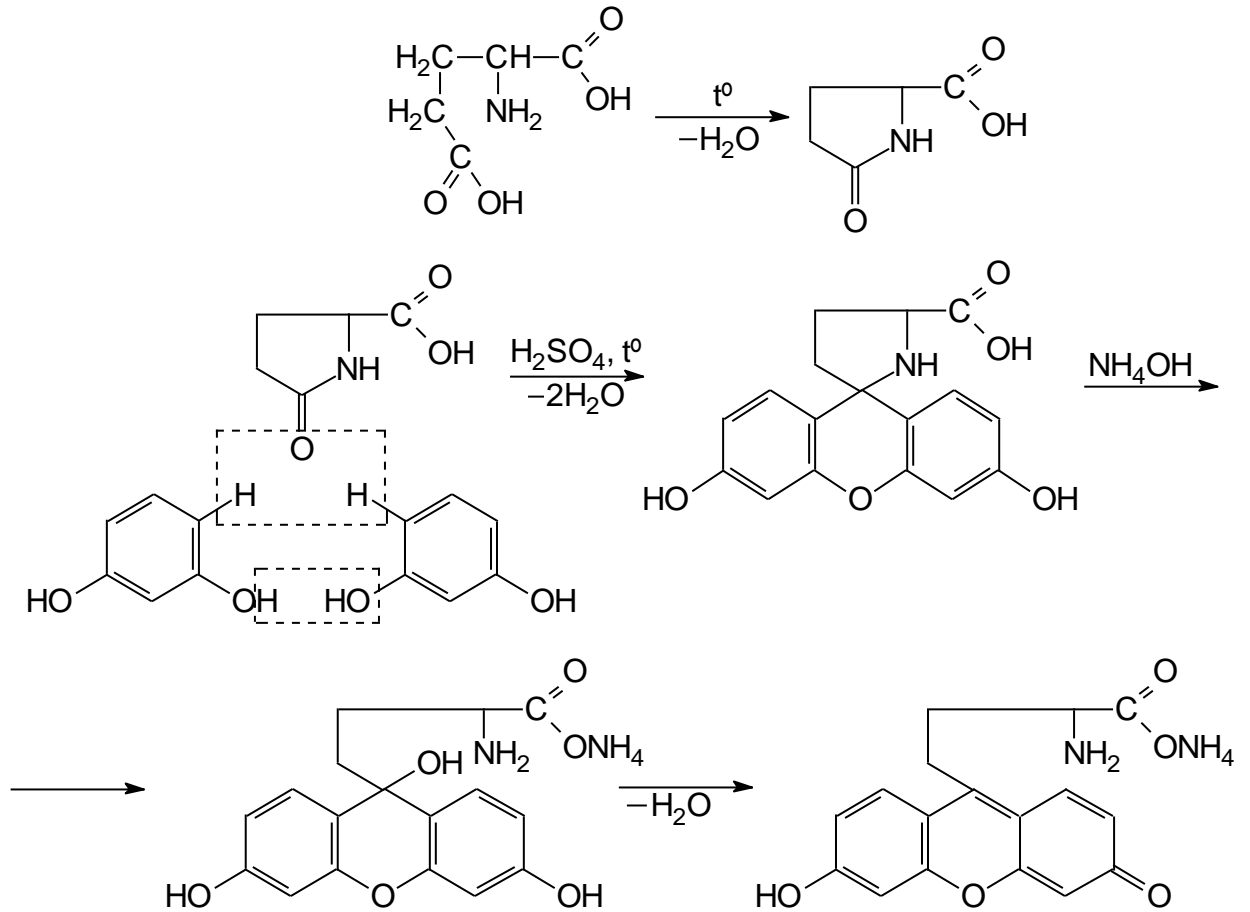
Властивості. Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали. Легко розчинний в киплячій воді, мало розчинний у холодній воді, практично не розчинний в кислоті оцтовій, ацетоні, 96% спирті і ефірі.

Ідентифікація. 1. За фізичними константами: температура плавлення, питома обертання; фізико-хімічними методами: ІЧ-спектроскопія та тонкошарова хроматографія.

2. Реакція із натрію гідроксидом у присутності формаліну і фенолфталеїну. До розчину кислоти глутамінової додають фенолфталеїн і 1 M розчин натрію гідроксиду до появи червоного забарвлення. Потім додають розчин формальдегіду; розчин знебарвлюється. До одержаного розчину додають 1 M розчин натрію гідроксиду до появи червоного забарвлення. Загальний об'єм витраченого 1M розчину натрію гідроксиду має бути від 4,0 мл до 4,7 мл:

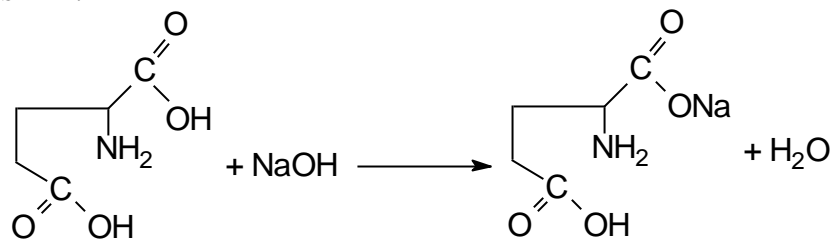


3. Нефармакопейна реакція: під час сплавлення з резорцином у присутності конц. H_2SO_4 утворюється плав червоного кольору; при додаванні води і розчину аміаку з'являється червоно-фіолетове забарвлення з зеленою флуоресценцією:



4. Нефармакопейна реакція з $CuSO_4$: у лужному середовищі утворюється комплексна сіль забарвлена у темно-синій колір.

Кількісне визначення. 1. Алкаліметрія, пряме титрування, індикатор – бром тимоловий синій, $s = 1$:



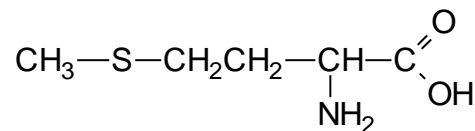
2. Визначення азоту після мінералізації кислотою сульфатною.

3. Алкаліметрія за методом Серенсена (формольне титрування), $s=1/2$.

Зберігання. У добре закупореній тарі, яка вберігає від дії світла.

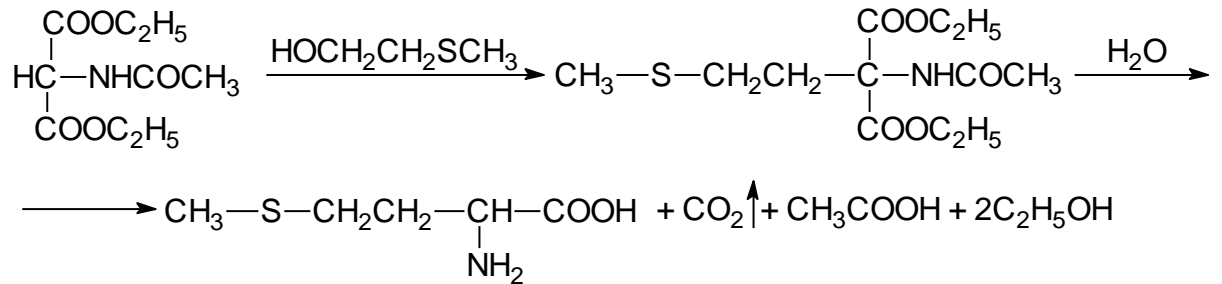
Застосування. У медичній практиці кислота глутамінова застосовується, головним чином, для лікування захворювань ЦНС, епілепсії, психозів, реактивних станів. У педіатрії лікарський засіб застосовують при затримці психічного розвитку різної етіології, церебральних паралічах, хворобі Дауна.

Метіонін (Metioninum) (ДФУ)



(S)-2-аміно-4-(метилтіо)бутанова кислота

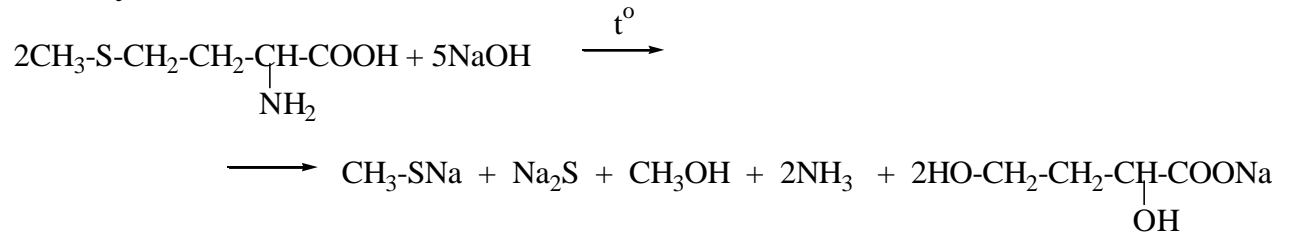
Здобування. Синтезують конденсацією ацетиламінмалонового ефіру та β-метилтіоетанолу з подальшим гідролізом утвореної сполуки:



Властивості. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору або безбарвні кристали. Розчинний у воді, дуже мало розчинний у 96% спирті, практично не розчинний в ефірі.

Ідентифікація. 1. За фізико-хімічними константами: питоме обертання, ІЧ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.

2. Реакція з натрію гідроксидом та натрію нітропрусидом у присутності гліцину:

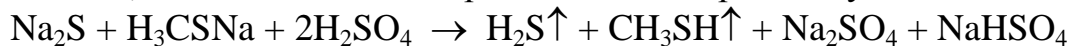


метилтіонат
натрію

Натрію сульфід, що утворився, з натрію нітропрусидом дає темно-червоне забарвлення:



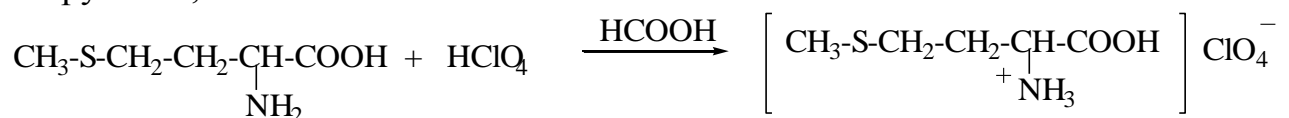
3. Нефармакопейні реакції. а) Після лужного гідролізу реакційну суміш підкислюють; з'являється запах сірководню та меркаптану:



б). При нагріванні лікарського засобу з розчином нінгідрину з'являється синьо-фіолетове забарвлення.

в). Із розчином купруму сульфату в присутності натрію ацетату утворюється бузково-синій осад.

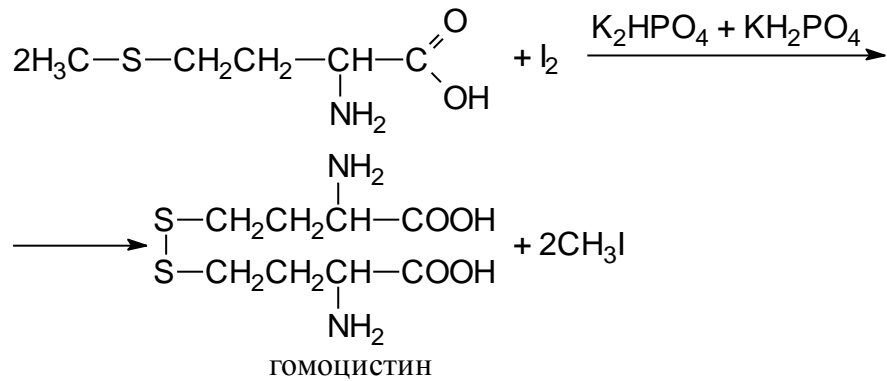
Кількісне визначення. 1. Ацидиметрія у неводному середовищі (ДФУ), пряме титрування, з потенціометричним фіксуванням кінцевої точки титрування, s=1:



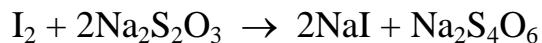
2. Визначення азоту після мінералізації кислотою сульфатною.

3. Алкаліметрія за методом Серенсена (формольне титрування), s=1.

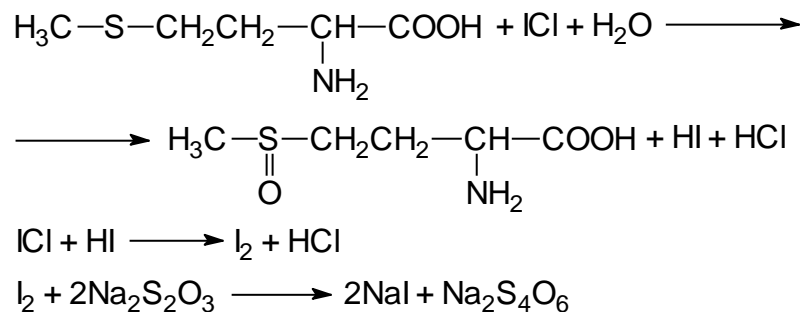
4. Йодометрія в середовищі фосфатного буферу в присутності калію йодиду, s=2:



Надлишок йоду відтитрують розчином натрію тіосульфату, індикатор – крохмаль:



5. Йодхлорметрія, зворотне титрування, індикатор – крохмаль, s=1:

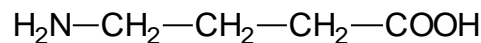


Зберігання. У добре закупорених склянках із темного скла, у захищеному від світла місці.

Застосування. Для лікування і попередження захворювань і токсичних уражень печінки (цироз, ураження сполуками миш'яку, хлороформом, бензолом та ін.), а також при хронічному алкоголізмі, цукровому діабеті та ін.

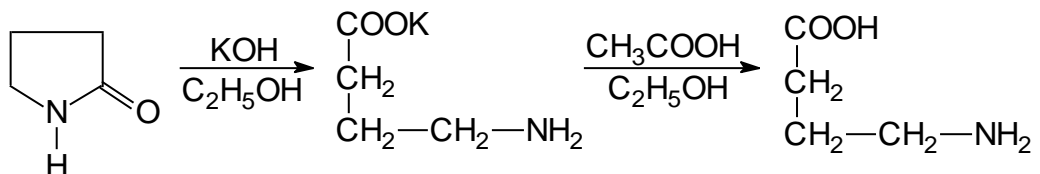
Аміналон (Aminalonum)

Acidum gamma-aminobutyricum*



γ-аміномасляна кислота

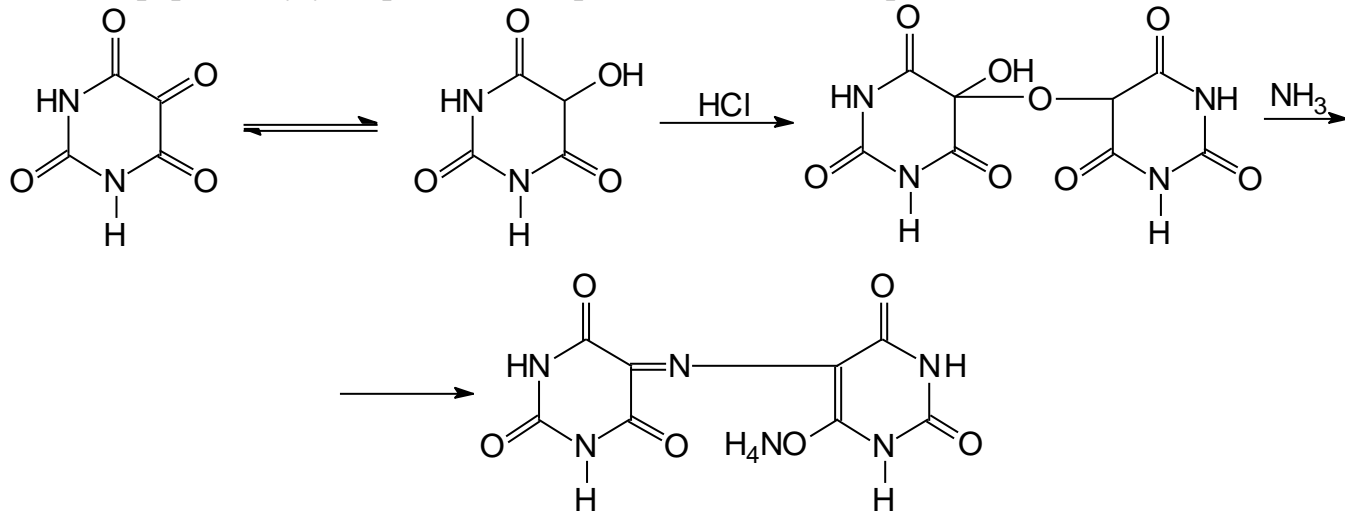
Здобування. Лужним гідролізом піролідону-2:



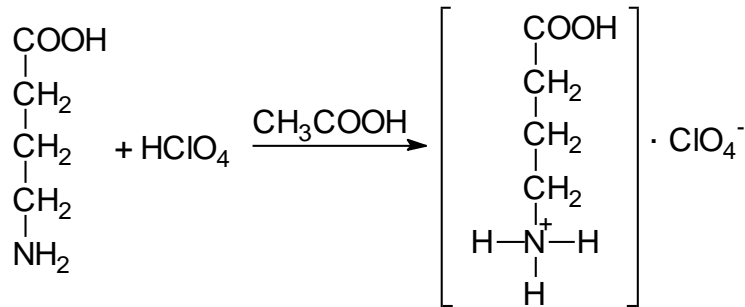
Властивості. Білий кристалічний порошок зі слабким специфічним запахом, гіркуватий на смак. Гігроскопічний. Легко розчинний у воді, дуже мало розчинний у спирті, практично не розчинний у хлороформі, ацетоні.

Ідентифікація. 1. Реакція з нінгідрином.

- При сплавленні з калію тіоціанатом виділяється сірководень, який виявляють за допомогою свинцевого паперу.
- При нагріванні суміші аміналону з алоксаном у середовищі диметилформаміду утворюється яскраво-малинове забарвлення:

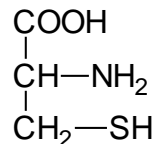


Кількісне визначення. 1. Ацидиметрія у неводному середовищі, пряме титрування, індикатор – кристалічний фіолетовий, $s = 1$:



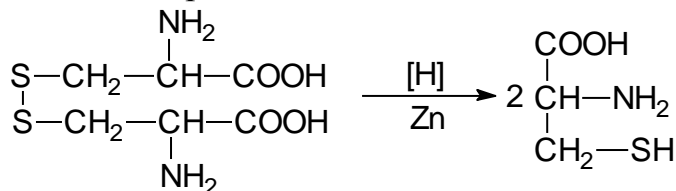
- Визначення азоту після мінералізації кислотою сульфатною.
 - Алкаліметрія за методом Серенсена (формольне титрування), $s = 1$.
- Зберігання.** У добре закупореній тарі, у сухому, прохолодному, захищеному від світла місці.
- Застосування.** Нейротропний засіб. Застосовують при ослабленні пам'яті, атеросклерозі мозкових судин, порушенні мозкового кровообігу.

Цистеїн (Cysteinum) (ДФУ)



(R)-2-аміно-3-меркаптопропанова кислота

Здобування. Цистин (складова частина рогів або вовни) відновлюють воднем у присутності каталізаторів:



Властивості. Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали з характерним запахом. Легко розчинний у воді і 96% спирті, практично не розчинний в ефірі.

Ідентифікація. 1. За фізико-хімічними константами: питоме обертання та ІЧ-спектроскопія.

2. Реакція з нінгідрином.

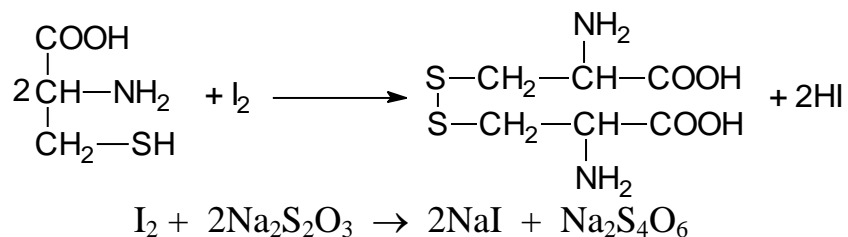
3. Субстанцію змішують з розчином водню пероксиду концентрованим і розчином феруму (III) хлориду і охолоджують. До одержаного розчину додають кислоту хлористоводневу розведену та розчин барію хлориду; з'являється біла каламуть або осад.

4. Нефармакопейні реакції: а) реакція з солями купруму (II) (чорний осад); б) червоно-фіолетове забарвлення в лужному середовищі з натрію нітропрусидом.

в) з розчином феруму (III) хлориду утворюється синє забарвлення, що швидко зникає.

г) відновлення фосфорновольфрамової кислоти (синє забарвлення).

Кількісне визначення. 1. Йодометрія, зворотне титрування, індикатор – крохмаль, $s = 2$:



Паралельно проводять контрольний дослід.

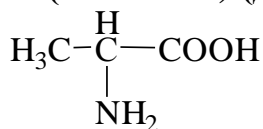
2. Визначення азоту після мінералізації кислотою сульфатною.

3. Алкаліметрія за методом Серенсена (формольне титрування), $s=1$.

Зберігання. У добре закупореній тарі, яка вберігає від дії світла.

Застосування. При початкових формах катаракти, для електрофорезу (5%-вий водний розчин).

Аланін (Alaninum) (ДФУ)



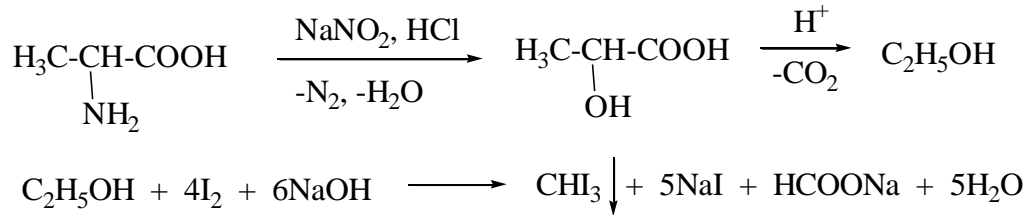
(S)-2-амінопропанова кислота

Здобування. Отримують у результаті ферментативних процесів з внутрішніх органів тварин.

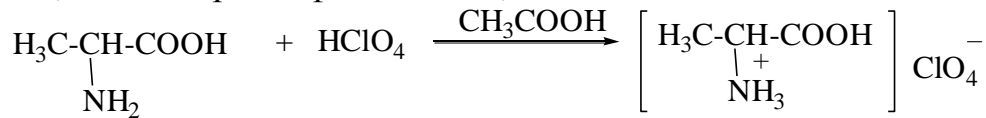
Властивості. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору або безбарвні кристали. Легко розчинний у воді, дуже мало розчинний у 96%-вому спирті, практично не розчинний в ефірі.

Ідентифікація. 1. За фізико-хімічними константами: питоме обертання, ІЧ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.

2. Субстанцію розчиняють у суміші води, натрію нітриту та розчину кислоти хлористоводневої, збовтують; виділяються бульбашки газу. До одержаного розчину додають розчин натрію гідроксиду розведеного та розчин калію йодиду йодованого, витримують протягом 30 хв; утворюється жовтий осад з характерним запахом:



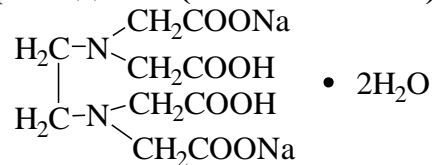
Кількісне визначення. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування, індикатор – нафтолбензеїн, $s = 1$:



Зберігання. У добре закупореній тарі, у захищеному від світла місці.

Застосування. Нормалізує білковий та вуглеводний обмін.

Динатрію едетат (Dinatrii edetas) (ДФУ)



Динатрію дигідро (етилендинітрил)тетраацетата дигідрат

Властивості. Кристалічний порошок білого кольору. Розчинний у воді, помірно розчинний у 96% спирті, практично не розчинний в ефірі.

Ідентифікація. 1. ІЧ-спектроскопія.

2. До водного розчину субстанції додають розчин плюмбуму нітрату, перемішують і додають розчин калію йодиду; не має утворюватися жовтий осад. Одержаний розчин підлужують розчином аміаку розведеним за червоним лакмусовим папером і додають розчин амонію оксалату; не має утворюватися осад.

3. До водного розчину субстанції додають розчин кальцію хлориду, підлужують розчином аміаку розведеним за червоним лакмусовим папером і додають розчин амонію оксалату; не має утворюватися осад.

4. Субстанція дає реакції на натрій.

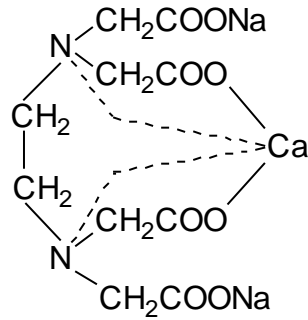
Кількісне визначення. Титрують плюмбуму (II) нітратом у присутності гексаметилентетраміну і кислоти хлористоводневої розведеної, індикатор – ксиленоловий оранжевий, $s = 1$.

Зберігання. У захищеному від світла місці.

Застосування. Комплексоутворюючий (детоксикуючий) засіб. Застосовують при захворюваннях, пов'язаних з надлишком солей кальцію в організмі.

Розчин тетацін-кальцію 10% для ін'єкцій

(Solutio tetacini calcii 10% pro injectionibus)



Властивості. Безбарвна прозора рідина; рН = 5,0-7,0.

Ідентифікація. 1. Реакція на іони Na⁺.

2. Реакція на іони Ca²⁺ - з розчином амонію оксалату в аміачному середовищі спостерігається помутніння.

3. При додаванні субстанції до червоного розчину комплексної солі, отриманої взаємодією феруму (III) хлориду і амонію тіоціанату, забарвлення переходить у жовте.

Випробування на чистоту. Вільні іони кальцію визначають кількісно комплексометричним титруванням.

Кількісне визначення. Титрують плюмбуму (II) нітратом у присутності гексаметилентетраміну і кислоти хлористоводневої розведеної, індикатор – ксиленоловий оранжевий, s = 1.

Зберігання. У захищеному від світла місці.

Застосування. Комплексоутворюючий (детоксикуючий) засіб. З іонами барію і стронцію у взаємодію не вступає.

ЛІТЕРАТУРА

1. Державна Фармакопея України. – 1-е вид. –Х.: PIPER, 2001. – 531 с.
2. Державна Фармакопея України. – 1-е вид. Доповнення 1–Х.: PIPER, 2004. – 494 с.
3. Державна Фармакопея України. – 1-е вид. Доповнення 2–Харків: Державне підприємство „Науково-експертний фармакопейний центр”, 2008. – 620 с.
4. Фармацевтична хімія. Підручник для вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ. мед. навч. закл. III- IV рівнів акредитації /За загальною редакцією П.О. Безуглого. – Вінниця, Нова книга, 2008. -560 с.
5. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. – В 2 ч. Ч.2. Специальная фармацевтическая химия: Учеб. для фармац. ин-тов и фак. мед. ин-тов. – Пятигорск, 1996. – 608 с.