

УДК [615.244.012:582.282.23]-074:543

ВОПРОСЫ ПОЛУЧЕНИЯ И АНАЛИЗА АДЕМЕТИОНИНА

Морозов А.В., Вергейчик Е.Н.

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск, Россия

В настоящее время адеметионин является одним из эффективных гепатопротекторов. Он проявляет наряду с этим детоксицирующее, регенерирующее, антиоксидантное и нейропротекторное действие. Эффективность адеметионина проявляется особенно эффективно при заболеваниях печени в т.ч. при гепатите, при алкогольном циррозе [1].

Однако в Российской Федерации адеметионин до настоящего времени не производится. Причиной этого является сложность получения адеметионина.

В настоящее время за рубежом разработано несколько методов получения адеметионина, различающихся по сложности и выходу целевого продукта.

Одним из первых был предложен метод Контони [2]. Этот метод основан на реакции аденозинтрифосфата с метионином в присутствии печеночного фермента. Недостатком этого метода является трудность получения очищенного фермента, большой расход аденозинтрифосфата и небольшой выход целевого продукта.

Вскоре был предложен способ приготовления адеметионина из дрожжей с помощью довольно простой процедуры, которая включала стимулирование производства серосодержащих соединений, содержащихся в клетках дрожжей с помощью добавления метионина, с последующей экстракцией и очисткой. Суть данного метода заключается в том, что метаболизированные дрожжи производят необходимое количество АТФ из глюкозы, соли аммония и фосфата. Метионин, объединяясь с АТФ, образует адеметионин [3].

Известен метод получения адеметионина из S-аденозил-L-гомоцистеина путем действия на него различных органических веществ (1- метилдиоксан тетрафтороборат, 1-метилоксиран тетрафтороборат, 1-метилтетрагидро-2Н - пиран тетрафтороборат). Недостатком данного метода является его многостадийность [4].

Наиболее успешным и выгодным с экономической точки зрения является ферментативный синтез адеметионина. Сущность этого метода заключается в синтезе адеметионина из аденозинтрифосфата и метионина на колонке в присутствии привитого фермента - аденозилметионинтрансферазы.

Адеметионин чрезвычайно нестабильное соединение даже при комнатной температуре, и получить из него стабильные лекарственные формы не удастся. Более стабильными являются соли адеметионина с серной, п-толуолсульфоновой кислотой, двойная соль этих кислот, однако данные соли имеют недостаток, который заключается в сложном процессе очистки данных солей. Наиболее перспективными является использование солей адеметионина (хлориды, сульфаты, бромиды, иодиды) с солями лития. Соли лития вместе с солями адеметионина дают стабильные препараты [5].

На наш взгляд существует реальные возможности получения адеметионина в нашей стране.

Естественно, что второй проблемой для внедрения адеметионина в медицинскую практику в нашей стране является фармакологическое и аналитическое исследование.

Для фармакологического исследования имеются апробированные тесты и материальная база в Ростовском государственном медицинском университете.

Что касается аналитических исследований, то здесь также не существует особых трудностей.

Анализ адеметионина сводится к реакциям идентификации и количественного определения. Предварительно адеметионин должен быть гидролизован при РН 4-6 в течение 30 минут при 100⁰С. После гидролиза регистрируют УФ спектр аденина. Остаток метионина определяют по реакции с нингидрином. Эта реакция служит одновременно для идентификации и количественного определения. Для определения тиогруппы используют реакцию с натрия нитропруссидом.

Методы количественного определения адеметионина различны. Чаще всего используют спектрофотометрический анализ. Титриметрические методы (йодометрия, йодхлорметрия) дают хорошую воспроизводимость, однако они показывают только содержание метионина. Описанные в литературе методики определения адеметионина нуждаются в их проверке и валидации [6].

Таким образом, решение вопроса о внедрении отечественного адеметионина в медицинскую практику требует разработки методов его получения, фармакологического и аналитического исследования.

Литература:

1. Щербинина, М.Б. Применение гепатопротекторов в современной медицине // <http://novosti.mif-ua.com/archive/issue-9091/article-9114/print.html>.
2. Formation of S-adenosylmethionine in yeast [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.jbc.org/content/229/2/1037.full.pdf>.
3. Preparation of S-adenosylmethionine [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.jbc.org/content/229/2/1051.full.pdf>.
4. S-Adenosyl-L-methionine compositions and production thereof [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.freepatentsonline.com/4242505.html>.
5. Double salts of S-adenosil-L-methionine [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.freepatentsonline.com/3954726.html>.
6. Беликов, В.Г. Фармацевтическая химия / В.Г. Беликов. – Пятигорск, 2003. – 720 с.

THE QUESTIONS OF OBTAINING AND ANALYSIS OF THE ADEMETHIONINE

Morozov A.V., Vergeichik E.H.

The questions of obtaining and analysis of the ademethionine are observed in this work. We get some ways of obtaining which differ on complexity and an exit of a target product. We show the possibility of manufacture of ademethionine in the Russian Federation. Methods of the analysis ademethionine are pharmacopeia they do not demand difficult equipment and reactants.