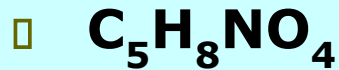


АМИНОКИСЛОТЫ АЛИФАТИЧЕСКОГО РЯДА И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ

- 1.Кислота глутаминая,**
- 2.кислота гамма-аминомасляная,**
- 3.цистеин, 4.ацетилцистеин,**
- 5.метионин, 6.пеницилламин,**
- 7.кальций-динатриевая соль
этилендиаминтетрауксусной кислоты,**
- 8.пирацетам, 9.каптоприл, 10.эналаприл,**
- 11.кислота аминокaproновая, 12.мелфалан**

ГЛУТАМИНОВАЯ КИСЛОТА

ACIDUM GLUTAMICUM



Mr 147,1

□ ~~2-Аминопентандиовая кислота~~

□ Глутаминовая кислота входит в состав белков. В большом количестве содержится в белках мозга, злаках.

□ Ранее глютаминовую кислоту получали из злаков путем кислотного гидролиза. В настоящее время она синтезируется.

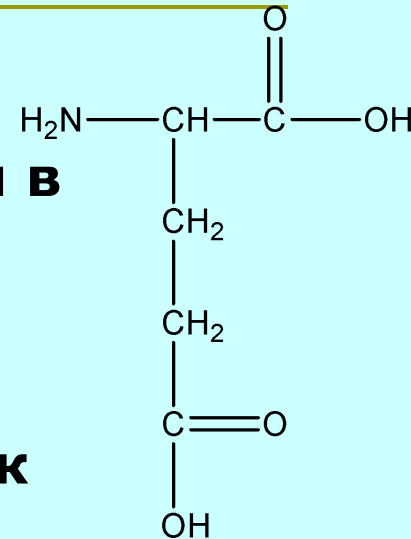
□ **Описание.** Белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы.

□ **Растворимость.** Легко растворим в кипящей воде, мало растворим в воде, практически нерастворим в ацетоне (и в спирте 96 %).

□ **Подлинность (ГФ XII)**

□ 1. ИК-спектрофотометрия

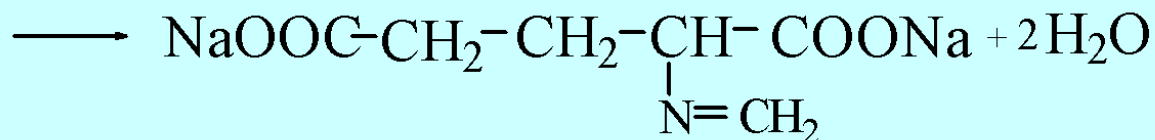
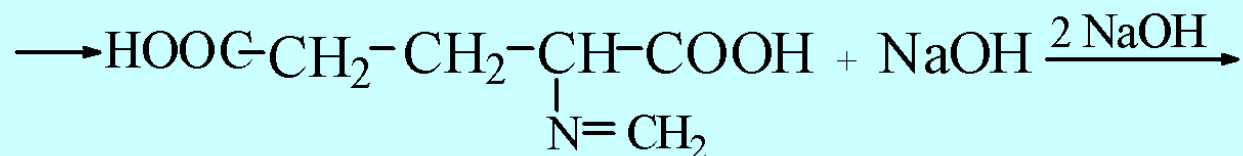
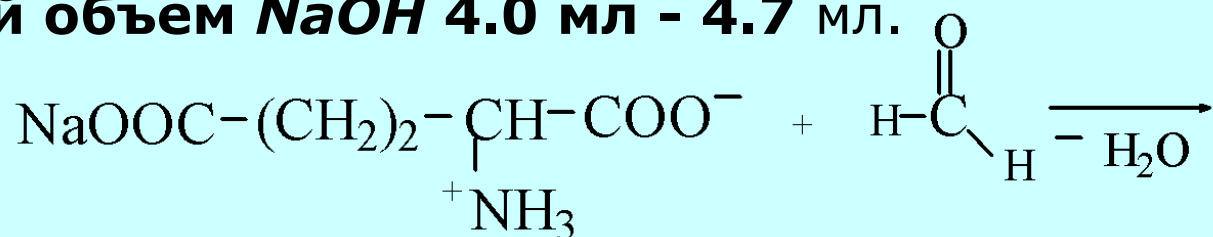
□ 2. Нингидриновая проба



ЕР:

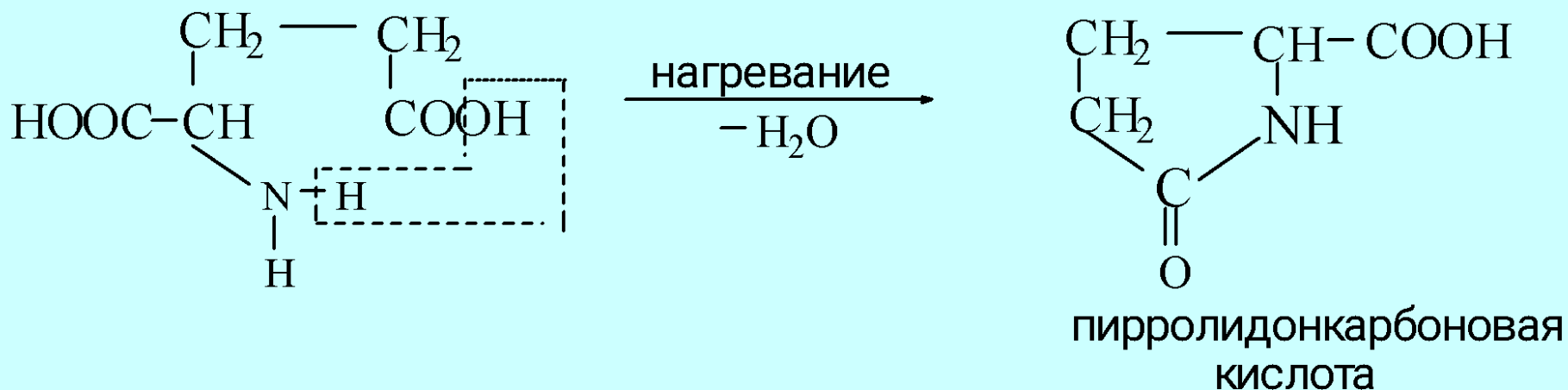
- ▣ **1. Удельное вращение** - от $+30,5^\circ$ до $+32,5^\circ$ (10 % раствор субстанции в 1 М растворе хлороводородной кислоты).
- ▣ **2. ИК-спектрофотометрия**
- ▣ **3. ТСХ:** обнаружение нингидрин-окрашенных веществ.
- ▣ **4. реакция с формальдегидом**

- **Раствор 1.** К 2.0 мл 10% р-ра ЛС в HCl, добавляем 0.1 мл фенолфталеина и 1 М NaOH до появления **красной окраски** (3.0 мл -3.5 мл).
- **Раствор 2.** – Смешивают 3 мл р-ра формальдегида, 3 мл воды, 0.1 мл фенолфталеина, и 1 М NaOH, взятого в количестве, чтобы смесь окрасилась в **розовый цвет**.
- Добавляем раствор 2 к раствору 1. **Раствор обесцвечивается.**
- Добавляем 1 М NaOH до появления **красной окраски**.
- Общий объем *NaOH* 4.0 мл - 4.7 мл.

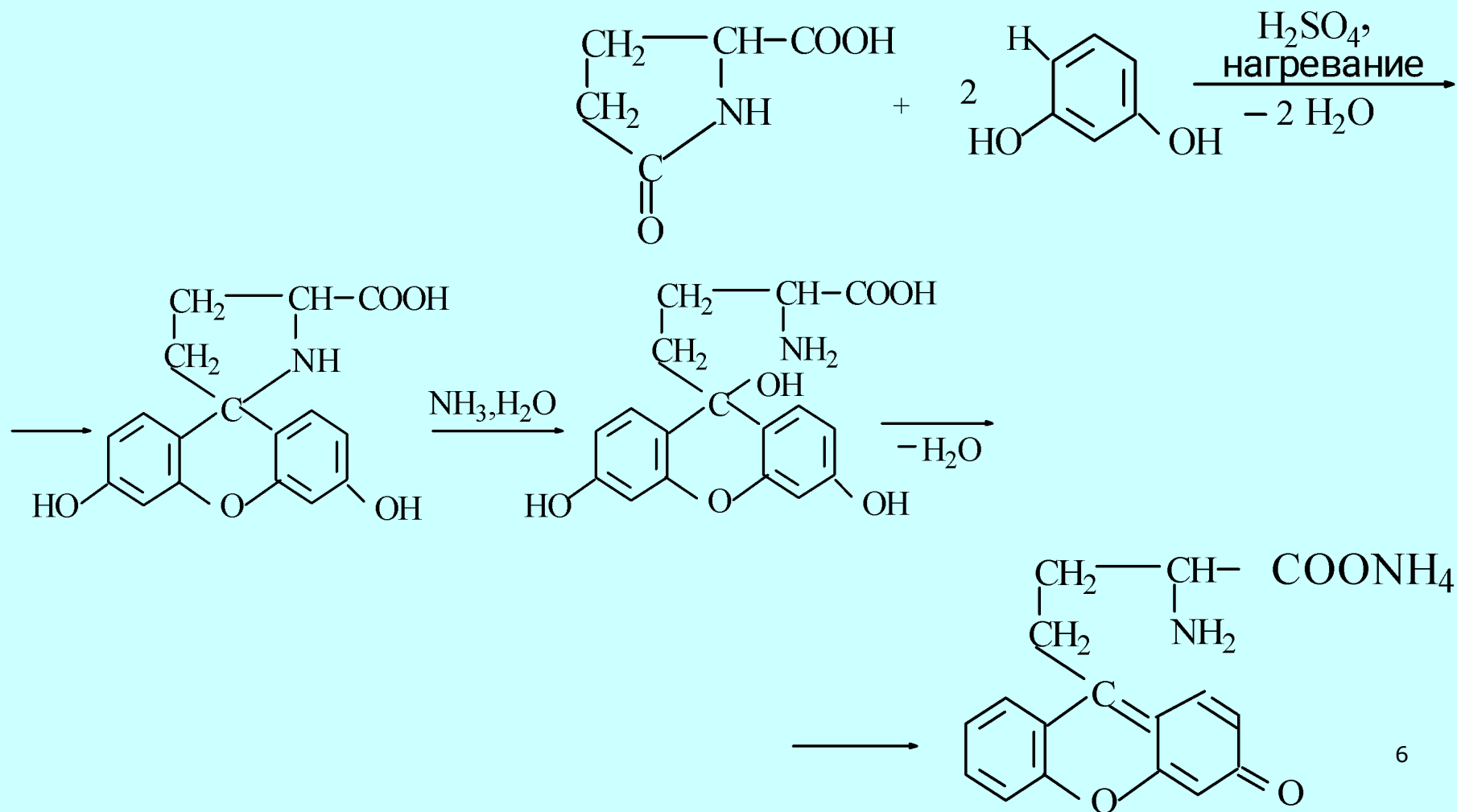


□ **Специфическая реакция (нефармакопейная реакция) - сплавление с резорцином в присутствии концентрированной серной кислоты.**

1. При нагревании глутаминовая кислота дегидратируется с образованием пирролидонкарбоновой кислоты.



Пирролидонкарбоновая к-та конденсируется с резорцином. При этом образуется продукт, который в растворе аммиака имеет красно-фиолетовое окрашивание с зеленой флуоресценцией.



Оценка чистоты

ГФ XII:

- **Прозрачность раствора.** 10% р-р в HCl-прозрачный и бесцветный
- **pH.** От 3,1 до 3,7 (3 г субстанции растворяют в 60 мл горячей свежeproкипяченной воды и охлаждают).
- **Посторонние примеси** – методом ТСХ
- **Потеря в массе при высушивании** не должна превышать 0,5 %.
- **Сульфатная зола и тяжелые металлы.** Сульфатная зола из 1 г субстанции (точная навеска) не должна превышать 0,1 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).
- **Остаточные органические растворители.**
- **Микробиологическая чистота.**

▣ **Количественное определение (ЕР, ГФ).**

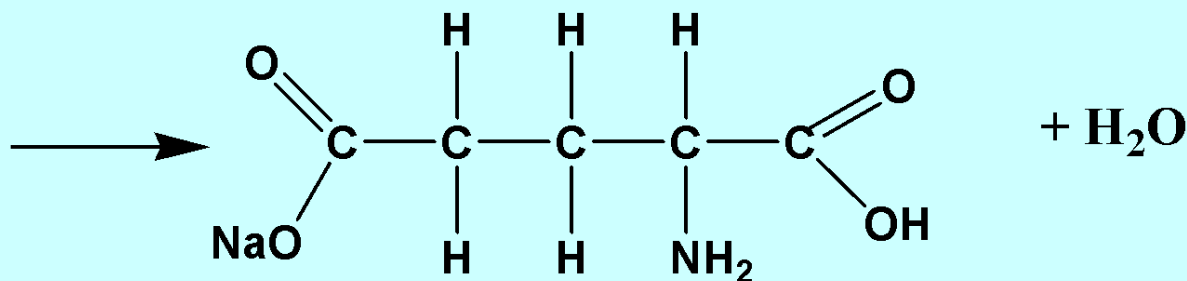
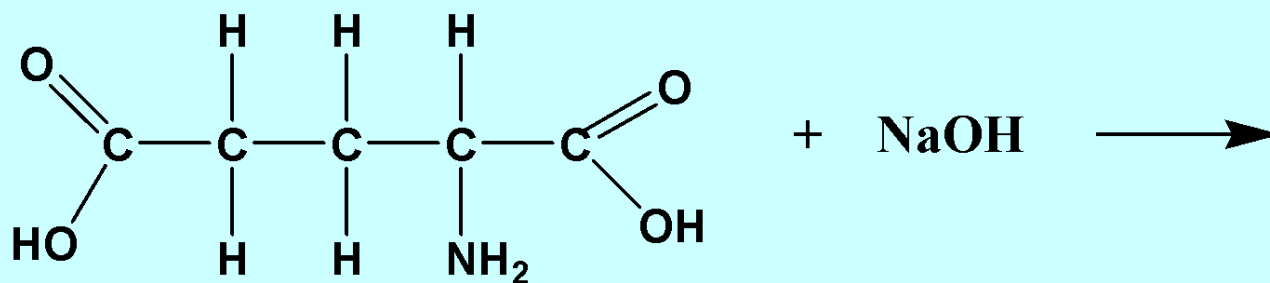
Титрант - 0,1 М р-р NaOH,

Индикатор - бромтимоловый синий

до перехода **желтой окраски** в **голубовато-зеленую**

▣ Параллельно проводят контрольный опыт.

▣ 1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 14,71 мг $C_5H_9NO_4$.

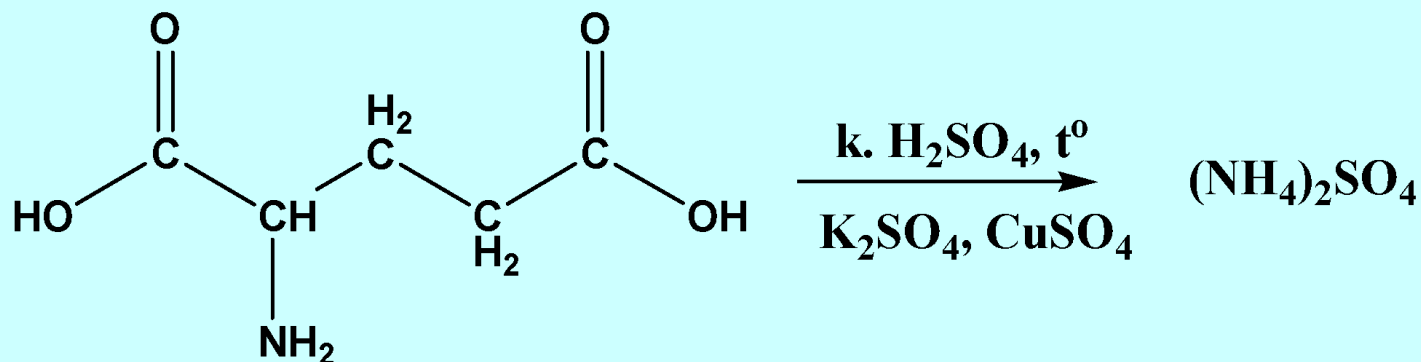


Количественное определение

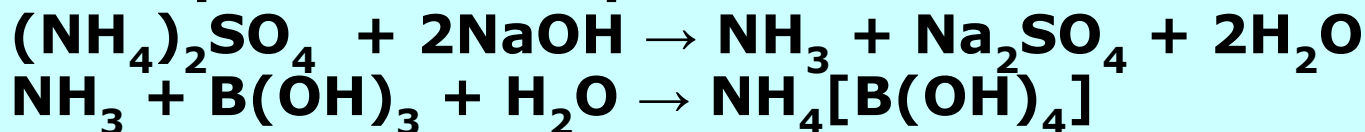
Нефармакопейные методы

- Метод Кьельдаля – определение содержания общего азота.

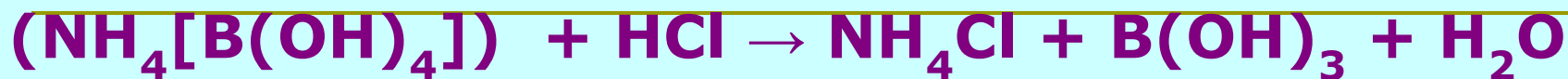
- 1. Минерализация аминокислоты: глутаминовая кислота нагревается с концентрированной серной кислотой в присутствии катализаторов – солей Cu^{2+} , Hg^{2+} . Для увеличения температуры кипения добавляется сульфат калия:



- 2. Добавляют избыток 30% раствора гидроксида натрия. Выделившийся аммиак отгоняют с водяным паром в приемник с борной кислотой:



3. – титрование тетрагидроксобората аммония стандартным раствором хлороводородной кислоты:



Применяется смешанный индикатор – метиловый красный и метиловый синий в соотношении 2:1. Переход окраски – от **зеленой** к **красно-фиолетовой**.

- ▣ Параллельно проводят контрольный опыт.
- ▣ Содержание общего азота должно быть в интервале 9,40 – 9,55%.
- ▣ **Метод формольного титрования по Серенсу (нефармакопейный).**

Применение

Глутаминовая кислота является нейромедиаторной аминокислотой, одним из важных представителей класса «возбуждающих аминокислот». Связывание аниона глутамината со специфическими рецепторами *нейронов* приводит к возбуждению **нейронов**. При различных психических расстройствах.

Выпускается в таблетках, покрытых оболочкой, по 0,25 г, в ампулах в виде 1% раствора.

□ Хранение

В хорошо закрытой таре в защищенном от света месте.

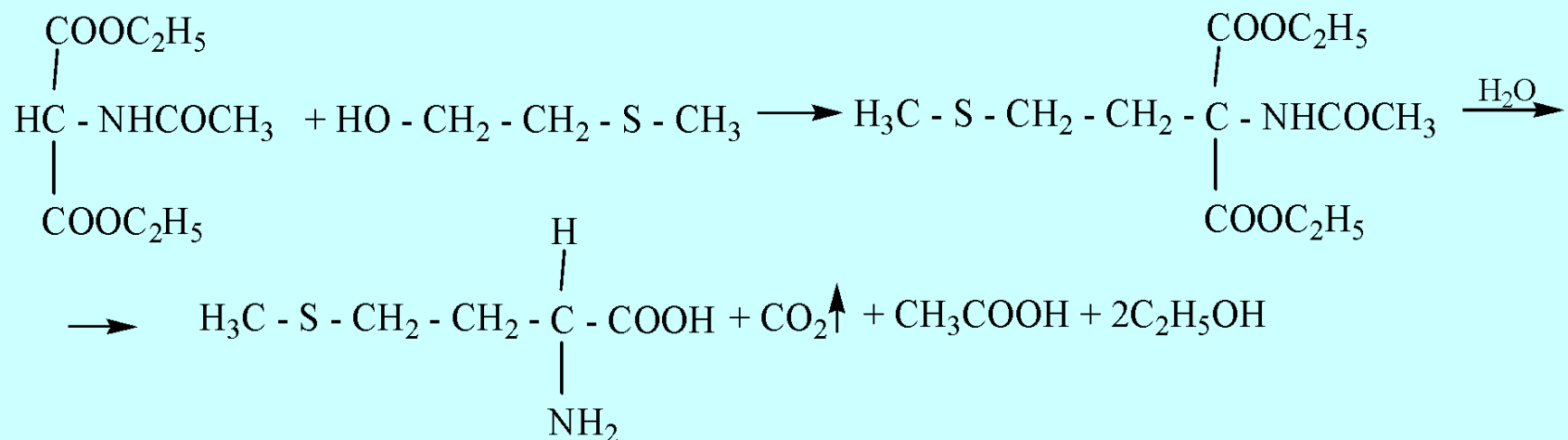
МЕТИОНИН Methioninum

METHIONINE



- $(\text{H}_3\text{C} - \text{S} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2) - \text{COOH})$
- $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$ Mr 149,21
- *(2S)-2-amino-4-(methylsulphanyl)butanoic acid*
- (d,l - α-амино-γ-метилтиомасляная кислота)
- Метионин является незаменимой аминокислотой: не синтезируется в организме человека

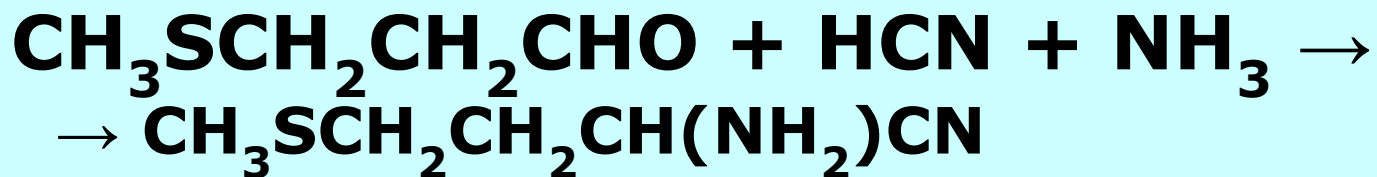
- Впервые был открыт в белках в 1928 г. Содержится в белках крови, протоплазмы, в альбумине яйца, миозине, казеине.
- Получают метионин гидролизом этих белков с последующим высаливанием из гидролизата с помощью хлорида натрия. Затем его отделяют от других аминокислот хроматографическим методом.
- В настоящее время метионин получают и синтетически из ацетилмалонового эфира, который конденсируется с β -метилтиоэтанолом:



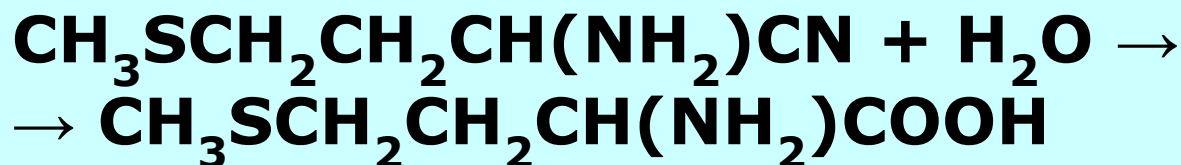
- Промышленный синтез DL-метионина осуществляют из акролеина. На первой стадии присоединением метилмеркаптана к акролеину синтезируют 3-метилтиопропионовый альдегид (синтез Штреккера):



- Далее при действии NH_3 и HCN образуются аминонитрилы :



- Гидролиз:



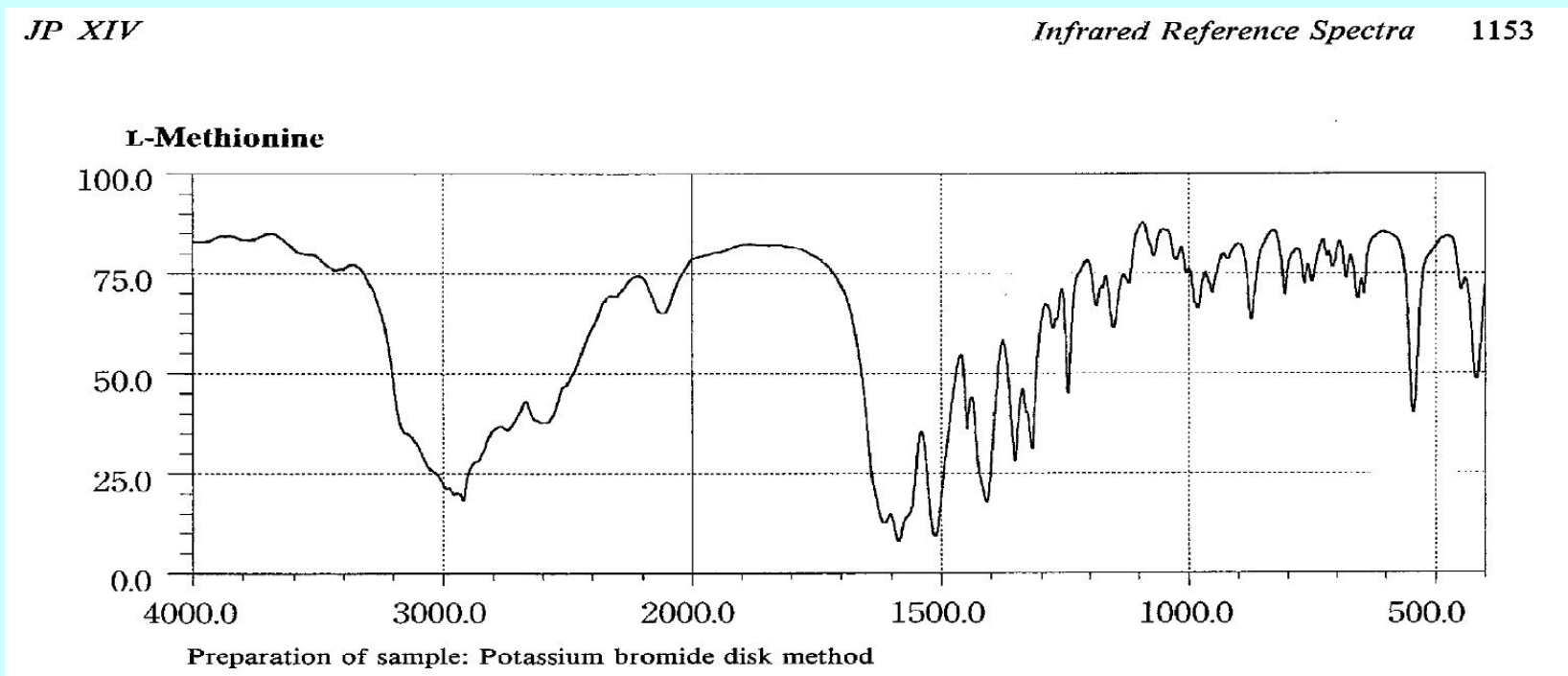
Описание

**Белый кристаллический порошок или
бесцветные кристаллы.**

**Растворим в воде, очень легко растворим в
спирте, практически нерастворим в эфире.**

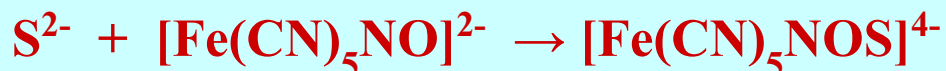
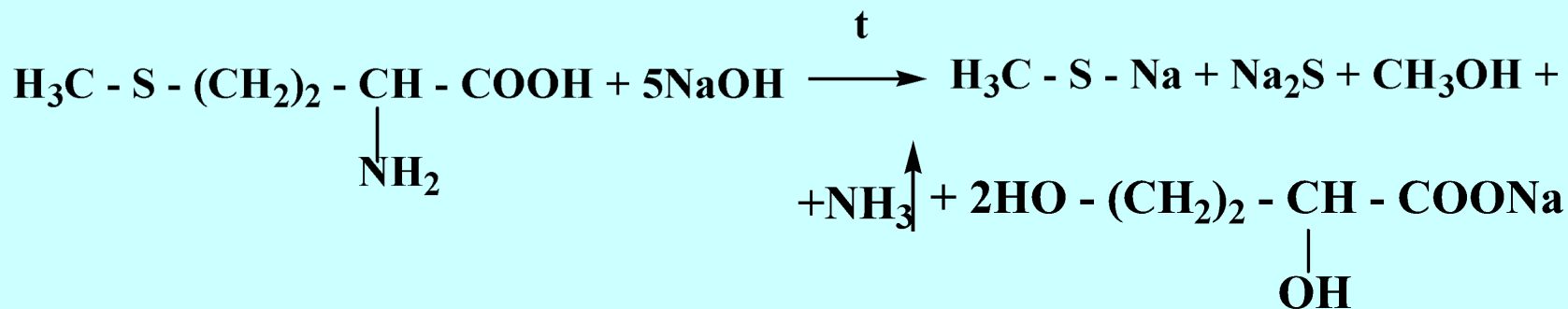
ПОДЛИННОСТЬ (ЕР)

- 1. Методом поляриметрии: удельное вращение 2% раствора метионина в хлороводородной кислоте $[\alpha]$ от $+22,5^{\circ}$ до $+24,0^{\circ}$.
- 2. ИК-спектр метионина должен соответствовать спектру стандартного образца метионина:



Определение подлинности

- ▣ **3. Методом хроматографии в тонком слое (ТСХ)**
Полученную хроматограмму проявляют раствором
нингидрина.
- ▣ **4. Реакция с нитропруссидом натрия.** Для определения в метионине метилсульфидной группы к препарату добавляют раствор NaOH и 2,5% раствор нитропрусида натрия. Нагревают и к охлажденному раствору добавляют смесь фосфорной и хлороводородной кислот. Развивается темно-красное окрашивание :



Оценка чистоты.

- Водный раствор метионина (2,5%) должен быть **прозрачным и бесцветным**
- **pH** от 5,5 до 6,5.
- Методом ТСХ определяют **нингидрин – положительные примеси** (не более 0,5%)
- В субстанции метионина допустимыми примесями являются:
 - хлориды,
 - сульфаты,
 - ионы аммония,
 - ионы железа,
 - ионы тяжёлых металлов.
- **Потеря в массе при высушивании** – не более 0,5%.

Количественное определение

□ Метод неводного титрования:

**растворитель – муравьиная кислота с добавлением ледяной уксусной кислоты;
титрант – 0,1М хлорная кислота.**

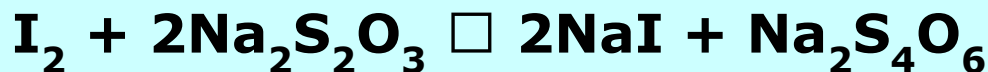
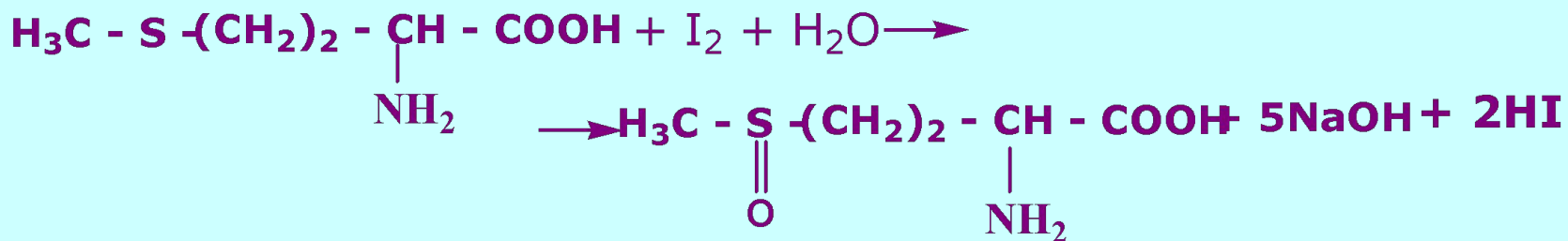
Окончание – потенциометрически.

Количественное определение

□ Можно применить йодометрический метод.

Окисление серы йодом в среде фосфатного буфера ($K_2PO_4 + KH_2PO_4$)

Препарат растворяют в воде, добавляют фосфатный буфер и йодид калия до полного растворения. Затем точно добавляют раствор йода и оставляют на 30 минут. Метионин окисляется до соответствующего сульфоксида.



Избыток йода оттитровывают раствором тиосульфата натрия, прибавляя в конце титрования раствор крахмала.

Параллельно проводят контрольный опыт.

▣ Применение

Для лечения и предупреждения заболеваний и токсических поражений печени, а также при хроническом алкоголизме, сахарном диабете, для лечения дистрофии, возникающей в результате белковой недостаточности.

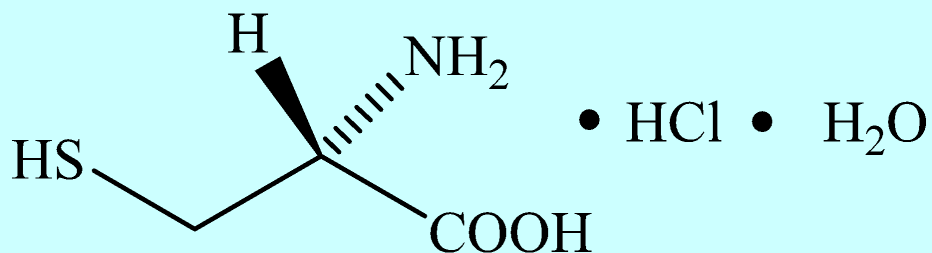
Выпускается в порошке и таблетках по 0,25 г.

▣ Хранение

В стеклянных банках оранжевого стекла в защищенном от света месте.

Цистеина гидрохлорид моногидрат (Cysteini hydrochloridum)

▣ **2-амино-3-меркаптопропановой кислоты гидрохлорид**



▣ **$C_3H_7NO_2S \cdot HCl \cdot H_2O$ Mr 175,6**

▣ **Описание. Белый кристаллический порошок, легко растворимый в воде, мало растворим в спирте, практически нерастворим в эфире.**

Определение подлинности (ЕР)

1. Методом поляриметрии определяют удельное вращение 8% раствора цистеина гидрохлорида в разведенной хлороводородной кислоте: $[\alpha]$ от $+5,5^\circ$ до $+7,0^\circ$.

- 2. ИК-спектр субстанции должен быть идентичен спектру стандартного образца цистеина гидрохлорида.**
- 3. ТСХ: В качестве проявителя используют раствор нингидрина.**
- 4. Хлорид-ионы обнаруживают по реакции с раствором серебра нитрата.**

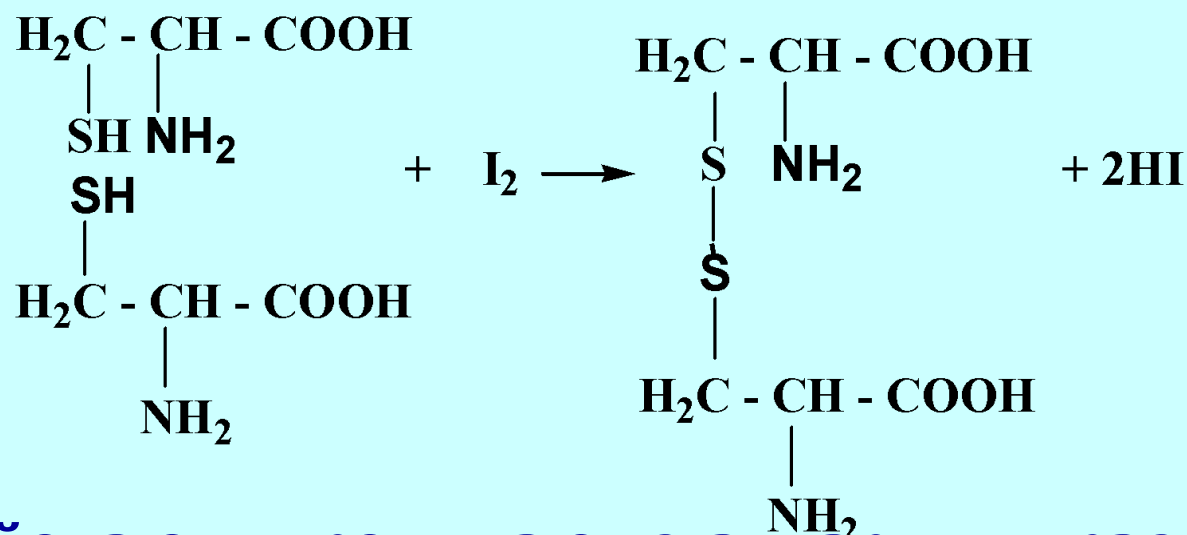
-
- **5. При добавлении к щелочному раствору субстанции раствора натрия нитропруссиды появляется **интенсивное фиолетовое окрашивание**, переходящее сначала в **красно-коричневое**, а затем в **оранжевое**.**
 - **Окраска обусловлена формированием координационных соединений разного состава.**
 - **При добавлении хлороводородной кислоты окрашивание переходит в **зелёное**.**

Оценка чистоты.

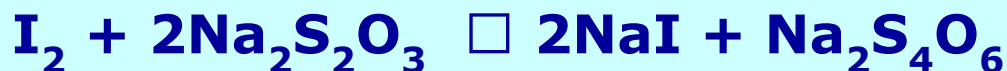
- Водный раствор метионина (2,5%) должен быть прозрачным и по цвету не превосходит эталон цветности $ВУ_6$
- Методом ТСХ определяют нингидрин – положительные примеси (не более 0,5%)
- В субстанции метионина допустимыми примесями являются:
 - сульфаты,
 - ионы аммония,
 - ионы железа,
 - ионы тяжёлых металлов.
- Потеря в массе при высушивании – 8-12%.

□ **Количественное определение:** методом обратного йодометрического титрования .
 Субстанцию цистеина гидрохлорида растворяют в воде, добавляют калия йодид, хлороводородную кислоту и избыток раствора йода.

□ Смесь оставляют в темноте на 20 минут . При этом происходит окисление сульфгидрильных групп.



□ Избыток йода оттитровывают стандартным раствором тиосульфата натрия. Индикатор – крахмал.



□ Применение

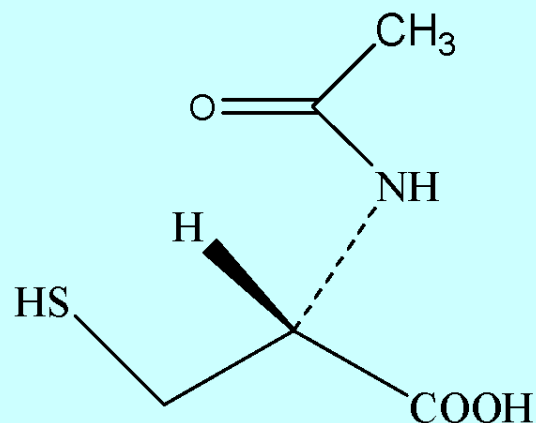
Регулирует процессы обмена веществ хрусталика глаза. Применяется для задержки развития катаракты.

□ Хранение

В сухом прохладном, защищенном от света месте.

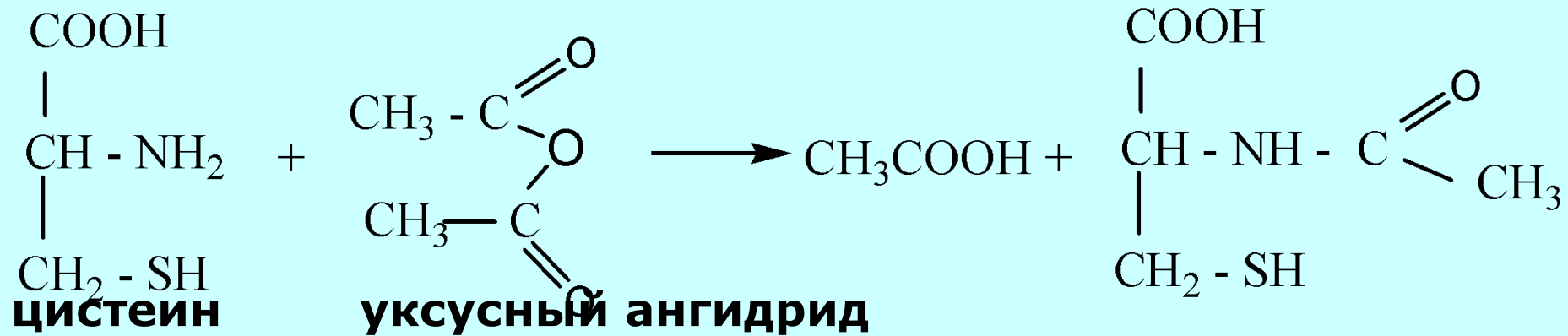
- Растворы готовят **непосредственно перед применением**, так как водные растворы не стойкие, окисляются кислородом воздуха с выделением осадка.
- Растворы готовят **в асептических условиях**, их нельзя стерилизовать путем нагревания, так как цистеин разлагается.

Ацетилцистеин (Acetylcysteinum)



- ▣ **2-ацетамидо-3-меркаптопропановая кислота**
- ▣ **$C_5H_9NO_3S$ Mr 163,2**
- ▣ **Описание. Белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы. Легко растворим в воде и спирте, практически не растворим в метиленхлориде.**

- **Получение:**
основано на способности аминокислот
ацетилироваться по аминогруппе:

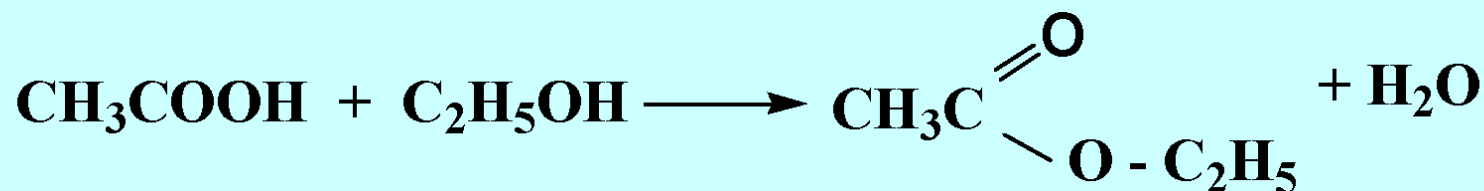
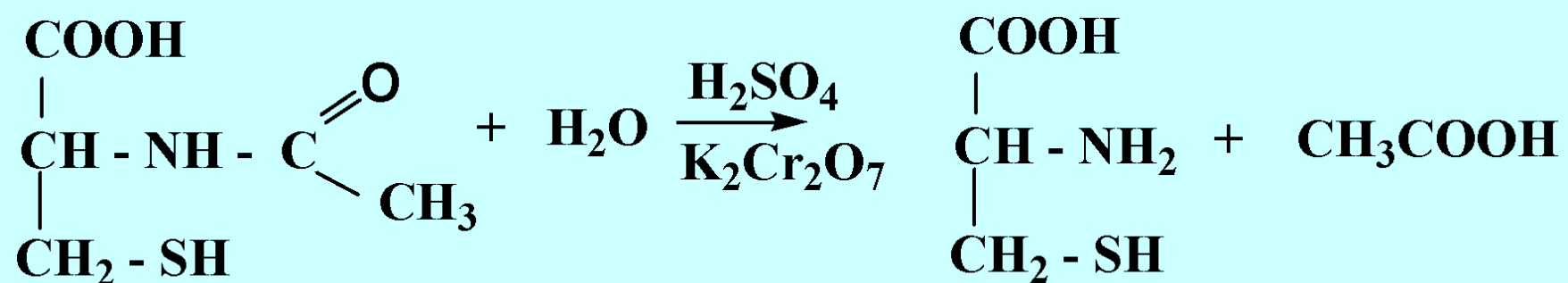


Определение подлинности (ЕР)

- **Ацетилцистеин, в отличие от других аминокислот,
не взаимодействует с нингидрином**
- **1. удельное вращение 5% раствора ацетилцистеина в растворе ЭДТА и фосфатном буфере $[\alpha]$ от $+21,0^{\circ}$ до $+27,0^{\circ}$.**
- **2. Температура плавления кристаллов ацетилцистеина: $T_{пл} 104^{\circ}-110^{\circ}C$.**
- **3.ИК-спектр ацетилцистеина должен соответствовать спектру стандартного образца.**
- **4.Методом высокоэффективной газожидкостной хроматографии анализируют подлинность и чистоту ЛС.**

-
- ▣ **5. Присутствие тиогруппы в молекуле ацетилцистеина** устанавливают реакцией с нитропруссидом натрия в присутствии концентрированного раствора аммиака. Появляется темно-фиолетовое окрашивание.

- **Обнаружение ацетильной группы (не ФС):** ацетилцистеин кипятят с раствором $K_2Cr_2O_7$ в H_2SO_4 , добавляют несколько капель этанола. Образуется этилацетат, который обнаруживается по специфическому запаху.



□ Оценка чистоты

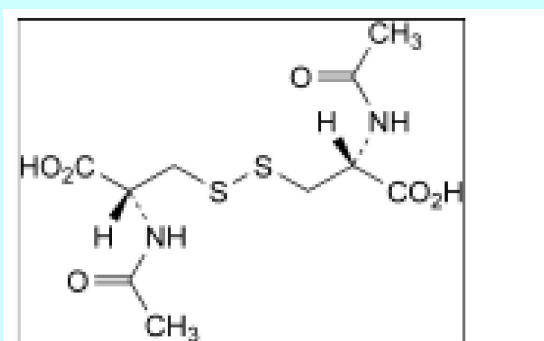
□ Водный раствор ацетилцистеина (5%) должен быть прозрачным и бесцветным и иметь pH от 2,0 до 2,8.

□ Допустимые примеси:

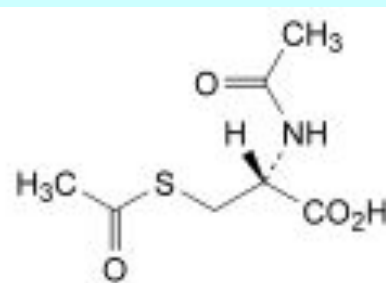
□ тяжелые металлы,

□ цинк,

□ родственные примеси определяются методом ВЭЖХ: цистин, цистеин, диацетилцистин и диацетилцистеин



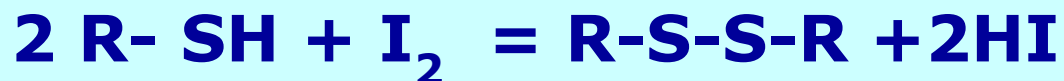
C. *N,N'*-diacetyl-L-cystine,



D. *N,S*-diacetyl-L-cysteine.

□ Потеря при высушивании должна составлять не более 1%.

Количественное определение: йодометрический метод. Субстанцию растворяют в воде, добавляют HCl. После охлаждения в ледяной воде добавляют раствор KI и титруют раствором йода, добавив крахмал как индикатор:



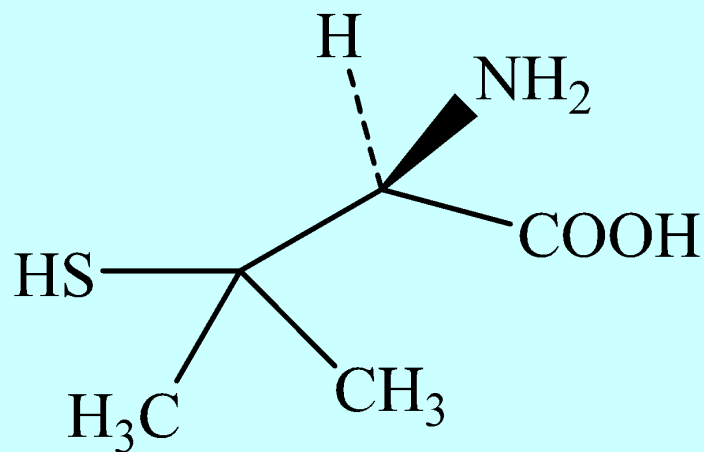
Применение

Ацетилцистеин оказывает муколитическое действие. Применяют при бронхитах, пневмонии, бронхиальной астме, отитах, ринитах. Используют в виде 20% раствора для ингаляций. Применяется в качестве антидота при отравлении парацетомолом.

Хранение

Хранят в хорошо закрытой таре, предохраняющей от действия света, в сухом прохладном месте.

Пеницилламин (Penicillaminum)



- ▣ **2-амино-3-метил-3-сульфанилбутановая кислота**
- ▣ **$C_5H_{11}NO_2S$ Mr 149,2**
- ▣ **Синонимы: Артамин, Бианодин, Купренил**

- ▣ **Пеницилламин представляет собой часть молекулы пенициллина.**
-

- ▣ **Получение**

Из бензилпенициллина путем его разрушения до пеницилламина.

- ▣ **Описание**

Белый или почти белый кристаллический порошок. Субстанция легко растворима в воде, мало растворима в спирте, практически не растворима в эфире

Подлинность (ЕР)

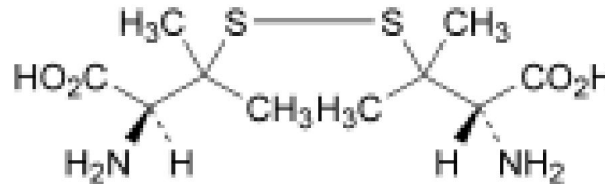
- 1. Для определения подлинности проводят перекристаллизацию пенициллина, в результате чего образуется **правовращающий изомер**.
- 2. **Реакция на меркаптогруппу (SH)**. При реакции пенициллина с фосфорно-вольфрамовой кислотой ($\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{WO}_3$) появляется **голубое окрашивание** раствора.
- 3. Методом хроматографии в тонком слое (ТСХ) анализируют подлинность и чистоту ЛС. Полученную хроматограмму проявляют в парах йода.

Оценка чистоты.

- Водный раствор пенициллина (10%) должен быть **прозрачным**, а интенсивность его окраски не должна превышать эталон цветности, указанный в ФС.
- **pH** 10% р-р пенициллина - от **4,5 до 5,5**.
- **Удельное вращение** 5% раствора пенициллина в натрии гидроксиде от **– 61.0° до – 65.0°**
- Вещества, поглощающие в УФ-области:
пенилловая кислота – не более 0.5 %

Поглощение 0,2% раствора пенициллина в натрии гидроксиде при 268 nm не более 0,07

- Допустимыми примесями являются:
- **дисульфид пенициллина** (определяют методом ВЭЖХ)



A. 3,3'-(disulphanediyl)bis[(2S)-2-amino-3-methylbutanoic] acid (penicillamine disulphide),

- **ионы тяжелых металлов.**
- Примесь **пенициллина** (не более 0,1 ppm) определяют микробиологическим методом диффузией в агар.
- Примесь **ртути** (не более 10 ppm) определяют методом атомной абсорбции.
- **Потеря в массе** при высушивании не должна превышать 0,5%.

Количественное определение

- ▣ **Метод неводного титрования.**
- ▣ **Препарат растворяют в безводной уксусной кислоте.**
- ▣ **Титрант – хлорная кислота.**
- ▣ **Точку эквивалентности определяют потенциометрически.**

□ Применение

Пеницилламин отличается **высокой комплексообразующей активностью в отношении ионов железа, ртути, свинца, меди и кальция**. Применяют при острых и хронических отравлениях тяжелыми металлами, при болезни Вильсона (*генетически обусловленное избыточное накопление меди в организме*). Пеницилламин способствует связыванию и выведению меди из организма.

Препарат назначают внутрь в капсулах и таблетках по 0,15 и 0,25 г.

□ Хранение

В сухом, защищенном от света месте, при комнатной температуре.

Аминалон Aminoalonum

▣ ***γ-аминомасляная кислота
(4-аминобутановая кислота)***
 $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$

▣ **Получение**

Путем гидролиза белков. В настоящее время препарат получают синтетически.

▣ **Описание**

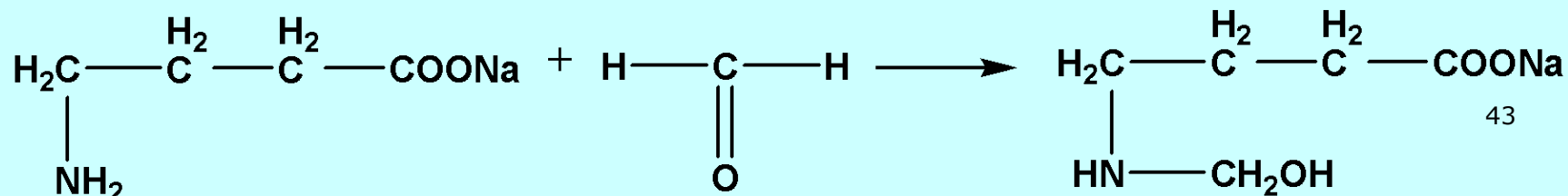
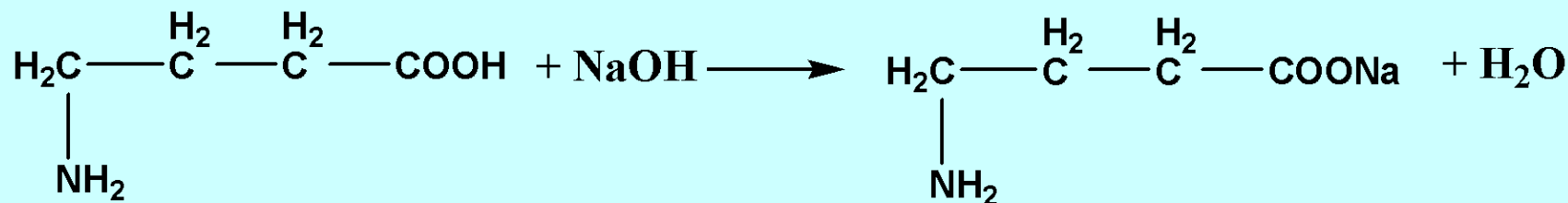
Белый кристаллический порошок со слабым специфическим запахом.

Легко растворим в воде, очень мало растворим в спирте. $\text{pH} = 6,5-7,5$.

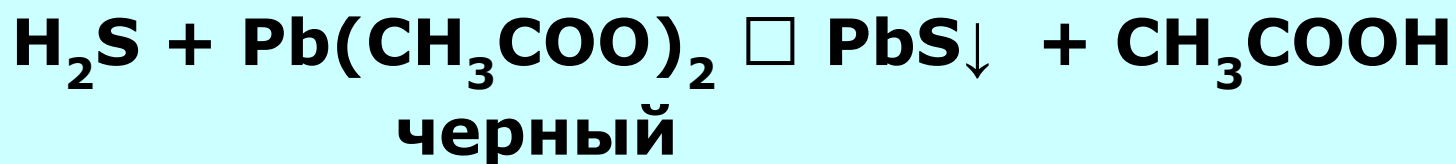
Определение подлинности

1. Реакция с нингидрином.

2. Реакция с формальдегидом. Основные свойства аминокислот исчезают после блокирования аминогруппы альдегидами. К аминалону добавляют раствор гидроксида натрия до розового окрашивания по фенофталейну. После прибавления к этому раствору формальдегида окрашивание исчезает:



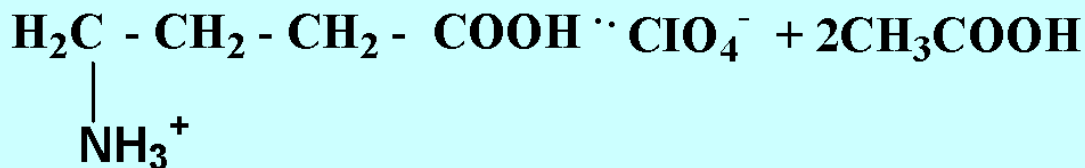
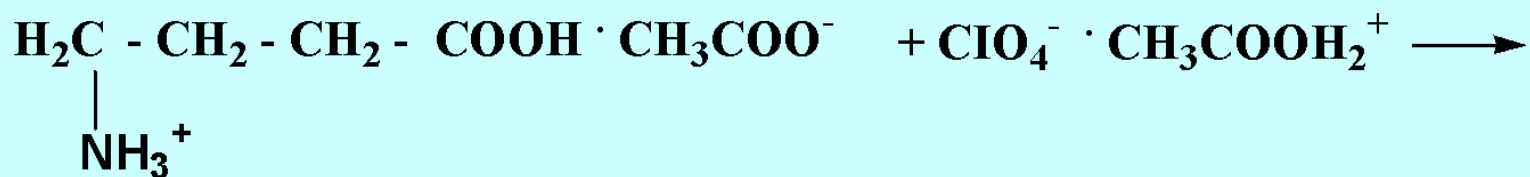
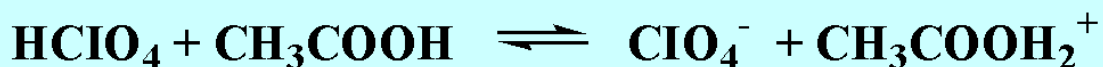
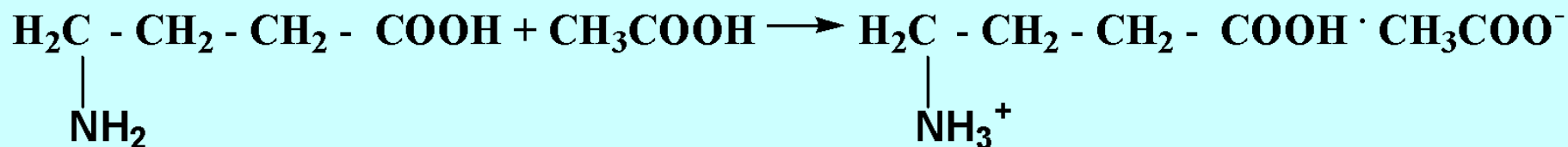
-
- ▣ **3. Реакция сплавления с тиоцианатом калия.** Сплавление протекает с образованием сероводорода. Сероводород обнаруживают с помощью фильтровальной бумаги, смоченной раствором ацетата свинца.



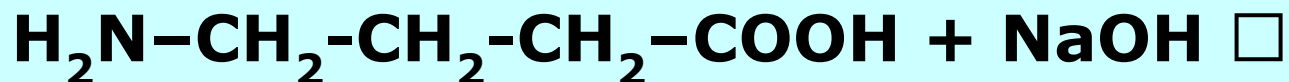
Количественное определение

□ 1.Метод кислотно-основного титрования в неводных средах:

- Растворитель - ледяная уксусная кислота (аминокислоты титруют как основания).
Титрант – 0,1М раствор хлорной кислоты.
Индикатор – кристаллический фиолетовый.
Изменение окраски – от зеленой к синей.



□ **2.Метод нейтрализации в водной среде.**



**Во избежании мешающего влияния
аминогруппы (образование цвиттер-иона)
добавляют раствор формальдегида**

**Индикатор – бромтимоловый синий. При
рН 6,0 – 7,6 – переход окраски от желтой к
синей.**

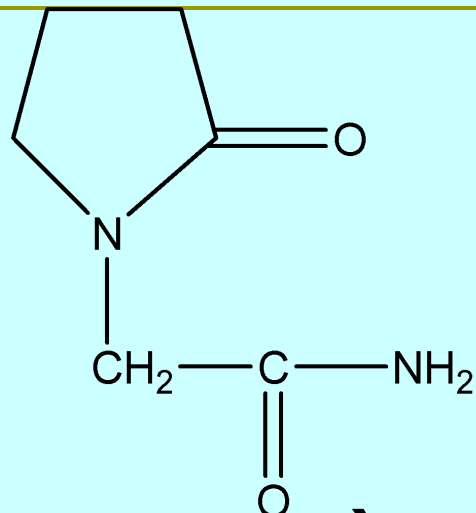
□ **Применение**

Ноотропное средство при сосудистых заболеваниях головного мозга. Выпускается в таблетках по 0,25 г, покрытых оболочкой.

□ **Хранение**

В сухом защищенном от света месте.

Пирацетам (Piracetam, Pyracetam)(ГФХІІ)

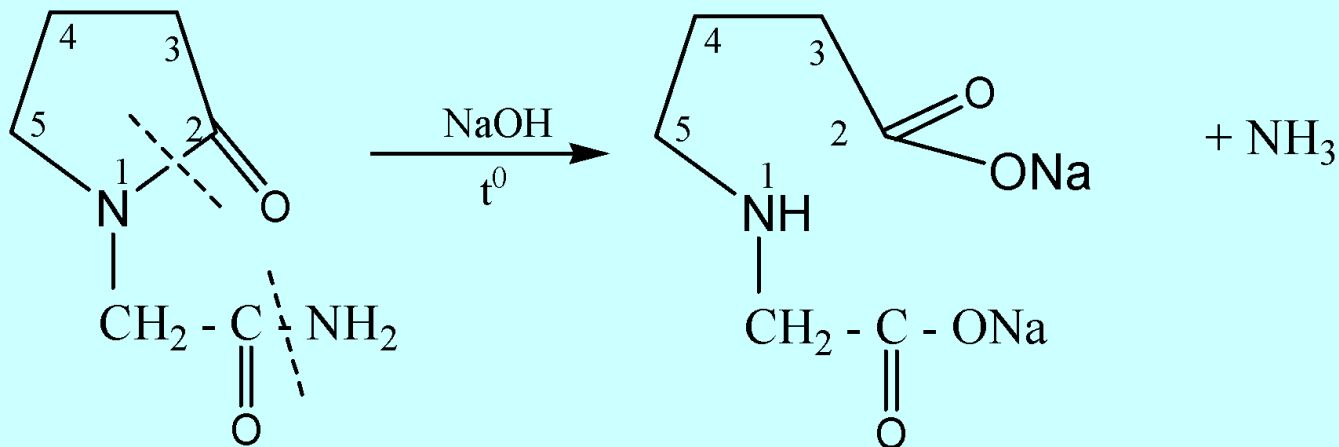


- ▣ **2-(2-Оксо-1-пирролидинил)ацетамид**
- ▣ **$C_6H_{10}N_2O_2$ Mr 142,2**
- ▣ **Синонимы (субстанции):** Ноотропил, Cerebropan, Ceretran, Neutrofin, и др.

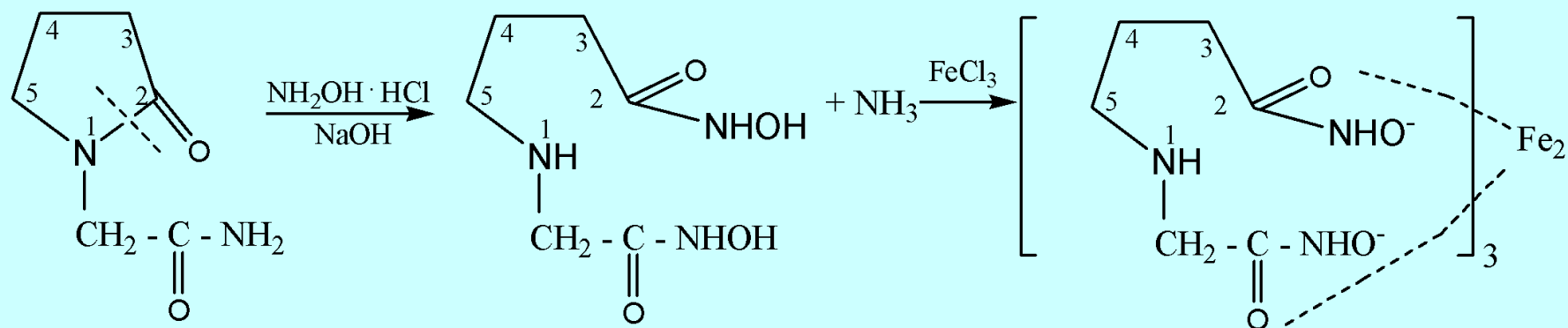
- ▣ По структуре парацетам является лактамом и амидом.
- ▣ Описание
Белый или почти белый кристаллический порошок.
- ▣ Легко растворим в воде, растворим в спирте, мало растворим в хлороформе.
- ▣ Для парацетама характерен полиморфизм (различные кристаллические формы).

Подлинность.

- 1. **Инфракрасный спектр** субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см⁻¹ по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра пирасетама.
- 2. **Ультрафиолетовый спектр** 1 % раствора субстанции в области от 230 до 350 нм не имеет выраженных максимумов поглощения.
- 3. 0,2 г субстанции нагревают с 2 мл раствора натрия гидроксида; **выделяется аммиак**, обнаруживаемый по запаху и по посинению влажной красной лакмусовой бумаги.



Возможно проведение **гидроксамовой пробы**
 (применяется спиртовой раствор NaOH). (не ФС)
 Пирацетам вступает в гидроксамовую реакцию как
 лактам и амид.



гидроксамовая кислота

красно-коричневый цвет

ОЦЕНКА ЧИСТОТЫ

- ▣ **Температура плавления.** От 151 до 155 °С.
-
- ▣ **Прозрачность раствора.** 20% раствор в воде должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.
 - ▣ **Цветность раствора.** 20% раствор должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном В9.
 - ▣ **Посторонние примеси:** метод ВЭЖХ

- ❑ **Потеря в массе при высушивании.** не должна превышать 0,5 %.
- ❑ **Сульфатная зола и тяжелые металлы** не должна превышать 0,1 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).
- ❑ **Остаточные органические растворители.**
- ❑ **Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,029 ЕЭ на 1 мг субстанции.
- ❑ Испытание проводят для субстанции, предназначенной для приготовления инъекционных лекарственных форм.
- ❑ **Микробиологическая чистота.**

▣ **Количественное определение: Метод Кьельдаля**

▣ **Хранение.** В сухом, защищенном от света месте.

▣ **Применение**

При заболеваниях ЦНС с сосудистыми расстройствами. Улучшает кровоснабжение головного мозга, оказывает положительное влияние на память.

▣ **Выпускаются** в таблетках, покрытых оболочкой по 0,2 г, в капсулах по 0,4 г, 20% раствор для инъекций в ампулах по 5 мл.

▣ **раствор пирацетама:**

Solutio Pyracetami 20% pro injectionibus

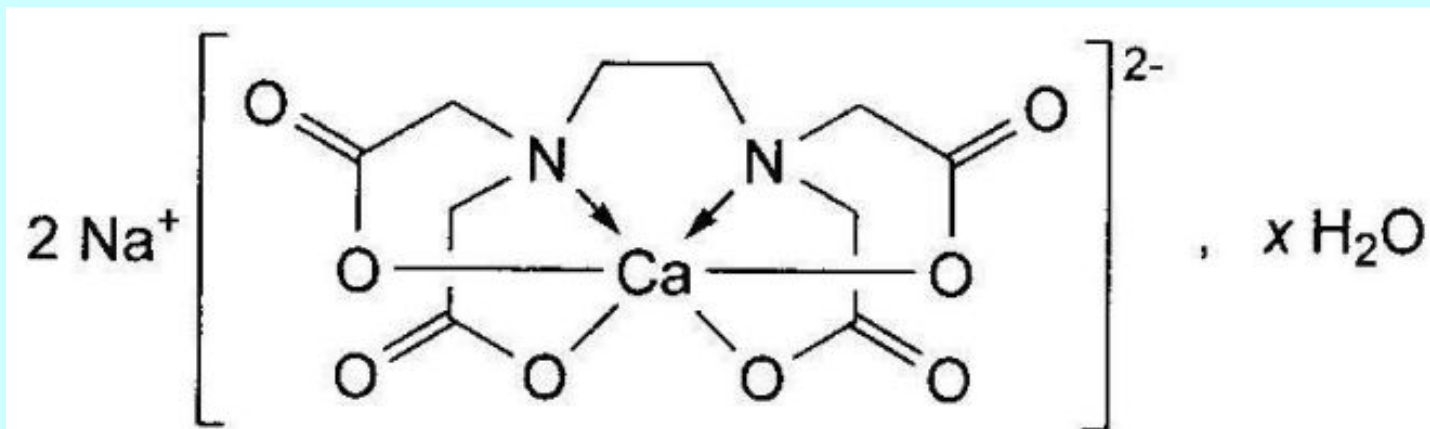
Состав: пирацетама - 200 г

натрия ацетата – 1 г

уксусной кислоты разб. до pH=5,8

воды для инъекций – до 1 л

Натрия кальция эдетат (Sodium calcium edetate)



динатриевая соль [(этилендинитрило)тетраацетато] кальциат (2-)

- **$C_{10}H_{12}CaN_2Na_2O_8 \cdot xH_2O$** **Mr 374, 3**
- **Синонимы (субстанции):** эдетат кальция динатрия (безводная), кальций динатриевая ЭДТА.
- **Торговые названия:** Эдетовая кислота, Тетацин-кальция, Adsorbonac, Tetazine и др.

▣ **Solucio Tetacini – Calcii pro injectionibus 10%**
(кальций динатриевая соль этилендиамина
тетрауксусной кислоты)

Состав: динатриевая соль ЭДТА – 100 г
CaCO₃ – 34 г
HCl – 8 мл
H₂O для инъекций – до 1 л

▣ **Получение.** В воде для инъекций растворяют 100 г высушенной динатриевой соли ЭДТА, 34 г CaCO₃, 8 мл разведенной хлороводородной кислоты. Общий объем доводят водой для инъекций до 1 л. Раствор разливают в ампулы и стерилизуют. Обязательной контролируют pH (5,0-7,0).

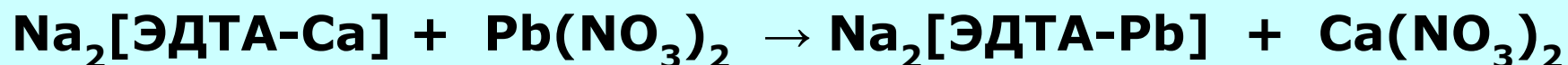
▣ **Описание.** Белый или почти белый порошок, гигроскопичен. Легко растворим в воде, практически не растворим в этаноле.

ПОДЛИННОСТЬ (ЕР):

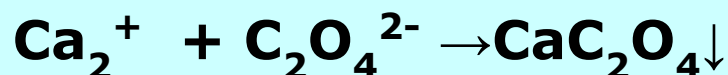
1. ИК-спектр субстанции.

2. Для открытия ионов кальция:

Субстанцию растворяют в воде, добавляют раствор свинца(II) нитрата. После встряхивания смеси добавляют раствор калия йодида – желтый осадок не должен образоваться, так как $\lg K_{\text{уст}}(\text{ЭДТА-Pb}) = 10,6$, а $\lg K_{\text{уст}}(\text{ЭДТА-Ca}) = 3,5$:



Смесь подщелачивают раствором аммиака и вытесненный из комплексного иона Ca^{2+} определяют с раствором аммония оксалатом – выделяется белый осадок:

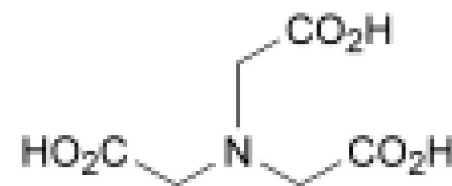


3. Сжигание субстанции. В остатке после сжигания идентифицируют кальций по образованию белого осадка с оксалатом аммония.

4. Определение натрия: по реакции с калия гексагидроксистебатом .

Оценка чистоты.

- Водный раствор натрия кальция эдетата (5 %) должен быть **прозрачным и бесцветным.**
- Для 20 % водного раствора – **pH от 6,5 до 8,0.**
- Родственные примеси (**кислота нитрилотриуксусная**) определяют методом жидкостной хроматографии.
- Допустимые примеси:
 - **динатрия эдетат,**
 - **хлориды,**
 - **ионы железа,**
 - **ионы тяжелых металлов.**



A. nitrilotriacetic acid.

Количественное определение

□ Титрант- раствор $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$

□ Индикатор - ксилоновый оранжевый.

Титрование -в присутствии
гексаметиленetetрамина для связывания
выделяющейся азотной кислоты $(\text{CH}_2)_6\text{N}_4 \cdot \text{HNO}_3$
:

□ Т.э.: Изменение **желтой** окраски на **красную**.

□ Реакция основана на замещении ионов
кальция в составе комплекса ионами свинца:
 $\text{ЭДТА-Са} \text{ Na}_2 + \text{Pb}(\text{NO}_3)_2 \rightarrow [\text{ЭДТА- Pb}] \text{Na}_2 + \text{Ca}(\text{NO}_3)_2$

□ **Применение**

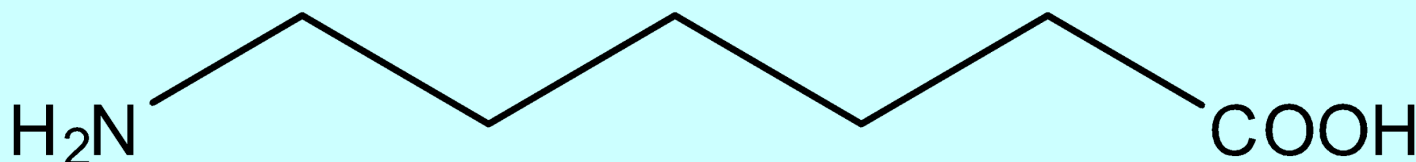
Используется **как антидот** при отравлениях соединениями тяжелых металлов и редкоземельных элементов.

- Механизм действия заключается в обмене кальция на ионы Me(II) или Me(III) , при этом образуются малотоксичные водорастворимые соединения, выводящиеся из организма.

□ **Хранение**

В защищенном от света месте.

Аминокапроновая кислота (Aminocaproic acid)



6-амино-гексан-1-карбоновая кислота

- $C_6H_{13}NO_2$ Mr 131,2
- **Синонимы:** Эпсилон-аминокапроновая кислота, Амикар, Афибрин, Эпсикапрон
- **Описание.** Белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы. Хорошо растворим в воде, мало растворим в этаноле.

Определение подлинности

- ▣ 1. ИК-спектрофотометрия.
- ▣ 2. ТСХ: проявление нингидрином.
- ▣ 3. Температура плавления производного аминокaproновой кислоты, полученного при добавлении хлороводородной кислоты, высушивании и кипячении с этанолом 131 °С - 133 °С.
- ▣ 4. Реакция с диметилформамидом в присутствии аскорбиновой кислоты: при нагревании **развивается оранжевая окраска.**

Чистота

- 20% раствор субстанции остается **бесцветным и прозрачным** в течение 24 час..
- **pH** 20% раствора 7.5 - 8.0.
- Поглощение в УФ-области:
Абсорбция 20% раствора при 287 нм ≤ 0.10 , а при 450 нм ≤ 0.03 .
- **Родственные примеси** –методом ТСХ, проявление – нингидридом.
- **тяжёлые металлы** (не более 10 ppm).
- **Потеря в массе при высушивании** – не более 1%,
- **сульфатная зола** – не более 0,1%.

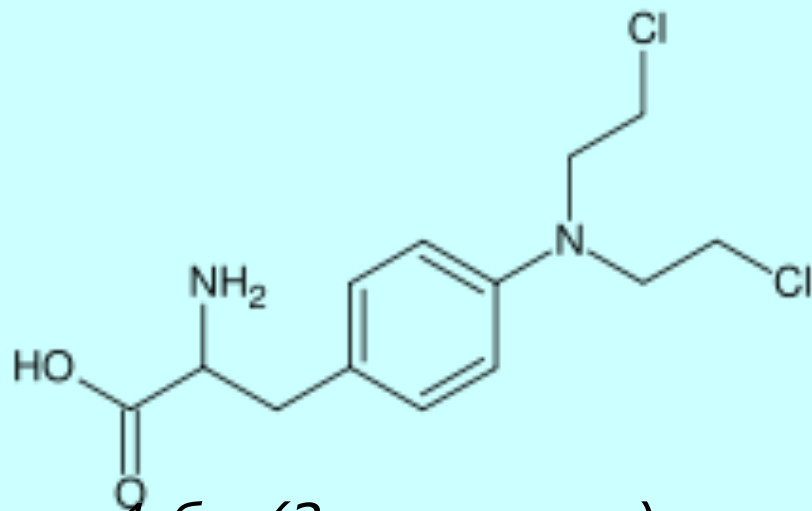
- ▣ **Количественное определение**
- ▣ **Метод кислотно-основного титрования в неводных средах:**
- ▣ **Растворитель - уксусный ангидрид.**
- ▣ **Титрант –раствор хлорной кислоты.**
- ▣ **Индикатор – кристаллический фиолетовый.**
- ▣ **Изменение окраски – от **сине-фиолетовой** до **сине-зеленой**.**

□ Применение

в кардиохирургии и сосудистой хирургии, при оперативных вмешательствах.

- **Кровоостанавливающее средство. При остром кровотечении вводят в/в 4-5 г, растворенных в 250 мл 0,9% раствора хлорида натрия в течение 1 часа.**

Мелфалан (Melfalan)



4-бис(2-хлорэтил)амино-L-фенилаланин

□ $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$

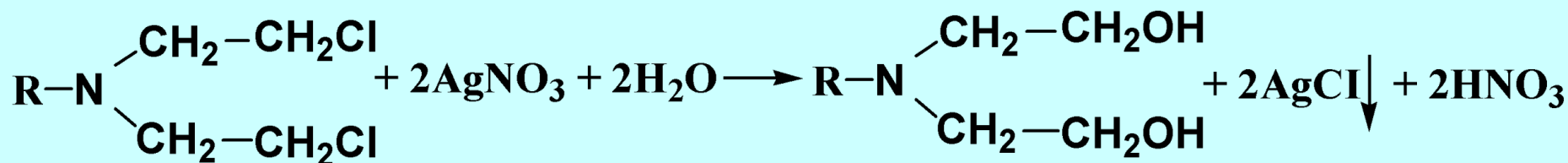
Mr 305,2

- **Описание.** Белый или слегка желтоватый кристаллический порошок, без запаха или почти без запаха. Субстанция практически нерастворима в воде, мало растворима в метаноле, практически нерастворима в хлороформе и эфире. Аминокислота растворяется в минеральных кислотах и разбавленных щелочах

- ▣ **Определение подлинности.**
- ▣ **1. ИК-спектр субстанции сравнивают со спектром стандартного образца мелфалана.**

- ▣ **2. УФ-спектр раствора в метаноле (1 в 100 000): Максимум поглощения при 260 нм.**
- ▣ **3. Для 0,5% раствора в метаноле определяют угол оптического вращения: $\alpha \approx -32^\circ$.**

- Можно провести следующие испытания:
- **1.Проба Бельштейна** - на органически связанный хлор. Крупинку мелфалана нагревают на медной проволоке в пламени горелки. Пламя приобретает зеленую окраску.
- **2.В молекуле мелфалана атом хлора непрочен связан с атомом углерода. Для его обнаружения достаточно нагреть препарат в водно-спиртовой среде с раствором нитрата серебра.**



□ Оценка чистоты

Хлориды: титриметрически. Титрант серебра нитрат.
Потеря в весе при высушивании – не более чем 0,7%.
Сульфатная зола – не более чем 0,3%.

□ Количественное определение

Аргентометрический метод. Мелфалан количественно определяют по хлорид-иону, который образуется после деструкции молекулы в результате воздействия на навеску 0,5моль/л раствора гидроксида натрия. Затем уксусной кислотой нейтрализуют по фенолфталеину и титруют 0,1М раствором нитрата серебра. Окончание – потенциометрическое.

□ Применение

Противоопухолевое, цитостатическое действие. Форма выпуска – таблетки, раствор для инъекций.

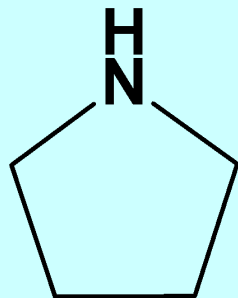
□ Хранение

В хорошо закрытых контейнерах, защищая от света и поддерживая температуру 25°C.

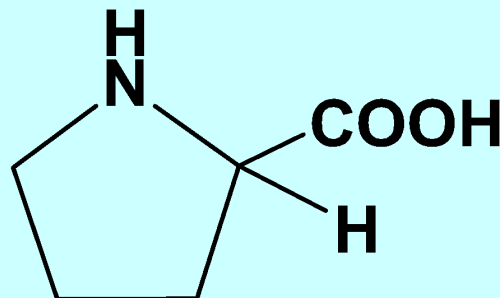
Производные пролина

Каптоприл и эналаприл.

- Были созданы в 80-х годах XXв. как синтетические ингибиторы фермента, обладающего антигипертензивным действием.
- Основой химической структуры каптоприла и эналаприла является производное аминокислоты пролина – 2-метилпропионил- L-пролин.

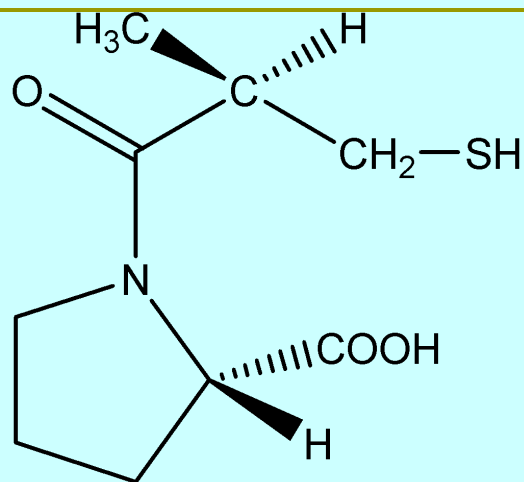


пирролидин



пролин

Каптоприл (Captoprilum)



▣ ***(2S)-1-[(2S)-2-Метил-3-сульфанилпропаноил]-пирролидин-2-карбоновая кислота***

▣ **$C_9H_{15}NO_3S$**

Mr 217,3

▣ **Синонимы: Капотен, Капокард, Алкадил, Каприл, Катопил.**

□ **Описание.**

Белый кристаллический порошок со слабым запахом серы. Растворим в воде, метаноле и этаноле, а также в растворах щелочей.

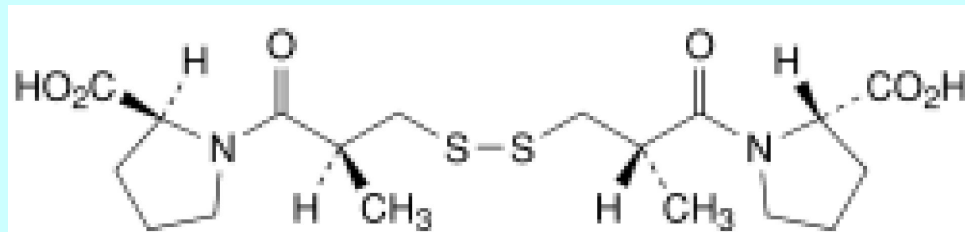
□ **Определение подлинности (ЕР):**

□ **1. Метод ИК-спектрофотометрии.**

□ **2. Методом поляриметрии определяют удельное вращение раствора субстанции (1% раствор в этаноле): $[\alpha]$ от -127° до -132° .**

- **Оценка чистоты.**
- **Водный 2% раствор субстанции -прозрачный и бесцветный**
- **pH 2% раствора от 2,0 до 2,6.**

- **Родственные примеси определяют методом ВЭЖХ.**
(Каптоприл-дисульфид)



- **Ионы тяжёлых металлов (не более 20 ppm).**
- **Потеря в массе при высушивании – не более 1%**
- **Сульфатная зола – не более 0,2%.**

Количественное определение проводят методом йодометрии.

- **Титрант –раствор йода:**
- **$2 \text{ R-SH} + \text{I}_2 = \text{R-S-S-R} + 2\text{HI}$**
- **Конечную точку титрования определяют потенциометрически.**

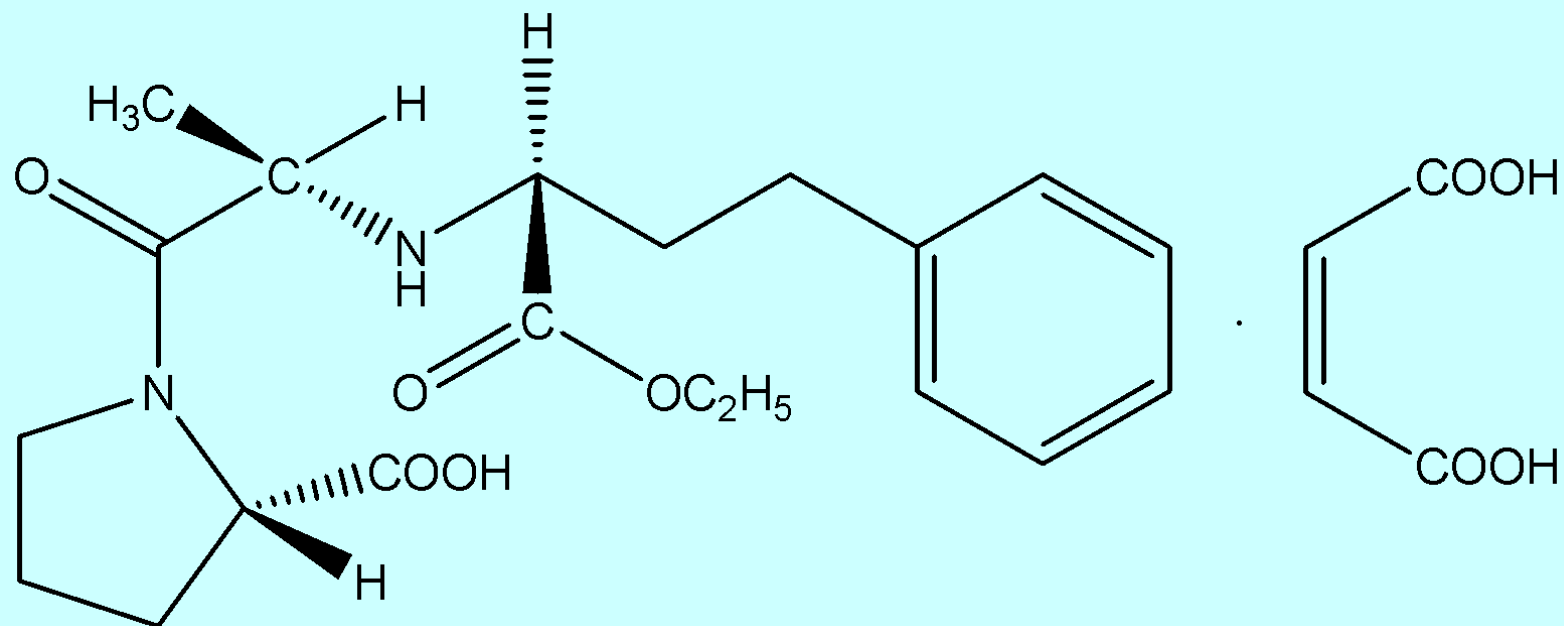
Хранение

В плотно закрытых контейнерах.

Применение

Применяется как антигипертензивное средство при артериальной гипертензии: при гипертонической болезни, гипертоническом кризе.

Эналаприла малеат (Enalapril maleate)



□ $C_{24}H_{32}N_2O_9$ Mr 492,5

□ **Синонимы: Энам, Энап, Вазолаприл, Инворил, Раниприл.**

- ▣ Является «пролекарством» - в организме гидролизуется до каптоприла, который ингибирует ангиотензинконвертирующий фермент.
-

- ▣ Описание

Белый кристаллический порошок, плохо растворим в воде, растворим в метиловом и этиловом спиртах, в разбавленных растворах щелочей.

- ▣ Определение подлинности (ЕР)

- ▣ 1. Метод ИК-спектрофотометрии.
- ▣ 2. Методом поляриметрии определяют удельное вращение раствора субстанции (1% в воде): $[\alpha]$ от $-48,0^{\circ}$ до $-51,0^{\circ}$.

Не ФС: **Гидроксамовая реакция.** Реакцию проводят с раствором гидроксиламина гидрохлорида в метаноле в присутствии гидроксида калия в этаноле. **Гидроксаматы железа – красно-коричневого цвета.**

Оценка чистоты

- ▣ Водный раствор субстанции (1%) прозрачный и бесцветный
 - ▣ рН 1% р-ра от 2,4 до 2,9.
-
- ▣ Родственные примеси определяют методом ВЭЖХ.
 - ▣ Допустимой примесью являются ионы тяжёлых металлов (не более 10 ppm).
 - ▣ Потеря в массе при высушивании – не более 1%
 - ▣ сульфатная зола – не более 0,1%.

Количественное определение

Метод нейтрализации. Титрант - 0,1моль/л раствор гидроксида натрия, конец титрования определяют потенциометрически.

Применение

При гипертонической болезни, сердечной недостаточности. Форма выпуска - таблетки

Хранение

В хорошо закрытых банках, в защищенном от света месте.