ВВЕДЕНИЕ

Лекарственные препараты, производные пролина в настоящее время активно применяются в качестве гипотензивных, вазодилатирующих, кардиопротективных, натрийуретических средств [4].

Актуальность темы заключается в том, что знания химических и биохимических свойств препаратов данной группы, особенностей их фармакологического действия, лекарственных форм этих препаратов, методов контроля качества важны для профессиональной деятельности.

Объект исследования: специфика химических свойств и особенности фармакологического действия лекарственных производных пролина.

Предмет исследования: производные пролина, такие как каптоприл и эналаприла малеат.

Цели исследования: изучить важнейшие химические и биохимические свойства этих лекарственных средств, методы их получения и контроля качества, рассмотреть их фармакологическое действие.

Задачи исследования:

. Охарактеризовать производное препаратов капроприла и эналаприла малеата - пролин;

. На основе литературных данных установить фармакологическое действие препаратов, производных пролин

. Изучить наиболее широко используемые методы анализа лекарственных средств пролина;

. Определить доброкачественность и эффективность исследуемых препаратов.

ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Глава 1. ПРОЛИН И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ

Фармакологическая группа: аминокислота -Пролин (сокращенно Pro или Р) - альфа-аминокислота, одна из двадцати ДНК-кодируемых аминокислот. Его кодоны CCU, CCC, CCA и CCG. Пролин не является незаменимой аминокислотой, то есть может синтезироваться в организме человека. Эта аминокислота считается уникальной среди 20 аминокислот, формирующих белки потому, что аминный азот здесь привязан не к одной, а к двум алкильным группам, что делает вещество вторичным амином. Более распространенная L форма в стереохимии обозначается как S[10].

## 1.1 Биосинтез пролина

Пролин выделяют из аминокислоты L-глутамата и его непосредственного предшественника имино кислоты 1) <http://lifebio.ru/%D0%BF%D1%80%D0%BE%D0%BB%D0%B8%D0%BD> путем биосинтеза. Ферменты, участвующие в биосинтезе, обычно включают: Глутамат 5-киназу, глутамат 1-киназу, глутамат дегидрогеназу, редуктаза пирролин -5- карбоновой кислоты[12].

## пролин лекарственный производный синтез

## 1.2 Функции в структуре белка

Своеобразная циклическая структура пролина в боковой цепи ограничивает его фи-задний двугранный угол примерно на 60°, что обеспечивает пролину исключительную конформационную жесткость по сравнению с другими аминокислотами. Следовательно, пролин теряет меньше конформационной энтропии при фолдинге (складывании), что может объяснить его широкое распространение в белках термофильных организмов. Пролин действует как структурный разрушитель в середине регулярных элементов вторичной структуры, таких как альфа-спирали и бета-листы. Пролин обычно встречается в качестве первого остатка альфа-спирали, а также в крайних нитях бета листов. Пролин также часто встречается на изгибах, что может объяснить такой любопытный факт, что пролин, как правило, подвергается растворению, несмотря на наличие совершенно алифатических боковых цепей. Когда пролин связан, как амид, пептидной связью, его азот не взаимодействует ни с каким атомом водорода, то есть не может служить донором в водородной связи, однако может участвовать в ней в качестве акцептора. Различные взаимодействия боковых цепей/аминных групп позволяют пролину образовывать бета изгибы. Несколько пролинов и/или гидроксипролинов в ряду могут создавать полипролиновую спираль, преобладающую вторичную структуру коллагена. Гидроксилирование пролина с помощью пролилгидроксилазы (или других добавок электроноакцепторных заместителей, таких как фтор) значительно увеличивает конформационную стабильность коллагена. Таким образом, гидроксилирование пролина является важнейшим биохимическим фактором для поддержания соединительной ткани высших организмов. Тяжелые заболевания, такие как цинга, могут быть результатом дефектов данного гидроксилирования, например мутации фермента пролилгидроксилазы или отсутствия необходимого кофактора аскорбиновой кислоты (витамин С). Последовательности пролина и 2-аминоизомасляной кислоты (Aib) также образуют спиральную структуру. Пептидная связь с поступающими Pro-tRNAPro образуется значительно медленнее, чем с другими тРНК, что является общей чертой N-алкиламиновых кислот. Образование пептидной связи между входящей тРНК и концом цепи пролина также происходит медленно; связь пролин-пролин образуется медленнее всего[8].

## 1.3 Цис-транс изомеризация

Пептид связывается с пролином и с другими N-замещенными аминокислотами (такими, как саркозин), и способен заполнять как цис-, так и транс- изомеры. Большинство пептидных связей принимают транс-изомер (в естественных условиях обычно в 99,9% случаев), главным образом потому, что амид водород (транс-изомер) имеет меньшее стерическое отталкивание с предыдущим альфа атомом, чем со следующим альфа атомом (цис-изомер). В противоположность этому, цис-и транс-изомеры X-Pro пептидной связи (где Х представляет собой любую аминокислоту) испытывают стерические столкновения с соседними замещениями и энергетически почти равны. Таким образом, доля X-Pro пептидных связей в цис-изомере в естественных условиях составляет от 10 до 40%, эта доля слабо зависит от предыдущей аминокислоты с ароматическими остатками в пользу цис-изомера. С кинетической точки зрения, цис-транс-изомеризации пролина - очень медленный процесс, который может препятствовать прогрессу сворачивания белка путем захвата одного или более остатков пролина, что имеет решающее значение для складывания ненативных изомеров, особенно когда нативный белок требует наличия цис-изомеров. Это происходит потому, что остатки пролина синтезируются исключительно в рибосоме, как транс-форма изомера. Все организмы имеют ферменты пролил изомеразы, катализирующие эту изомеризацию, а некоторые бактерии имеют специальные пролил изомеразы, связанные с рибосомой. Однако не все пролины необходимы для фолдинга. Фолдинг (складывание) белков может протекать с нормальной скоростью, несмотря на наличие ненативных конформеров на многих X-Pro пептидных связях[6].

1.4 История

Ричард Вильштеттер синтезировал пролин с помощью реакции натриевой соли диэтилового эфира малоновой кислоты с 1,3-дибромпропаном в 1900 году. В 1901 году Герман Эмиль Фишер изолировал пролин из казеина и продуктов распада гамма-фталимидо- пропилмалонового эфира[10].

.5 Синтез каптоприла и эналаприла малеата

На начальной стадии его синтеза осуществляют присоединение тиоуксусной кислоты к метакриловой с последующим превращением полученного тиоэфира в хлорангидрид. Последним затем ацилируют L-пролин, а образовавшееся N-ацилпроизводное гидролизуют в смеси аммиака с метанолом, получая каптоприл:

Его аналог эналаприл синтезируют восстановительным N-алкилированием дипептида Ь-аланил-Ь-пролина этиловым эфиром 2-оксо-4-фенилбутановой кислоты [5]:

.6 Фармакологическое значение лекарственных средств, производных пролина

В 2015 г. исполнится 40 лет с того времени, как под руководством D. W. Cushman и M. A. Ondetti был синтезирован первый ингибитор ангиотензин I-превращающего фермента (АПФ), пригодный при приема внутрь, каптоприл. Вскоре, в середине 70-х годов прошлого века был синтезирован другой ингибитор АПФ -эналаприл[12].

Каптоприл. Фармакологическое действие - гипотензивное, вазодилатирующее, кардиопротективное, натрийуретическое. Ингибирует АПФ, предотвращает переход ангиотензина I в ангиотензин II (оказывает соcудосуживающее действие, способствует высвобождению альдостерона) и препятствует инактивации эндогенных вазодилататоров - брадикинина и ПГЕ\_2. Повышает активность калликреин-кининовой системы, увеличивает высвобождение биологически активных веществ (ПГЕ\_2 и ПГI\_2, эндотелиального релаксирующего и предсердно-натрийуретического фактора), оказывающих натрийуретическое и сосудорасширяющее действие, улучшающих почечный кровоток. Уменьшает высвобождение норэпинефрина из нервных окончаний, образование аргинин-вазопрессина и эндотелина-1, обладающих вазоконстрикторными свойствами. Активность АПФ понижается на 40% через 1-3 ч после введения в дозе 12,5 мг (для 50% ингибирования активности фермента необходима концентрация в плазме 22 нмоль/л). Гипотензивное действие проявляется через 15-60 мин после перорального приема, достигает максимума через 60-90 мин и продолжается 6-12 ч. Длительность гипотензивного эффекта зависит от дозы и достигает оптимальных значений в течение нескольких недель при многократном использовании. Уменьшает ОПСС, пред- и постнагрузку на сердце, давление в малом круге и сопротивление сосудов легких, увеличивает сердечный выброс (ЧСС не изменяется). У больных сердечной недостаточностью повышает толерантность к физической нагрузке, понижает давление заклинивания легочных капилляров, уменьшает размеры дилатированного миокарда (при длительной терапии), улучшает самочувствие, увеличивает продолжительность жизни, т.е. оказывает кардиопротективное действие. В больших дозах (500 мг/сут) проявляет ангиопротективные свойства в отношении сосудов микроциркуляторного русла, увеличивает диаметр крупных периферических артерий (с 13% до 21%) и замедляет прогрессирование почечной недостаточности при диабетической нефропатии (уменьшает необходимость проведения диализных процедур, трансплантации почек, отдаляет летальный исход). Понижает частоту сердечно-сосудистых осложнений при гипертонической болезни в сочетании с сахарным диабетом. У больных с умеренной артериальной гипертензией при использовании в дозах 25-50 мг 2 раза в сутки повышает качество и продолжительность жизни, общее самочувствие, улучшает сон и эмоциональный статус[11].

Быстро и полностью всасывается из ЖКТ, минимальная абсорбция составляет 60-75%. В присутствии пищи биодоступность уменьшается на 30-55% без существенного изменения фармакокинетических и фармакодинамических параметров. При приеме натощак обнаруживается в крови через 15 мин, C\_max достигается через 30-90 мин. К концу суток остаток концентрации по отношению к C\_max составляет 7-8%. Сублингвальное использование улучшает биодоступность и ускоряет начало действия. В плазме на 25-30% связан с белками (преимущественно с альбуминами). Проходит через гистогематические барьеры, исключая ГЭБ, через плаценту и проникает в грудное молоко (концентрация достигает примерно 1% уровня в крови матери). T\_1/2 составляет 2-3 ч и увеличивается у больных с застойной сердечной недостаточностью и на фоне почечной недостаточности до 3,5-32 ч. Объем распределения составляет 0,7 л/кг, клиренс - 56 л/ч. Подвергается биотрансформации в печени с образованием дисульфидного димера каптоприла и каптоприл-цистеиндисульфида. Экскретируется в основном почками (2/3 дозы выводится в течение 4 ч; более 95% - в течение 24 ч) в виде метаболитов и в неизмененном виде (40-50%) [11].

Эналаприла малеат. Фармакологическое действие - гипотензивное, вазодилатирующее, кардиопротективное, натрийуретическое. Ингибирует АПФ, тормозит биосинтез ангиотензина II, вызывающего вазоконстрикцию и индуцирующего образование и высвобождение альдостерона, и препятствует разрушению брадикинина [12].

После введения внутрь всасывается около 60% C\_max достигается в течение 1 ч. Подвергается биотрансформации в печени с образованием активного метаболита - эналаприлата, C\_max которого определяется через 4 ч. Эналаприлат легко проходит через гистогематические барьеры, исключая ГЭБ, проникает через плаценту. T\_1/2 составляет 11 ч. Экскретируется преимущественно почками (до 40% выводится в виде эналаприлата). Гипотензивное действие эналаприла обусловлено уменьшением содержания в крови ангиотензина II и альдостерона, повышением концентрации брадикинина и ПГЕ\_2. Снижение ОПСС сопровождается увеличением сердечного выброса без изменения ЧСС, понижением давления в легочных капиллярах и разгрузкой малого круга кровообращения, следствием чего и является увеличение толерантности к физическим нагрузкам и уменьшение размеров дилатированного сердца[11].

Глава 2. МЕТОДЫ АНАЛИЗА

### .1 Каптоприл (ФС 42-0239-07)

(2S)-1-[(2S)-3-Меркапто-2-метилпропаноил]пирролидин-2-карбоновая кислота

Содержит не менее 98,0% и не более 101,5% C9H15NO3S в пересчете на сухое вещество[9].

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в воде, метиленхлориде и метаноле.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца каптоприла.

Прозрачность раствора. Раствор 0,2 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на Прозрачность раствора, должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном B9.. От 2,0 до 2,6 (2% раствор).

Удельное вращение. От -127 до -132 град. в пересчете на сухое вещество (1% раствор субстанции в этаноле).

Посторонние примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ.

Испытуемый раствор. 0,05 г субстанции растворяют в 100 мл подвижной фазы (ПФ).

Раствор сравнения. 2 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают.

Раствор для проверки пригодности системы. 0,01 г субстанции растворяют в 100 мл ПФ и прибавляют 1 мл 0,05 М раствора йода. 1 мл полученного раствора разводят ПФ до 10 мл.

Хроматографические условия

Колонка - 12,5 x 0,4 см с октилсилил силикагелем (C8), 5 мкм;

ПФ - метанол - вода - кислота фосфорная концентрированная (50:50:0,05); Скорость потока - 1,0 мл

Детектор - спектрофотометрический, 220 нм;

Объем пробы - 20 мкл.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности системы. На хроматограмме должно наблюдаться 3 пика. Порядок элюирования пиков: калия йодид, каптоприл, каптоприла дисульфид. Разрешение (R) между пиками каптоприла и каптоприла дисульфида должно быть не менее 2,0.

Хроматографируют раствор сравнения и испытуемый раствор. Время регистрации хроматограммы испытуемого раствора должно не менее чем в 3 раза превышать время удерживания основного пика. Площадь пика любой посторонней примеси на хроматограмме испытуемого раствора должна быть не более половины площади пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0%); сумма площадей всех пиков посторонних примесей должна быть не более площади пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 2,0%). Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,1 от площади пика на хроматограмме раствора сравнения (0,2%).

Потеря в массе при высушивании. Около 1 г (точная навеска) субстанции сушат при остаточном давлении 5 мм рт. ст. и при температуре 60 град. C в течение 3 ч. Потеря в массе не должна превышать 1,0%.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 0,5 г (точная навеска) субстанции не должна превышать 0,2% и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,002% в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС "Остаточные органические растворители".

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС "Микробиологическая чистота".

Количественное определение. Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в 100 мл воды, прибавляют 10 мл серной кислоты разведенной 16%, 1 г калия йодида и титруют 0,0167 М раствором калия йодата до появления слабо-голубого окрашивания, не исчезающего в течение 30 с. (индикатор - 2 мл раствора крахмала).

Параллельно проводят контрольный опыт.

мл 0,0167 М раствора калия йодата соответствует 21,77 мг C9H15NO3S.

Хранение. Список Б. В плотно закрытой упаковке[9].

2.2 Эналаприла малеат (ФС 42)

N-[N-[(1S)-3-Фенил-1-(этоксикарбонил)пропил]-L-аланил]-L-пролина малеат (1:1)

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,5 % С20Н28N2O5 Ч С4Н4О4 в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в метаноле и диметилформамиде, растворим в спирте 96 %, умеренно растворим в воде, практически нерастворим в хлороформе.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в суспензии с вазелиновым маслом в области от 4000 до 400 см-1, по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца эналаприла малеата.

Температура плавления. От 142 до 147 °С.

Удельное вращение. От -41,0° до -43,5° в пересчете на сухое вещество (1 % раствор субстанции в метаноле).

Прозрачность раствора. 1 % раствор субстанции в воде должен выдерживать сравнение с эталоном I.

Цветность раствора. 1 % раствор субстанции в воде должен выдерживать сравнение с эталоном В9.

рН. От 2,0 до 3,0 (1 % раствор).

Посторонние примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ.

Буферный раствор А (рН 2,5). 2,8 г натрия фосфата однозамещенного растворяют в 900 мл воды, доводят рН раствора фосфорной кислотой до 2,5, доводят объем раствора водой до 1000 мл и перемешивают.

Буферный раствор Б (рН 6,8). 2,8 г натрия фосфата однозамещенного растворяют в 900 мл воды, доводят рН раствора 9 М раствором натрия гидроксида до 6,8, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Подвижная фаза А (ПФ А). Буферный раствор Б - ацетонитрил (95:5).

Подвижная фаза Б (ПФ Б). Буферный раствор Б - ацетонитрил (34:66).

Растворитель. Буферный раствор А - ацетонитрил (95:5).

Испытуемый раствор. 30,0 мг субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 25 мл растворителя, доводят объем раствора растворителем до метки и перемешивают.

Раствор сравнения. 1 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора растворителем до метки и перемешивают.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.   
7,5 мг стандартного образца эналаприла малеата помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 15 мл растворителя, доводят объем растворителем до метки и перемешивают.

Примесь А: (2S)-1-[(2S)-2-[[(1R)-1-(этоксикарбонил)-3-фенилпропил]-амино]пропаноил]пирролидин-2-карбоновая кислота.

Хроматографические условия

Колонка - 150 х 4,1 мм, сополимер стирол-дивинилбензол, 5 мкм;

Скорость потока - 1,4 мл/мин;

Температура колонки - 70 оС;

Детектор - спектрофотометрический, 215 нм;

Объем пробы - 50 мкл

Градиентное элюирование:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФ А, % | ПФ Б, % |
| 0-20 | 95 ® 40 | 5 ® 60 |
| 20-25 | 40 | 60 |
| 25-26 | 40 ® 95 | 60 ® 5 |
| 26-30 | 95 | 5 |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы не менее 5 раз. время удерживания примеси А относительно эналаприла малеата - около 1,1. Коэффициен р/v между пиками примеси А и эналаприла должен быть не менее 10.

Относительное стандартное отклонение для площади пика эналаприла не более 1,0 %.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси А не должна превышать площадь пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

На хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, отличного от основного пика и пика примеси А, должна быть не более 0,3 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %); сумма площадей пиков любых неидентифицированных примесей должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Не учитываются пик малеиновой кислоты и пики с площадью менее 0,05 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения.

Потеря в массе при высушивании. Определение проводят одним из методов.

) Около 1,0 г (точная навеска) субстанции сушат при температуре

оС при остаточном давлении не выше 5 мм рт.ст. в течение 2 ч.

) Около 1,0 г (точная навеска) субстанции сушат при температуре от 100 до 105 оС до постоянной массы.

Потеря в массе не должна превышать 1,0 %.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1,0 г (точная навеска) субстанции не должна превышать 0,1 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 %).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют при перемешивании в 20 мл уксусной кислоты ледяной, прибавляют 5 мл уксусного ангидрида и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до зеленого окрашивания (индикатор - 0,3 мл 0,1 % раствора кристаллического фиолетового).

Параллельно проводят контрольный опыт.

мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 49,25 мг С20Н28N2O5 Ч С4Н4О4.

Хранение. В сухом, защищенном от света месте[9].

2.3 Подлинность

Подлинность капроприла.

. ИК-спектры каптоприла должен соответствовать спектрам соответствующих стандартных образцов (Фармакопея). Характеристические полосы в ИК-спектре каптоприла: 1742, 1589, 1245, 1229, 1202, 1192 см-1. Удельное вращение каптоприла от -125° до -134° (с 1,0%; абс. этанол)[1].

. УФ-спектр каптоприла имеет 1 слабо выраженный максимум, который не применим для количественного определения (215 нм).

. Каптоприл и идентифицируют методом ВЭЖХ по временам удерживания основных пиков.

. Третичный атом азота определяют с привлечением общих осадительных реактивов на алкалоиды(пикриновая к-та, реактив Драгендорфа).

. Карбоксамидную (каптоприл) и сложноэфирную связь (эналаприла малеат) обнаруживают гидроксамовой пробой:

. Меркаптогруппу (SН) в каптоприле переводят в ионогенное состояние и обнаруживают реакцией с нитропруссидом натрия.

. SН-группа в каптоприле обесцвечивает раствор йода (применяют для количественного определения)[2]:

Подлинность эналаприла малеата.

. ИК-спектры эналаприла должен соответствовать спектрам соответствующих стандартных образцов (Фармакопея ).Оба препарата в пирролидиновом кольце имеют хиральный центр (С-2) и являются левовращающими изомерами.

. В УФ-спектре этанольного раствора эналаприла малеата наблюдается 1 максимум с длиной волны 260 нм (ароматическое кольцо).

. Эналаприл идентифицируют методом ВЭЖХ по временам удерживания основных пиков[2].

. Третичный атом азота определяют с привлечением общих осадительных реактивов на алкалоиды.

. Сложноэфирную связь обнаруживают гидроксамовой пробой:

. После щелочного гидролиза эналаприла выделяется этанол, который подтверждают йодоформной пробой:

. Нингидриновая проба за счет наличия аланина в эналаприле (сине-фиолетовое окрашивание)[1]:

. На двойную связь в малеиновой кислоте:

. а)с калия перманганатом в кислой среде - обесцвечивание.

. б)обесцвечивание бромной воды с образованием дибромянтарной кислоты, которую определяют по т. пл.

2.4 Количественное определение

Содержание каптоприла определяют йодометрическим методом, основанном на окислении меркаптогруппы йодом. Точную навеску (около 0,3г) растворяют в 100 мл воды в колбе с притёртой пробкой, добавляют 10 мл 3,6 М серной кислоты и 1,0 г йодида калия, 2 мл раствора крахмала. Титруют 0,1 М раствором йодата калия до появления голубой окраски, не исчезающей в течении 30 сек.

Количественное определение каптоприла (таблетки) выполняют методом УФ-спектрофотометрии при длине волны 212 нм (растворитель 0,1 моль/л раствор хлороводородной кислоты); эналаприла малеата - при длине волны 260 нм.

Эналаприла малеат определяют алкалиметрически по малеиновой кислоте (индикатор фенолфталеин)[6].

ВЫВОДЫ

1. Препараты каптоприл и эналаприл - синтетические ингибиторы ангиотензинконвертирующего (АПК) фермента, обладающие антигипертензивным действием, были созданы в 80-е годы ХХ века. В основе химической структуры этих препаратов лежит аминокислота -- пролин и гетероцикл - пирролидин. Каптоприл - первый синтетический серосодержащий ингибитор ангиотензинконвертирующего фермента. Эналаприл отличается от каптоприла более сложной химической структурой (содержит дополнительно аминокислоту аланин) и отсутствием меркаптогруппы. Он является «пролекарством», так как в организме гидролизуется до каптоприла[5].

. Лекарственные препараты производные пролина , прописаны в фармакопейных статьях: Каптоприл (ФС 42-0239-07) , Эналаприла малеат (ФС 42). Здесь описываются физико-химические свойства, растворимость, подлинность, цветность и другие характеристики.

. Методы анализа лекарственных препаратов основаны на качественном и количественном определении подлинности. Качественные реакции проводят по функциональным группам: на карбоксамидную, сложноэфирную, меркаптогруппу, третичный атом азота. Используют физические методы ВЭЖХ, ИК- и УФ-спектры. Количественное определение выполняют титритометрически, спектрофотометрически.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1.Арзамасцев, А.П. Лутцева, Т.Ю. Садчикова, Н.П. Химико-фармацевтический журнал. - 2001, - Т. 35, № 8. - С. 47-51.

.Арзамасцев, А.П. Печенников, В.М. Родионова, Г. М. Анализ лекарственных смесей. - М.: Компания Спутник, 2000. - 275 с.

. Безуглий, П.О. Грудько, В.О. Таран, С.Г. Фармацевтический анализ Золотые страницы.- М. 2001.- 238 с.

. Беликов, В.Г.- Фармация, - 2000, Т. 49, № 1. - С. 23-25.

. Беликов, В.Г. Курегян, А.Г. Тез. докл. междунар. Конф.\ «Фармация в XXI веке: инновации и традиции»\. СПб, 2006- С. 228.

. Беликов, В.Г. Сами, А.А. Соловей, Н.В.- Фармация,-1995, Т. 44, № 4.-

. Беликов, В.Г. - Фармация,-2002, Т. 28, № 5.- С. 52-63.

.Гармаш, А.В. Современные методы аналитической химии. - М. 2003.- 412 с.

. Государственная Фармакопея Украины. Х. 2001,531 с.

. Денисова, М.Н. Черкасова, О.Г. Харитонов, Ю.Я. - Фармация,- 2006, Т. 45, № 3. - С. 22-28.

. Карпенко, В.А. Степанюк, С.Н.- Фармация,-2008, Т. 33, № 5.- С. 50-52.

.Колпакова, М.В. Попов, Д.М. Химики- фармацевтический журнал.-2004,- Т. 28, № 7.- С. 24-26.