

Министерство сельского хозяйства Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Саратовский государственный аграрный университет
имени Н. И. Вавилова»

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

краткий курс лекций

для студентов 3 курса

Специальность

36.05.01 Ветеринария

Квалификация (степень) выпускника

Специалист

Нормативный срок обучения

5 лет

Форма обучения

Очная

Саратов 2016

УДК 615.1:54(075.8)
ББК 52.58

Р е ц е н з е н т:

Кандидат медицинских наук, доцент кафедры «Факультетской хирургии и онкологии»
ГБОУ «Саратовский ГМУ им. С.В. Разумовского»
В.Л. Мещеряков

Фармацевтическая химия: краткий курс лекций для студентов 3 курса специальности 36.05.01 Ветеринария (специализация: «Ветеринарная фармация»)/ Сост.: Л.Г. Ловцова // ФГБОУ ВО «Саратовский ГАУ». – Саратов, 2016. – 57 с.

Краткий курс лекций по дисциплине «Фармацевтическая химия» составлен в соответствии с рабочей программой дисциплины и предназначен для студентов специальности 36.05.01 «Ветеринария», специализации «Ветеринарная фармация». Краткий курс лекций содержит теоретический материал по основным вопросам данной дисциплины, в частности рассмотрены: источники получения лекарственных веществ, пути и методы их синтеза; классификация и основные характеристики лекарственных средств; фармакокинетика и фармакодинамика; основы фармацевтического анализа ЛВ неорганической, органической природы и биологически активных веществ; основные положения и документы, регламентирующие фармацевтическую продукцию, а также контрольно-разрешительная система качества лекарственных средств и форм.

В целом курс направлен на формирование у студентов знаний об основных методах фармацевтического анализа контроля качества лекарств и их использовании в профессиональной деятельности.

УДК 615.1:54(075.8)
ББК 52.58

©Ловцова Л.Г., 2016
© ФГБОУ ВО «Саратовский ГАУ», 2016

Введение

Для ветеринарного провизора необходимы знания, с помощью которых можно контролировать качество лекарственных веществ (форм), определять их подлинность, условия хранения, сведения о способах получения новых лекарств из природных ресурсов.

Фармацевтическая химия занимает центральное место в комплексе наук фармации — это наука о химических свойствах и превращениях лекарственных веществ, методах их разработки и получения, качественного и количественного анализа.

Краткий курс лекций по данной дисциплине раскрывает основные способы получения, строения, физико-химические свойства и классификацию лекарственных веществ; взаимосвязь между структурой их молекулы и действием на организм; методы контроля качества лекарств неорганической, органической природы, биологически активных веществ и изменения, происходящие в них при хранении, а также основные положения и документы, регламентирующие фармацевтическую продукцию.

Конечная цель обучения: сформировать у студентов теоретическое мышление, профессиональные привычки, умения и навыки, необходимые для деятельности провизора в области организации и проведения контроля качества лекарственных средств, включая:

- установление связи между строением лекарственных веществ и их свойствами (фармакологическими, физико-химическими);
- прогнозирование стабильности лекарственных средств;
- принципы и требования, определяющие качество лекарственных средств;
- выбор методов оценки качества лекарственных средств, как производственного изготовления, так и изготовленных в аптеке;
- анализ качества лекарственных средств в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи и другой НТД.

Лекция 1

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

1.1. Предмет и содержание фармацевтической химии, связь её с другими науками

Для ветеринарного провизора необходимы знания, с помощью которых можно контролировать качество лекарственных веществ (ЛВ), определять их подлинность, условия хранения, знать способы получения новых ЛВ из природных ресурсов.

Фармация (от греч. pharmakeia – применение лекарств) – комплекс наук и практических знаний, включающий вопросы изыскания, исследования, хранения, изготовления и отпуска лекарственных и лечебно-профилактических средств.

Фармацевтическая химия (ФХ) занимает центральное место в комплексе наук фармации — это наука о химических свойствах и превращениях ЛВ, методах их разработки и получения, качественного и количественного анализа.

Создание и развитие фармацевтической химии тесно связано с историей фармации, которая зародилась в глубокой древности. Различают: период алхимии (IV—XVI вв., «философский камень»), эпоху Возрождения (XVI—XVII-вв. — иатрохимия, от др.-греч. *iatrós* — врач) и период зарождения первых химических теорий (XVII—XIX вв.). Зарождение фармации в России связано с народной медициной и знахарством (XVI—XVII вв.).

Задача дисциплины заключается в изучении состава и строения ЛВ, их физико-химических свойств; в разработке способов получения (синтеза); влияния особенностей строения ЛВ на характер фармакологического действия; контроля качества, хранения и отпуска ЛВ и лекарственных форм (ЛФ).

Чтобы отпустить больному лекарство, необходимо проверить: подлинность; доброкачественность; количественное содержание ЛВ в препарате. На основе этих данных решается вопрос о пригодности лекарства к употреблению.

Фармхимия базируется на знаниях *химических дисциплин* (неорганической, органической, аналитической, физической, коллоидной и биохимии) и *медико-биологических* (биологии, физиологии, анатомии, фармакологии, микробиологии и др.). Кроме того, служит необходимой базой для изучения смежных *фармацевтических дисциплин* (технологии лекарств, фармакогнозии, токсикологической химии, экономики и организации фармдела). Фармацевтические и химические дисциплины изучают химию и технологию лекарственных средств, а медико-биологические дисциплины - действие лекарственных веществ на организм, превращения веществ в организме.

Итак, тесная взаимосвязь со всеми перечисленными дисциплинами обеспечивает решение современных проблем фармацевтической химии. В конечном итоге эти проблемы сводятся к созданию новых, более эффективных и безопасных лекарственных средств и разработке способов фармацевтического анализа.

1.2. Источники получения лекарственных веществ, пути и методы синтеза

Лекарственные вещества по природе делятся на неорганические и органические, которые могут быть получены из природных источников и синтетически.

Для получения *неорганических* ЛС используется минеральное сырье: горные породы, руда, газы, вода озер и морей. Так, для приготовления натрия хлорида (*Natrii chloridum*) NaCl используются природные растворы: воды озер и морей.

Синтетические органические ЛС получают из продуктов переработки каменного угля, нефти, природного газа, дерева, полезных ископаемых. Выделенные при этом индивидуальные органические соединения являются реагентами в органическом синтезе ЛВ.

Природным источником получения *органических ЛВ* является растительное лекарственное сырье, из которого получают алкалоиды, терпены, гликозиды, витамины, эфирные и жирные масла, смолы, млечные соки, белки, углеводы, а также используют для получения галеновых препаратов.

Гормональные препараты готовят из сырья животного происхождения: тиреоидин – из щитовидной железы, адреналин – мозгового слоя надпочечников.

Для биосинтеза антибиотиков используют животные организмы – микроорганизмы. Известны полусинтетические антибиотики, которые синтезируют из биологически-активных продуктов естественного происхождения: пенициллины и цефалоспорины. Полусинтетический способ применяется также для получения алкалоидов, витаминов, гормонов, анаболических стероидных препаратов.

В XX в. появились первые *синтетические* ЛС: антимикробные сыворотки, профилактические вакцины и антитоксические; противоопухолевые, сердечно-сосудистые, сульфаниламидные и другие препараты. С развитием *генной инженерии* научились синтезировать: продуцент инсулина, соматотропин и интерферон.

Другими словами, номенклатура ЛС растет с каждым годом. В Государственный регистр ЛС России «Энциклопедия лекарств» 2004 г. уже включено несколько тысяч различных лекарственных форм.

1.3. Классификация лекарственных веществ

В настоящее время имеется несколько классификаций лекарственных форм:

- по агрегатному состоянию (твердые; жидкие; мягкие; газообразные);
- по дозировке (дозированные и недозированные);
- по пути введения: энтеральные и парентеральные;
- по химическому строению: кислоты, соли, щелочи, спирты и т.д.

Для фармацевтической химии имеет значение следующие классификации:

1. **Химическая классификация** ЛС, основанная на общности их химической структуры и свойств:

- *лекарственные средства неорганической природы*. Они делятся в соответствии с положением в Периодической системе элементов Д. И. Менделеева (s-, p- и d-элементы первой, второй, третьей и т.д. групп) и основным классам (оксиды, кислоты, соли, комплексные соединения и др.);

- *лекарственные средства органической природы*. Делятся по двум признакам:

а) По структуре углеродной цепи или цикла: алифатические и циклические (гетероциклические и карбоциклические соединения).

б) По природе функциональной группы алифатические и ароматические углеводороды разделяют на галогенопроизводные, спирты, фенолы, простые и сложные эфиры, альдегиды и их производные, кетоны, карбоновые кислоты и их производные и т.д.

в) В зависимости от способа получения: природные, синтетические, полусинтетические.

Недостатком этой классификации является то, что в ряде случаев близкие по химическому строению вещества обладают различным физиологическим действием.

2. Фармакологическая классификация – в ней отражаются принципы преимущественного действия препарата на ту или иную физиологическую систему (сердечно-сосудистую, ЦНС, ЖКТ). В каждой из этих групп препараты классифицируются по химическому строению.

3. Фармакотерапевтическая классификация – ЛС группируются в зависимости от применения для лечения определенного заболевания. Внутри её проводится химическая классификация.

Фармакологическая и фармакотерапевтическая классификации являются комбинированными. Их недостаток состоит в том, что в одну группу объединяют различные по химическому составу вещества.

Так как каждый вид классификации имеет свои недостатки, поэтому многие авторы используют смешанные классификации, в которых учитываются многие признаки.

1.4. Общие и специальные термины фармхимии

В фармацевтической химии используются общие (применяемые и в других химических дисциплинах) и специальные (фармацевтические) термины. Рассмотрим некоторые, наиболее важные для курса ФХ, термины в соответствии с ГОСТ 91500.05.001—2000 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения», в котором реализованы положения Федерального закона «О лекарственных средствах» от 22 июня 1998 г. № 86-ФЗ (ред. от 30 декабря 2001 г.).

Биодоступность — полнота и скорость всасывания лекарственного вещества, которые характеризуются его количеством, поступившим в организм, после применения лекарственного препарата.

Биоэквивалентность — равенство биодоступности в допустимых пределах одних и тех же лекарственных препаратах, приготовленных разными производителями.

Валидация — оценка и документальное подтверждение соответствия производственного процесса и качества продукции утвержденным требованиям.

Качество лекарственного препарата — совокупность свойств, которые придают лекарственному препарату способность соответствовать своему назначению и отвечать требованиям, установленным стандартом.

Лекарственные средства (ЛС) — вещества, применяемые для профилактики, диагностики и лечения болезни, полученные из крови, плазмы крови, а также органов, тканей человека или животного, растений, микроорганизмов, минералов методами синтеза или с применением биологических технологий. Этому термину соответствует термин *Фармакологическое средство* – это вещество или смесь веществ с установленной фармакологической активностью, являющееся объектом клинического испытания.

Лекарственное вещество (ЛВ) – лекарственное средство, представляющее собой индивидуальное химическое соединение или биологическое вещество.

Вспомогательное вещество — относительно индифферентное в химическом и биологическом отношении вещество, разрешенное к медицинскому применению в целях получения лекарственной формы, придания или сохранения определенных свойств лекарственного препарата.

Лекарственное (фармацевтическое) сырье — лекарственные средства, лекарственное растительное сырье, вспомогательные вещества, разрешенные к медицинскому применению для производства лекарственных препаратов или другой фармацевтической продукции, или полуфабрикатов. Фактически понятие «сырье» включает все исходные материалы, поступающие в производство для переработки с целью получения готового продукта или полуфабриката.

Лекарственная форма (ЛФ) — состояние, придаваемое лекарственному средству или лекарственному растительному сырью, удобное для применения, обеспечивающее необходимый лечебный эффект.

Лекарственный препарат (ЛП) — дозированное лекарственное средство в определенной лекарственной форме и готовое к применению.

В свою очередь, различают лекарственное средство:

Ядовитое средство — лекарственное средство с очень высокой биологической активностью, прописывание, отпуск, хранение и учет которого производится по особым правилам, установленным Минздравом России. Включено в «список А».

Сильнодействующее лекарственное средство - лекарственное средство с высокой биологической активностью, прописывание, отпуск, хранение и учет которого производится по особым правилам, установленным Минздравом России. Включено в «список Б».

Наркотическое средство — ядовитое или сильнодействующее лекарственное средство, требующее ограниченного применения и отнесенное к наркотическим в соответствии с законодательством. Наркотические средства реализуют по особым правилам, установленным Минздравом России.

Радиоактивное средство — лекарственное средство, применяемое в медицинской практике в связи с его способностью к ионизирующему излучению.

В зарубежной литературе иногда используют термин «*фармацевтические (или лекарственные) продукты*». Это связано с тем, что около 95 % лекарств представляют собой лекарственные формы промышленного производства. Таким образом, можно отличить готовые промышленные формы от лекарственных субстанций и ЛС, изготовленных в аптеках.

Кроме того, каждое лекарственное средство имеет:

Сертификат — письменное свидетельство (гарантия), что качество лекарства (эффективность, безопасность) отвечает установленным требованиям спецификаций, а производственный процесс — правилам GMP (Good Manufacturing Practice — надлежащая производственная практика (правила организации производства и контроля качества ЛС)).

Сертификация — процедура, с помощью которой третья сторона дает письменную гарантию того, что продукция, процесс или услуга отвечают заданным требованиям.

Срок годности — утвержденное законодательным органом на основании результатов специальных исследований время хранения лекарственного средства (препарата), в течение которого оно сохраняет свои физико-химические, микробиологические и терапевтические свойства без изменений или в установленных для них пределах при условии соблюдения условий хранения.

Стабильность — способность лекарственного средства (препарата) сохранять свои физико-химические и микробиологические свойства в течение определенного времени с момента его выпуска.

Вопросы для самоконтроля

- 1) Что изучает фармацевтическая химия? Назовите её цели, задачи и историю становления.
- 2) На знаниях каких дисциплин базируется фармацевтическая химия? Приведите перечень дисциплин с указанием разделов (тем), усвоение которых необходимо для её изучения.
- 3) Назовите источники получения лекарственных веществ, пути и методы синтеза.
- 4) Приведите классификации лекарственных веществ. Их особенности и недостатки.
- 5) Дайте определение основным терминам (общие и специальные), которые используются в фармацевтической химии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. **Аксенова, Э.Н.** Фармацевтическая химия / Э.Н.Аксенова, О.П.Андреанова, А.П.Арзамасцев. - Учебное пособие. - Изд-во: ГЭОТАР- Медиа. - 2008. - 640с., ISBN 978-5-9704-0744-8
2. **Беликов, В.Г.** Фармацевтическая химия. В 2 ч.: Ч.1. Общая фармацевтическая химия; Ч.2. Специальная фармацевтическая химия: учебное пособие./В.Г.Беликов – М.: МЕДпресс информ. – 2009. – 616 с., ISBN 5-98322-585-5
3. **ГОСТ 91500.05.001—2000** «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения». ФЗ: «О лекарственных средствах» от 22 июня 1998 г. № 86-ФЗ (ред. от 30 декабря 2001 г.).
4. **Чупак-Белоусов, В.В.** Фармацевтическая химия. Курс лекций./В.В.Чупак-Белоусов. Книга первая. – 3курс. - М.: Изд. БИНОМ, 2012. – 335 с., ISBN 978-5-9518-0479-2

Дополнительная

1. **Машковский, М.Д.** Лекарственные средства./М.Д. Машковский - 15-е изд. — М.: Новая Волна, 2005. – 1200 с. – ISBN 5-7864-0203-7
2. **Система сертификации** лекарственных Систем сертификации ГОСТ Р от 16.04.98. - М.: Медицина - 1998.- 28 с., ISBN 5-225-04067-5
3. **Соколов, В.Д.** Ветеринарная фармация / В.Д. Соколов, Н.Л. Андреева, Г.А. Ноздрин и др. – М.: Колос С, 2003. – 496 с., ISBN 5-02-029288-5
4. **Тюкавкина, Н.А.** Биоорганическая химия: учебник для вузов /Н.А.Тюкавкина, Ю.И. Бауков– 4-е изд, стереотип. – М.: Дрофа, 2005. – 542 с., ISBN 5-7107-8994-1
5. Электронная научная интернет-библиотека. lib.e-science.ru > book/?c=11&p=2
6. www.ximuk.ru

Лекция 2

ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДЫ АНАЛИЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

2.1. Связь между структурой вещества и их действием на организм

Под понятием «структура—активность» понимается комплекс физико-химических свойств, обусловленных строением молекулы изучаемого соединения. К настоящему времени удалось установить лишь некоторые закономерности, которые дают только ориентировочные представления о том, как может изменяться действие вещества на организм. Так, установлено, что:

- 1) Ненасыщенные соединения более фармакологически активны, чем насыщенные.
- 2) Длина цепи алифатического радикала, вводимого в молекулу, влияет на активность и токсичность веществ. Нарастание биологической активности происходит при удлинении цепи до шести атомов углерода, затем достигается «перелом» и высшие гомологи оказываются неэффективными.
- 3) Введение в молекулу галогенов усиливает фармактивность соединений, причем активность и токсичность зависят от числа атомов галогена и их расположения. Галогены, введенные в ароматический цикл (Ar), повышают токсичность. Хлор- и бромпроизводные усиливают наркотическое действие и снижают кровяное давление. Йодопроизводные менее активны, но имеют выраженное антисептическое действие.
- 4) Влияние кислорода находится в зависимости от функциональной группы, в состав которой он входит: введение в молекулу $-OH$ - увеличивает всасываемость, растворимость, причем фармактивность растет от первичных к третичным спиртам. У ароматических соединений введение гидроксильных и карбонильных групп также усиливает фармактивность. Карбоксильная группа снижает фармактивность и токсичность, но улучшает растворимость.
- 5) Введение нитрогруппы в молекулу не снижает токсичности бензола, она усиливается при введении галогена. Галогенопроизводные бензола проявляют антимикробную активность. Восстановление нитробензола приводит к образованию анилина, который токсически действует на ЦНС, но одновременно проявляет жаропонижающее и анальгезирующее действие. Токсичность анилина снижается при введении фенольного гидроксила.
- 6) Свойства атома азота: в ряду $NH_3 > -NH_2 > -NH- > -N=$ усиливается активность и проявляется ганглиоблокирующее действие, причем $-N=$: усиливает действие веществ на различные отделы ЦНС; $-NH_2$: повышают токсичность; NH_3 : раздражает нервные центры и гладкую мускулатуру, вызывает спазмы и судороги.
- 7) На активность препарата также оказывают влияние: кристаллическая структура, растворимость, пространственная структура (цис- и транс- изомеры, оптическая активность и направление вращения).

Приведенные примеры показывают, что при создании нового препарата у химика-фармацевта есть определенные предпосылки при выборе тех или иных соединений и функциональных групп, однако это будут только ориентировочные наметки, которые далеко не всегда совпадают с поставленной целью.

2.2. Зависимость фармакологического действия ЛВ от фармакокинетических свойств

Важно, чтобы лекарственное средство могло быть перенесено к месту действия и поставлено в условия, необходимые для взаимодействия с биологическим субстратом. Для этого надо, чтобы оно обладало определенным комплексом физико-химических свойств, обеспечивающих его распределение в организме, поскольку биологический ответ организма на данное вещество зависит от многих факторов: проникновения вещества через липидный слой, транспорта, адсорбции, ионизации, комплексообразования, метаболизма.

Растворимость обуславливает распределение вещества в организме, определяет фармакологические свойства препаратов, так как она существенно влияет на проникновение ЛВ из кишечника в кровь, обеспечивая его биодоступность. При синтезе ЛВ необходимо учитывать воздействия различных радикалов (атомных групп) на гидрофильность или гидрофобность вещества. Выяснено, что сродство к воде уменьшается при введении радикалов (функциональных групп) в такой последовательности:

Гидрофильные группы: $-\text{COOH} > -\text{OH} > -\text{CHO} > -\text{CO}- > -\text{NH}_2 > -\text{CONH}_2$;

Гидрофобные радикалы: $-\text{CH}_3 > -\text{CH}_2- > -\text{C}_2\text{H}_5 > -\text{C}_3\text{H}_7 > \dots \text{Alk} > -\text{C}_6\text{H}_5$.

Многие системы организма функционируют в водной среде или включают воду, и эта среда представляет определенные требования к структуре ЛВ, молекулы которых должны обладать гидрофильно-гидрофобными свойствами, это определяет возможность их распределения между водой и липидами и, следовательно, взаимодействия с ферментами и рецепторами.

Параметром гидрофобности является *логарифм коэффициентов распределения* ЛВ в системе «октанол-вода» ($\lg P$). Интервал варьирования величины $\lg P$ зависит от типа действия ЛВ и имеет среднее значение у противомаларийных — 4,5; снотворных — 1,33; анальгетиков — 0,83; антибиотиков — 0,27; сульфаниламидов — 0,13 и т.д. Следовательно, противомаларийные средства относятся к чрезвычайно гидрофобным веществам, снотворные — к высокогидрофобным. Подобным образом можно систематизировать все известные фармакологические группы.

Липофильность (гидрофобность) и коэффициент его распределения между водой и липидами. Этот фактор обуславливает проникновение ЛВ через мембраны к клеткам тканей. При этом проникновение вещества в клетку происходит двумя путями:

1. Проникновение молекул водорастворимых веществ и ионов через субмикроскопические (диаметром 0,7-1 нм) заполненные водой поры, пронизывающие протоплазму;
2. Растворение ЛВ в липидах, которые входят в состав протоплазмы. По этому пути осуществляется транспорт ЛВ, нерастворимых в воде, но растворимых в липидах.

На скорость всасывания ЛВ влияет *pH среды*. Ионы водорода и гидроксила практически не могут проникать в клетки, т.к. обладают высокой реакционной способностью и взаимодействуют с концевыми химическими группами, локализованными на поверхности клетки. Исходя из этого, изменяя pH среды при пероральном введении лекарств, можно увеличивать или уменьшать число недиссоциированных молекул и таким образом усиливать или ослаблять процесс проникновения лекарственных препаратов в клетку.

На активность лекарств влияет *молекулярная масса*. Например, алифатические соединения (углеводороды и спирты) по мере увеличения молекулярной массы снижают свою активность и токсичность.

2.3. Методы фармацевтического анализа ЛВ. Испытание на подлинность

Фармацевтический анализ (ФА) — наука о химической характеристике и измерении БАВ на всех этапах производства, изучения их стабильности, установления срока годности и стандартизации готовой лекарственной формы. Особенности ФА:

1. Анализу подвергают вещества различной химической природы: неорганические, элементоорганические, радиоактивные, органические соединения от простых алифатических до сложных природных БАВ.

2. Объектами являются индивидуальные ЛВ и смеси, содержащие различное число компонентов.

В зависимости от задач ФА включает различные формы контроля качества лекарств: фармакопейный анализ; постадийный контроль производства ЛС; анализ ЛФ индивидуального приготовления; экспресс-анализ в условиях аптеки и биофармацевтический анализ. На основании полученных результатов делается заключение о соответствии ЛС требованиям ГФ или другой НТД. При отклонении от этих требований лекарство не допускается к применению.

Для анализа берут среднюю пробу ЛВ и проводят *испытание на подлинность* — подтверждение идентичности анализируемого ЛВ, осуществляемое на основе требований ГФ или НТД. Испытания выполняют физическими, химическими или физико-химическими методами.

2.4. Химические методы качественного определения ЛС

Методы основаны на химических реакциях. Непременное условие объективного испытания — это идентификация тех ионов или функциональных групп, входящих в структуру молекул, которые обуславливают фармакологическую активность. Так как многие лекарственные вещества содержат один и тот же ион (функциональную группу), это дает возможность провести единую идентификацию с помощью химических реакций и объединить в фармакопейную статью «Общие реакции на подлинность».

Идентификация неорганических лекарственных веществ — это установление подлинности, основанное на обнаружении с помощью химических реакций катионов и анионов, входящих в состав их молекул. Используют:

1. Реакции осаждения анионов и катионов с образованием нерастворимых в воде веществ, которые могут быть охарактеризованы по окраске, растворимости (в кислотах, щелочах, органических растворителях), способности образовывать растворимые в избытке реактивов комплексные соединения и т.д.

2. Окислительно-восстановительные реакции.

3. Реакции нейтрализации и разложения анионов (по запаху, выделению оксидов и диоксидов).

4. Изменение окраски бесцветного пламени.

5. Изменения, происходящие при нагревании и прокаливании препаратов.

Идентификация элементоорганических ЛВ. Элементный анализ используют для испытания веществ, содержащих в молекуле атомы серы, фосфора, галогенов, мышьяка, висмута, ртути. Поскольку атомы этих элементов в данных лекарственных веществах не ионизированы, необходимым условием испытания их подлинности является предварительная минерализация. В результате происходит разрушение органической части молекулы (превращение углерода, водорода и кислорода в CO_2 и

H₂O), а вышеперечисленные атомы образуют соответствующие ионы, идентифицирующие с помощью осадочных реакций на неорганические ионы.

Химические реакции, применяемые для установления подлинности *органических ЛВ*, можно разделить на три группы:

- общие реакции органических соединений (замещения, превращения заместителей, окисления-восстановления);
- реакции образования солей комплексных соединений;
- реакции, используемые для идентификации органических оснований и их солей.

Испытания проводят с помощью реакций на ту или иную функциональную группу, при этом происходит образование растворимого или нерастворимого в воде продукта реакции, а использование цветореагентов дает окрашенные соединения. В качестве реактивов применяют как неорганические ионы и комплексные соединения, так и органические вещества различной химической структуры.

2.5. Общие сведения о методах и испытаниях ЛС на токсичность, стерильность и микробиологическую чистоту

Доклинические испытания ЛС. Исследования БАВ условно подразделяют на:

1) *Фармакологические исследования* проводятся на моделях соответствующих заболеваний или патологических состояний с применением однократно вводимых, постоянно возрастающих доз веществ в целях поиска необходимого эффекта.

2) При *токсикологических исследованиях* ЛС устанавливают характер и выраженность возможного повреждающего воздействия на организм экспериментальных животных. При этом получают информацию о том, какие органы и ткани наиболее чувствительны к потенциальному лекарственному средству. Проводят в лабораторных условиях, регламентируются соответствующими нормативными документами, в которых определяется схема и порядок проведения опытов, условия содержания и рацион кормления животных, их число, способы введения препаратов, описание состояния животных и т.д. Устанавливают:

Острую токсичность – зависимость доли погибших животных (%) от дозы испытываемого вещества. По экспериментальной кривой «доза—ответ» определяют показатели: ЛД₁₀ (доза, при которой гибнет 10% подопытных животных) и ЛД₅₀ (доза, при которой гибнет 50% подопытных животных). Исследования проводят на различных видах подопытных животных и рассчитывают коэффициент видовой чувствительности. Если значение коэффициента близко к 1, то видовая чувствительность отсутствует. Токсикологические характеристики позволяют оценить границы безопасности ЛС, которая находится в диапазоне от минимальной эффективной до минимальной токсической дозы.

Хроническую токсичность, которую проводят при ежедневном введении ЛС в течение определенного времени в трех дозах: близкой к терапевтической; предполагаемой терапевтической и максимальной терапевтической. В течение эксперимента снимают следующие показатели: объем потребления животными корма и воды; динамику изменения массы тела, изменение общего состояния и поведения; гематологические и биохимические показатели. После завершения эксперимента по определению острой и хронической токсичности проводят патоморфологические и гистологические исследования внутренних органов, мозга, костей, глаз подопытных животных.

Далее устанавливают *специфическую токсичность* испытываемого вещества: его канцерогенное, мутагенное, алергизирующее, иммунотоксическое действие;

эмбриотоксичность; гонадотоксичность и т.д. После окончания проверки составляется протокол, который включает параметры эксперимента и заключение о токсичности испытываемого вещества.

Клинические испытания ЛС включают систематическое изучение исследуемого препарата на животных в целях проверки его лечебного действия или выявления нежелательной реакции, а также изучение всасывания, распределения, метаболизма и выведения из организма для определения его эффективности и безопасности.

Микробиологический контроль в процессе производства ЛС. Загрязнение микроорганизмами может происходить на разных стадиях производства. Поэтому испытания осуществляются на всех стадиях получения ЛС. Основными источниками микробной контаминации являются сырье, вода, оборудование, воздух производственных помещений, упаковка готовой продукции, персонал. Для количественного определения содержания микроорганизмов в воздухе используются различные методы отбора проб: фильтрация, осаждение в жидкостях, осаждение на твердые среды. Для оценки микробиологической чистоты проводят испытания на стерильность.

Испытания на пирогенность инъекционных препаратов. Необходимость проведения этого теста связана с присутствием в этих препаратах фрагментов клеток грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибов, вирусов и эндотоксинов, которые могут вызывать жар, тошноту и летальный исход. Поэтому содержание пирогенных примесей в инъекционных растворах должно быть сведено к минимуму. Контроль проводят в опытах *in vivo* на кроликах (ГФХІ), основанный на измерении их температуры тела после введения в ушную вену испытуемых стерильных жидкостей. Испытуемые жидкости считают непирогенными, если сумма повышений температуры у всех трех кроликов не превышает или равна 1,4 °С. Если сумма температур превышает 2,2°С, то жидкость считают пирогенной, если меньше 2,2°С, то дальнейшее испытание проводят уже на восьми кроликах. Жидкость считают непирогенной, если сумма повышения температур у всех кроликов не более 3,7 °С.

В последнее время для определения пирогенности используют различные физические и физико-химические методы. На содержание веществ гистаминоподобного действия испытывают парентеральные ЛС на взрослых кошках. Методика испытания подробно описана в НТД.

Вопросы для самоконтроля

- 1) Что подразумевается под понятием «структура—активность»? Назовите общие закономерности влияния структуры молекулы на активность и токсичность вещества. Приведите примеры.
- 2) Как зависит фармакологическое действие ЛВ от фармакокинетических свойств (липофильности, гидрофобности, растворимости)?
- 3) Фармацевтический анализ: его особенности и этапы.
- 4) Какие методы включает испытание на подлинность и чистоту ЛВ?
- 5) Как проводят идентификацию неорганических, элементоорганических и органических ЛВ с помощью химических качественных реакций?
- 6) Назовите методы химического количественного анализа ЛВ.
- 7) Какие исследования включают доклинические испытания ЛС? Дайте их характеристику.
- 8) С какой целью проводят клинические испытания?
- 9) Что представляет собой микробиологический контроль ЛС в процессе производства лекарств?
- 10) Откройте сущность испытаний на пирогенность инъекционных препаратов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. **Аксенова, Э.Н.** Фармацевтическая химия / Э.Н.Аксенова, О.П.Андрианова, А.П.Арзамасцев. - Учебное пособие. - Изд-во: ГЭОТАР- Медиа. – 2008. - 640с., ISBN 978-5-9704-0744-8
2. **Беликов, В.Г.** Фармацевтическая химия. В 2 ч.: Ч.1. Общая фармацевтическая химия; Ч.2. Специальная фармацевтическая химия: учебное пособие./В.Г.Беликов – М.: МЕДпресс информ. – 2009. – 616 с., ISBN 5-98322-585-5
3. **ГОСТ 91500.05.001—2000** «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения». ФЗ: «О лекарственных средствах» от 22 июня 1998 г. № 86-ФЗ (ред. от 30 декабря 2001 г.).
4. **Чупак-Белоусов, В.В.** Фармацевтическая химия. Курс лекций./В.В.Чупак-Белоусов. Книга первая. – 3курс. - М.: Изд. БИНОМ, 2012. – 335 с., ISBN 978-5-9518-0479-2

Дополнительная

1. **Машковский, М.Д.** Лекарственные средства./М.Д. Машковский - 15-е изд. — М.: Новая Волна, 2005. – 1200 с. – ISBN 5-7864-0203-7
2. **Система сертификации** лекарственных Систем сертификации ГОСТ Р от 16.04.98. - М.: Медицина - 1998.- 28 с., ISBN 5-225-04067-5
3. **Соколов, В.Д.** Ветеринарная фармация / В.Д. Соколов, Н.Л. Андреева, Г.А. Ноздрин и др. – М.: Колос С, 2003. – 496 с., ISBN 5-02-029288-5
4. **Тюкавкина, Н.А.** Биоорганическая химия: учебник для вузов /Н.А.Тюкавкина, Ю.И. Бауков– 4-е изд, стереотип. – М.: Дрофа, 2005. – 542 с., ISBN 5-7107-8994-1
5. Электронная научная интернет-библиотека. lib.e-science.ru > book/?c=11&p=2
6. www.ximuk.ru

Лекция 3

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ И ДОКУМЕНТЫ, РЕГЛАМЕНТИРУЮЩИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКУЮ ПРОДУКЦИЮ

3.1. Критерии качества лекарственных средств

Конечный результат создания новых лекарственных средств должен быть нацелен на обеспечение основных требований — безопасности и эффективности ЛС.

Безопасность ЛС — отсутствие побочных реакций при использовании ЛС.

Эффективность ЛС характеризуется уровнем лечебного эффекта, достигаемого при использовании минимальной дозы. Чем меньше терапевтическая доза и ниже токсичность лекарственного средства, тем оно более эффективно.

3.2. Документы, регламентирующие фармацевтическую продукцию

1. Стандартизация лекарственных средств и лекарственных форм.

Стандартизация ЛС — разработка и применение унифицированных требований и методов исследования лекарственных форм (стандартов).

Стандарт качества ЛС — нормативный документ, содержащий перечень нормируемых показателей и методов контроля качества лекарственных средств, утверждаемый Минздравом России.

Стандарты качества ЛС подразделяются на две категории:

- 1) Государственные стандарты качества ЛС: Общая фармакопейная статья и Фармакопейная статья (ФС);
- 2) Фармакопейная статья предприятия (ФСП).

На всех этапах создания и использования ЛС контроль его качества осуществляют: отдел технического контроля предприятия-изготовителя (ОТК), заводские лаборатории, контрольно-аналитические лаборатории, в аптеке — провизоры-аналитики.

Регистрации и перерегистрации подлежат новые ЛС (субстанции, монопрепараты, комплексные препараты); новые комбинации ЛС, зарегистрированные ранее; ЛС, зарегистрированные ранее, но произведенные в новых лекарственных формах, с новой дозировкой или с другим составом вспомогательных веществ; воспроизведенные ЛС («дженерики»).

После прохождения ЛС доклинических испытаний составляется проект Фармакопейной статьи, далее назначаются экспертиза ФС и клинические испытания ЛС. Далее Фармакологический комитет принимает решение об утверждении ЛС.

2. Государственный контроль качества (ГКК) — установление соответствия качества ЛС утвержденным нормативным документам. Эта система контроля устанавливает нормы качества лекарственных и вспомогательных веществ, используемых в производстве лекарственных препаратов, которые включаются в нормативно-техническую документацию: фармакопейная статья, фармакопейная статья предприятия, Государственная Фармакопея, ГОСТы.

ГКК может осуществляться в форме предварительного, последующего (выборочного) и арбитражного контроля.

Предварительному контролю подлежат ЛС, которые впервые разрешены к медицинскому применению; впервые выпускаемые данным предприятием;

выпускаемые по измененным технологиям. Арбитражный контроль проводят при разногласиях по качеству между производителем и покупателем.

3. Сертификация ЛС — это процесс компетентного подтверждения специально аккредитованными органами безопасности и соответствия качества ЛС требованиям нормативного документа. Она включает: сертификацию производства и сертификацию ЛС.

Подлежат ЛС серийного производства, выпускаемые предприятиями, а также ввозимые из-за рубежа. На территории России введен сертификат соответствия ЛС единого образца, который выдается органом по сертификации сроком на 1 год. После проверки по показателям «Описание», «Упаковка» и «Маркировка» обязательному контролю по всем показателям подлежат ЛС и вспомогательные вещества, используемых или изготавливаемых в аптеках.

4. Государственная Фармакопея (ГФ) — это основной документ, регламентирующий фармацевтический анализ.

Фармакопея (pharmakopeia) — это официальное руководство для фармацевтов (провизоров), содержащее описание свойств, проверки подлинности и качества, условий хранения. Это система общегосударственных стандартов и обязательных норм для включенных в нее лекарственного сырья, препаратов и лекарственных форм, носит она юридический характер. Требования ГФ являются обязательными для всех предприятий и учреждений нашей страны, которые занимаются изготовлением, контролем, хранением и применением лекарственных средств.

Состоит из общих фармакопейных статей (ОФС) и фармакопейных статей (ФС):

Общая фармакопейная статья — это Государственный стандарт качества ЛС, содержащий основные требования к лекарственной форме и/или описание стандартных методов контроля качества лекарственных средств. ОФС включает перечень нормируемых показателей или методов испытания для конкретной лекарственной формы, описание физических, физико-химических, химических, биохимических, биологических, микробиологических методов анализа ЛС, требование к используемым реактивам, титрованным растворам, индикаторам.

Фармакопейная статья — это Государственный стандарт качества ЛС под международным непатентованным названием (МНН) для однокомпонентных ЛС, содержащий обязательный перечень показателей и методов контроля качества (с учетом его лекарственной формы), соответствующих требованиям ведущих зарубежных фармакопей.

Фармакопейная статья предприятия — стандарт качества лекарственного средства под торговым названием, содержащий перечень показателей и методов контроля качества ЛС производства конкретного предприятия, учитывающий конкретную технологию данного предприятия, и прошедший экспертизу и регистрацию в установленном порядке.

3.3. Структура фармакопейной статьи на субстанцию

Структура включает название субстанции на латинском (английском), русском языке и даны синонимы. Изображается развернутая структурная формула, брутто-формула и молекулярный вес. Содержание основного действующего вещества указывается в массовых долях, процентах или единицах действия (антибиотики). Далее описывается природа ЛС и физико-химические свойства.

В разделе «*Описание*» приводятся показатели внешнего вида ЛС, физическое состояние, цвет, запах. Указываются гигроскопичность и возможные изменения при хранении на воздухе или на свету.

В разделе «*Растворимость*» указывается растворимость в воде, 95 % этаноле, хлороформе, эфире и других растворителях.

В разделе «*Подлинность*» указываются характеристики УФ и ИК спектров поглощения или других методов, 2—3 химических реакций, наиболее специфичных для данного ЛС. Физические константы могут использоваться как показатели подлинности и чистоты ЛС.

В разделе «*Посторонние (специфические) примеси*» приводятся методики обнаружения и допустимые нормы технологических примесей («наследственные») или примесей, образующихся в процессе хранения («приобретенные»). Примеси, содержащиеся в ЛС, не должны влиять на его физические, химические свойства и фармакологическую активность. При использовании хроматографии для обнаружения примесей указывают вид сорбента, состав фаз, количество испытуемого вещества, реактив для проявления и другие условия.

В ГФ имеется **общая статья** «Испытания на чистоту и допустимые пределы примесей», в которой приведены унифицированные методики для:

1. Определения хлоридов, сульфат-ионов, ионов аммония, кальция, железа, цинка, мышьяка и тяжелых металлов и указываются допустимые пределы этих примесей.

2. Определения «Остаточных органических растворителей», если они использовались в технологическом процессе изготовления ЛС.

3. Определения «Потери массы при высушивании» и «Воды», где указываются условия сушки, нормы потери в массе при высушивании или содержание влаги. Одним из критериев качества является постоянство состава ЛС.

Приготовление эталонных растворов на примеси приводится по методикам **частных статей**. Эталонный метод основан на наблюдении в одинаковых условиях окраски или мутности, возникающих под действием какого-либо реактива на испытуемое вещество в сравнении с эталонным раствором. Эталон представляет собой стандартный образец, содержащий некоторое количество определяемой примеси.

В разделе «*Микробиологическая чистота*» описывается метод определения микроорганизмов и допустимые пределы их содержания.

В разделе «*Количественное определение*» дается описание метода (ов) количественного определения основного вещества, содержащегося в ЛС, его массовая доля в процентах или активность в единицах действия на миллиграмм (ЕД/мг) при пересчете на активное вещество.

Далее следуют разделы «Упаковка», «Маркировка», «Транспортирование» и «Хранение». В последнем указываются условия хранения, которые обеспечивают сохранность ЛС; срок годности; особенности хранения для ЛС, отнесенных к ядовитым, сильнодействующим, психотропным, наркотическим средствам.

Раздел «*Применение*» (в ГФ XII раздел отсутствует) содержит информацию о лекарственных формах препарата, способах введения и дозировке.

Вопросы для самоконтроля

- 1) Назовите критерии качества ЛС и их сущность.
- 2) В чем заключается стандартизация ЛС и ЛФ?
- 3) Как осуществляется государственный контроль качества ЛС?
- 4) Что такое сертификация и какие лекарственные средства ей подлежат?
- 5) Дайте определение: Государственной фармакопеи, общая фармакопейная статья, фармакопейная статья и фармакопейная статья предприятия. В чем их отличие?
- 6) Какие разделы входят в структуру фармакопейной статьи на субстанцию согласно ГФ? Дайте краткую характеристику каждого раздела.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. **Аксенова, Э.Н.** Фармацевтическая химия / Э.Н.Аксенова, О.П.Андрианова, А.П.Арзамасцев. - Учебное пособие. - Изд-во: ГЭОТАР- Медиа. – 2008. - 640с., ISBN 978-5-9704-0744-8
2. **Беликов, В.Г.** Фармацевтическая химия. В 2 ч.: Ч.1. Общая фармацевтическая химия; Ч.2. Специальная фармацевтическая химия: учебное пособие./В.Г.Беликов – М.: МЕДпресс информ. – 2009. – 616 с., ISBN 5-98322-585-5
3. **ГОСТ 91500.05.001—2000** «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения». ФЗ: «О лекарственных средствах» от 22 июня 1998 г. № 86-ФЗ (ред. от 30 декабря 2001 г.).
4. **Чупак-Белоусов, В.В.** Фармацевтическая химия. Курс лекций./В.В.Чупак-Белоусов. Книга первая. – 3курс. - М.: Изд. БИНОМ, 2012. – 335 с., ISBN 978-5-9518-0479-2

Дополнительная

1. **Машковский, М.Д.** Лекарственные средства./М.Д. Машковский - 15-е изд. — М.: Новая Волна, 2005. – 1200 с. – ISBN 5-7864-0203-7
2. **Система сертификации** лекарственных Систем сертификации ГОСТ Р от 16.04.98. - М.: Медицина - 1998.- 28 с., ISBN 5-225-04067-5
3. **Соколов, В.Д.** Ветеринарная фармация / В.Д. Соколов, Н.Л. Андреева, Г.А. Ноздрин и др. – М.: Колос С, 2003. – 496 с., ISBN 5-02-029288-5
4. **Тюкавкина, Н.А.** Биоорганическая химия: учебник для вузов /Н.А.Тюкавкина, Ю.И. Бауков– 4-е изд, стереотип. – М.: Дрофа, 2005. – 542 с., ISBN 5-7107-8994-1
5. Электронная научная интернет-библиотека. lib.e-science.ru > book/?c=11&p=2
6. www.ximuk.ru

Лекция 4

НЕОРГАНИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА (НЛС)

4.1. Фармакопейный анализ неорганических лекарственных средств

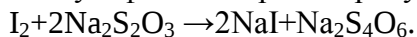
Фармакопейный анализ ЛП включает в себя описание свойств, испытание на подлинность, доброкачественность и количественное определение.

Свойства ЛП контролируют по приведенным в соответствующей статье ГФ описанию: внешнего вида, растворимости, физическим свойствам, физико-химическим константам. Подлинность препаратов определяют с помощью качественных реакций. Испытание на доброкачественность сводится к определению допустимых примесей, указывающих на степень очистки ЛП. Недопустимыми считаются примеси, влияющие на фармакологическое действие лекарства. Они обнаруживаются с помощью качественных реакций. Для определения доброкачественности используют также такие критерии, как прозрачность и цветность раствора, значение pH, примеси воды и др. Количественное определение (КО) проводится химическими (титриметрическими), хроматографическими или физико-химическими (ФЭК, рефрактометр) методами.

4.2. VII группа периодической системы p-элементов

Главную подгруппу составляют водород и галогены: фтор, хлор, бром, йод и астат. По содержанию в организме хлор относится к макроэлементам, а остальные — к микроэлементам. Фторид-ионы концентрируются в костной ткани, зубной эмали, ногтях, коже. Хлорид-ионы - участвуют в активировании некоторых ферментов. Бромид-ионы обнаружены в желудочном соке, слизистой желудка, плазме крови, щитовидной железе, почках, печени, селезенке. Около половины йода, содержащегося в организме, находится в щитовидной железе, где образуются йодсодержащие гормоны тироксин и трийодтиронин. В молекулярной форме галогены в природе не встречаются, их молекулы имеют высокую реакционную способность, одновалентны.

Будучи окислителями, галогены используются как дезинфицирующие вещества. Фтор и бром очень токсичны. Хлор применяется в качестве антисептика для обеззараживания воды. Йод - является ЛС (в виде спиртовых растворов). Йод летуч при обычной температуре, при нагревании возгоняется, образуя фиолетовые пары. Температура плавления 114°C, мало растворим в воде, растворим в органических растворителях. Подлинность устанавливают реакцией взаимодействия йода и крахмального клейстера с образованием продукта синего цвета. Количественно йод определяют титрованием тиосульфатом натрия в присутствии индикатора крахмала:



Все галогены обладают очень резким запахом. Вдыхание их вызывает раздражение дыхательных путей и воспаление слизистых оболочек. Чаще галогены находят применение в медицине в виде соединений с другими элементами:

1. Соединения галогенов с кислородом по типу X_2O , (оксиды), которые с водой дают соответственно гипохлористую, гипобромистую и гипойодистую кислоты. Соли этих кислот являются ЛС и называются *гипохлоритами*. Получают при взаимодействии хлора с гидроксидами щелочных металлов: $2\text{NaOH} + \text{Cl}_2 \rightarrow \text{NaOCl} + \text{NaCl} + \text{H}_2\text{O}$

Промышленный способ получения основан на электролизе хлоридов натрия или калия. Испытание на подлинность, КО и применение основаны на окислительных

свойствах этих веществ. Основные лекарственные средства: известь хлорная (дезинфектант, антисептик, дезодорант), натрия (кальция) гипохлорит.

2. Соединения галогенов с водородом - *галогеноводородные кислоты*. Например, *кислота хлористоводородная (соляная)* — продукт производства химической промышленности. Получают растворением в воде хлороводорода. В ГФ включены два препарата соляной кислоты: кислота хлористоводородная (плотность 1,222—1,224; объемная доля 24,8— 25,2 %) и кислота хлористоводородная разведенная (плотность 1,038— 1,039; объемная доля 8,2—8,4%). Хлорид-ион можно обнаружить с помощью AgNO_3 или при нагревании с диоксидом марганца. Содержание хлороводорода в препаратах определяют методом нейтрализации, титруя NaOH в присутствии индикатора метилового оранжевого, а также аргентометрическим методом по хлорид-иону. В терапевтических целях используют разведенную соляную кислоту при патологиях желудочно-кишечного тракта.

3. Соединения со щелочными металлами – *галогениды* (препараты хлоридов, бромидов, йодидов). Натрия хлорид получают из воды озер и морей, источники калия хлорида — минералы сильвинит или карналлит. Бромиды получают различными способами. По физическим свойствам представляют собой белые или бесцветные кристаллические вещества без запаха, соленого вкуса, легко (особенно йодиды) растворяющиеся в воде. Йодиды легко растворяются в этаноле и глицерине по сравнению с хлоридами и бромидами.

Испытания на подлинность галогенидов основаны на реакциях с соответствующими катионами и анионами (ГФ XI, вып. 1, с. 159). Галогенид-ионы также обнаруживают осадочной реакцией с раствором нитрата серебра в азотнокислой среде. При этом образуются труднорастворимые соли галогенидов серебра, которые отличаются по окраске и растворимости в растворе аммиака. При испытании на чистоту следует контролировать допустимые пределы примесей бромат-, йодат-, цианид-, тиосульфат-, сульфит- и нитрат-ионов.

Количественное определение препаратов галогенидов по ГФ выполняют аргентометрическим методом, титруя в нейтральной среде (индикатор хромат калия) хлориды и бромиды. Йодиды определяют методом Фаянса в уксуснокислой среде (титрант 0,1 М раствор нитрата серебра и адсорбционный индикатор эозинат натрия).

Галогениды широко используют в лечебной практике. Натрия хлорид — основная часть солевых и коллоидно-солевых растворов, применяемых в качестве плазмозамещающих жидкостей. Калия хлорид — антиаритмическое средство; как источник ионов калия и входит в состав плазмозамещающих жидкостей. Натрия и калия бромиды назначают в качестве седативных средств. Йодиды применяют при недостатке йода в организме и некоторых воспалительных патологиях.

4.3. VI группа периодической системы р-элементов

Из этой группы - халькогенов - особое значение для организма имеет кислород (входит в состав молекулы воды и многих БАВ) и сера (является структурной единицей аминокислот, пептидов, белков и т.д.). По содержанию в организме они относятся к макроэлементам.

Особая роль в проявлении биологической активности отводится селену (микроэлемент), обладающему антиоксидантной активностью. Это свойство селена объясняет широкое использование его соединений в различных ЛС и в виде биологически активных добавок (БАД).

Вода. В фармацевтической практике используют: воду очищенную, воду для инъекций в ампулах (рН 5,0 — 7,0).

Воду очищенную получают дистилляцией, ионным обменом, обратным осмосом. Ее испытывают на чистоту; восстанавливающие вещества путем кипячения в течение 10 мин смеси, состоящей из воды, разведенной серной кислоты и раствора перманганата калия, при этом должно сохраняться розовое окрашивание. Содержание нитратов и нитритов регистрируют по отрицательной реакции с дифениламином в концентрированной серной кислоте (не должно появляться голубое окрашивание). Испытания на хлориды, сульфаты, соли кальция и тяжелые металлы проводят в соответствии с требованиями ГФ. Микробиологическая чистота: не более 100 микроорганизмов в 1 мл и не более 3 бактерий группы кишечной палочки в 1 л. Применяют для приготовления микстур и жидкостей наружного применения.

Вода для инъекций должна отвечать требованиям воды очищенной, а также быть апиrogenной, не содержать антимикробных веществ и других добавок. Поэтому подвергают испытанию на кроликах на пирогенность и механические включения. Контроль на стерильность проводят по ГФХП, Т1, с.150. Выпускают в ампулах из нейтрального стекла, которые стерилизуют при 120 °С 20 мин. НТД предъявляют самые высокие требования к ее качеству. Она не должна давать положительных реакций на хлориды, сульфаты, кальций, тяжелые металлы.

Препараты пероксида водорода. Различают жидкие (3%-ный раствор) и твердые (магния пероксид, гидроперит) препараты.

Водорода пероксид — очень слабая кислота, проявляющая как окислительные, так и восстановительные свойства. Устойчива в чистом виде в водных растворах, однако присутствие солей тяжелых металлов, диоксида марганца, следов щелочей, окислителей и восстановителей, пылинок резко ускоряют процесс ее разложения.

Для установления подлинности препаратов используют реакцию образования окрашенных в синий цвет перекисных соединений (смеси надхромовых кислот и пероксида хрома), растворимых в эфире. Количественную оценку проводят, используя либо восстановительные, либо окислительные свойства водорода пероксида. Количественное определение выполняют перманганатометрическим методом в кислой среде. Препарат должен содержать 2,7—3,3% водорода пероксида или 25% магния пероксида. Содержание водорода пероксида в таблетках гидроперита устанавливают йодометрическим титрованием. Таблетка массой 1,5 г должна содержать не менее 0,48 г H_2O_2 . Используют как антисептики, а магния пероксид — при желудочно-кишечных заболеваниях.

Сера встречается в свободном состоянии (самородная сера) и в виде минералов, содержащих помимо серы и другие элементы. В лечебной практике применяют серу очищенную, серу осажденную, которые используют наружно в виде мазей, присыпок при лечении различных кожных заболеваний. Действие серы основано на взаимодействии с органическими веществами. Образующиеся при этом сульфиды проявляют противомикробную и противопаразитарную активность.

4.4. IV группа периодической системы р-элементов

Главная подгруппа IV группы включает элементы: углерод, кремний, германий, олово и свинец. Для медицины наиболее важными являются *углерод и его соединения*: уголь активированный, калиевые, натриевые и литиевые соли угольной кислоты. В ГФ включен натрия гидрокарбонат (кислая соль).

Уголь активированный. Получают сжиганием органических веществ при слабом доступе воздуха. При сжигании дерева получают древесный (до 90% углерода), а при сжигании животных тканей (костей и др.) — животный уголь (7—10% углерода и до 80% золы: фосфата кальция). Для получения угля активированного, применяемого для лечения, его обрабатывают перегретым паром (при 900°C). Высокая адсорбционная способность обусловлена наличием пор, которые классифицируют на супермикропоры (0,6—0,7 нм), микропоры (0,8—1,6 нм), мезопоры (1,7—200 нм) и макропоры (более 200 нм). В целом адсорбционная поверхность 1 г угля достигает 1000 м².

К препарату предъявляют высокие требования по чистоте. Устанавливают нейтральность водного извлечения из препарата, допустимое содержание необуглившихся веществ: растворимых в воде — не более 1%, растворимых в разведенной соляной кислоте — не более 3%. Не допускается содержание сульфидов и цианидов. Нормируют допустимое содержание примесей хлоридов, сульфатов, тяжелых металлов, железа, мышьяка, а также степень измельчения, потерю массы при высушивании (не более 10%), остаток после прокаливания (не более 4%). Качество угля активированного обусловлено его адсорбционной способностью, которую по ГФ устанавливают с помощью метиленового синего.

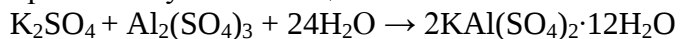
4.5. III группа периодической системы p-элементов

Главную подгруппу этой группы составляют бор, алюминий, галлий, индий и таллий. Только бор и алюминий имеют медицинское значение.

Препараты бора. В качестве лечебных средств применяют кислоту борную (H₃BO₃) и натрия тетраборат (Na₂B₄O₇·10H₂O). Получают из природных минералов, которые либо сами содержат борную кислоту (сассолин) и натрия тетраборат (бура, кернит), либо разрушаются с их образованием. Лекарственный препарат кислоты борной обычно получают разложением буры или борокальцита горячим раствором соляной кислоты. Натрия тетраборат — действием раствора карбоната натрия на кислоту борную или минерал борокальцит.

Оба препарата растворимы в воде, кислота борная еще и в этаноле. Подлинность препаратов бора устанавливают по реакции образования в присутствии этанола борноэтилового эфира. Если смесь поджечь, этанол горит пламенем, окаймленным зеленым цветом. Для КО используют кислотные свойства растворов кислоты борной в глицерине и щелочные свойства водных растворов натрия тетрабората, применяя методы титрования. Препараты назначают в качестве антисептических средств.

Соединения алюминия. В медицине находят применение *квасцы* (калия-алюминия сульфат - KAl(SO₄)₂·12H₂O) — смешанная соль алюминия, калия и серной кислоты. Образуют кристаллогидрат — алюмокалиевые квасцы. Получают смешением горячих эквимольных водных растворов сульфатов соответствующих металлов, при охлаждении которых кристаллизуются квасцы.



Это белые гигроскопичные кристаллы, хорошо растворимые в воде. Квасцы являются вяжущим, местно противовоспалительным и кровоостанавливающим средством при заболеваниях кожи и слизистых оболочек.

4.6. II группа периодической системы s-элементов

К элементам этой группы относятся кальций, магний, барий, цинк, ртуть и другие. Элементы второй группы, за исключением бериллия и радия, широко распространены в природе и находят применение в медицине в качестве лекарственных средств.

Соединения щелочноземельных металлов

Препараты соединений магния. Применяют в лечебной практике в виде магния оксида, магния карбоната основного, магния сульфата. Для получения используют минералы (магнезит, эпсомит, кизерит, доломит), а также природные и искусственные рассолы, содержащие соли магния. В земной коре содержится 2,1% магния (по массе).

Магния сульфат легко растворим в воде, нерастворим в спирте, а магния оксид и магния карбонат основной практически нерастворимы в воде и в этаноле, но растворимы в разведенных кислотах. Испытания на подлинность магния оксида и магния карбоната основного проводят после предварительного растворения в разведенных кислотах (соляной) и добавлении к растворам гидрофосфата натрия и раствора аммиака (выпадает белый осадок фосфата магния-аммония, растворимый в уксусной кислоте). Эта реакция одновременно подтверждает наличие карбонат-иона. Количественное определение проводят прямым комплексонометрическим методом с использованием индикатора кислотного хромчерного специального и титранта — 0,05 М раствора трилона Б (красно-фиолетовая окраска раствора переходит в синюю) или рефрактометрически. Препараты хранят в хорошо укупоренной таре, поскольку они хорошо взаимодействуют с влагой воздуха. Магния окись и магния карбонат основной применяют в качестве антацидных средств, а магния сульфат как слабительное, желчегонное, седативное, противосудорожное и спазмолитическое.

Препараты соединений кальция. Фармакопейный кальция хлорид получают обработкой мела или мрамора соляной кислотой: $\text{CaCO}_3 + 2\text{HCl} \rightarrow \text{CaCl}_2 + \text{CO}_2 \uparrow + \text{H}_2\text{O}$. Препарат хорошо растворим в воде, растворы нейтральные; растворим в этаноле. Наличие иона кальция устанавливают по окрашиванию бесцветного пламени горелки в кирпично-красный цвет и по образованию белого осадка при добавлении оксалата аммония к раствору препарата. Количественное определение выполняют комплексонометрическим и рефрактометрическим методом. При хранении следует учитывать высокую гигроскопичность. Применяют в качестве противоаллергического, противовоспалительного, кровоостанавливающего, диуретического средства.

4.7. I группа периодической системы элементов

Элементы главной подгруппы I группы носят название щелочных металлов, так как их оксиды при взаимодействии с водой образуют сильные гидроксиды (натрия гидрокарбонат NaHCO_3). Побочную подгруппу составляет медь, серебро и золото.

Препараты меди. В ГФ включен меди сульфат (II), получают действием серной кислоты на металлическую медь в присутствии окислителей:



Для установления подлинности препарата используют свойство меди легко восстанавливаться из соединений. В качестве восстановителя используют железную пластинку, которая при соприкосновении с растворами меди сульфата покрывается красным налетом металлической меди. Количественное определение основано на восстановлении катиона меди (II) до меди (I), или применяют комплексонометрический метод. Меди сульфат применяют в качестве наружного антисептического вяжущего и прижигающего средства (0,25%-ный раствор), а также как антигельминтное.

Препараты серебра. В медицинской практике используют серебра нитрат и коллоидные препараты: колларгол и протаргол.

Нитрат серебра получают воздействием на металлическое серебро избытка азотной кислоты. При этом серебро окисляется с образованием соли:



Препарат легко растворяется в воде с образованием нейтральных растворов. Для испытания подлинности используют методы на восстановление и способность к комплексообразованию. Количественно препарат определяют тиоцианатометрическим методом. Хранят по списку А, в хорошо укупоренной таре. Назначают наружно как антисептик (1—2%-ные водные растворы).

4.8. VIII группа периодической системы элементов

В группу входят железо, кобальт, никель и другие металлы. В клинике применяют железа сульфат (II), который получают, растворяя избыток восстановленного железа в 25—30%-ном растворе серной кислоты при нагревании до 80 °С. Препарат легко растворим в воде. ГФ рекомендует для обнаружения катиона железа реакцию образования синего осадка берлинской лазури при действии гексацианоферрата калия. Сульфат-ион обнаруживают по реакции с раствором хлорида бария.

Для количественного определения используют реакцию окисления ионов железа (II) в ионы железа (III) с помощью титрованного раствора перманганата калия. Простым методом определения железа (II) является цериметрия. Определение общего содержания железа в лекарственных средствах и установление его примеси проводят методом рентгенофлуоресцентной спектроскопии.

Из препаратов железа известны целый ряд лекарственных форм, в которые входят железо (II) и железо-ионы (III).

4.9. V группа периодической системы элементов

Из элементов этой группы в лечебной практике представляют интерес главная подгруппа, которая включает азот, фосфор, мышьяк, сурьму и висмут.

Из соединений азота применяются раствор аммиака в воде, соли аммония, закись азота и нитрит натрия. Промышленный способ получения натрия нитрита основан на использовании отходов азотной кислоты, а также восстановлением расплавленного нитрата натрия свинцом.

Препарат легко растворим в воде, трудно — в этаноле. Водные растворы слабощелочной реакции проявляют как окислительные, так и восстановительные свойства. Он дает положительные реакции на натрий-ион, для этого используют дифениламин в кислой среде. От действия разведенной серной кислоты растворы препарата разлагаются с выделением красно-бурых паров диоксида азота. Количественное определение основано на восстановительных свойствах препарата при взаимодействии с избытком титрованного раствора перманганата калия в кислой среде.

Препарат гигроскопичен, легко окисляется на воздухе, поэтому требует соответствующих условий хранения. Назначают как коронарорасширяющее средство.

Вопросы для самоконтроля

1) По каким критериям фармакопейного анализа (ФА) контролируют свойства лекарственных препаратов НЛС?

2) Дайте краткую характеристику ФА лекарственных препаратов галогенов и их солей, галогеноводородных кислот и галогенидов.

- 3) Особенности ФА ЛП VI группы периодической системы р-элементов.
- 4) ФА ЛП соединений азота (раствор аммиака) и мышьяка.
- 5) Общая характеристика ФА препаратов соединений щелочноземельных металлов (магния и кальция).
- 6) Лекарственные препараты I группы периодической системы элементов (Cu, Ag) и их фармакопейный анализ.
- 7) Характеристика ЛП VIII группы периодической системы элементов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. **Аксенова, Э.Н.** Фармацевтическая химия / Э.Н.Аксенова, О.П.Андрианова, А.П.Арзамасцев. - Учебное пособие. - Изд-во: ГЭОТАР- Медиа. – 2008. - 640с., ISBN 978-5-9704-0744-8
2. **Беликов, В.Г.** Фармацевтическая химия. В 2 ч.: Ч.1. Общая фармацевтическая химия; Ч.2. Специальная фармацевтическая химия: учебное пособие./В.Г.Беликов – М.: МЕДпресс информ. – 2009. – 616 с., ISBN 5-98322-585-5
3. **Государственная Фармакопея РФ XII издание**, 1 часть. М.: Медицина, 2008.- 696 с.
4. **Чупак-Белоусов, В.В.** Фармацевтическая химия. Курс лекций./В.В.Чупак-Белоусов. Книга первая. – 3курс. - М.: Изд. БИНОМ, 2012. – 335 с., ISBN 978-5-9518-0479-2

Дополнительная

1. **Машковский, М.Д.** Лекарственные средства./М.Д. Машковский - 15-е изд. — М.: Новая Волна, 2005. – 1200 с. – ISBN 5-7864-0203-7
2. **Государственная Фармакопея СССР X изд.**, М., 1968.
3. **Государственная Фармакопея СССР, XI изд.**, вып.1, М., 1987 (336с.), вып.2, 1990 г. – 400с.
4. **Международная Фармакопея.** Изд.третье, т.2., т.3 , ВОЗ, Женева, 1983 г.
5. **Тюкавкина, Н.А.** Биоорганическая химия: учебник для вузов /Н.А.Тюкавкина, Ю.И.Бауков– 4-е изд, стереотип. – М.: Дрофа, 2005. – 542 с., ISBN 5-7107-8994-1
6. **Мельникова, Н.Б.** Фармакопейный анализ неорганических лекарственных веществ / Н.Б. Мельникова, Т.В.Саликова, С.А.Гаврилова, О.Е.Жильцова/ Лабораторно-практические занятия для студентов 3 курса фармацевтического факультета. - Нижний Новгород. - 2009.
7. Электронная научная интернет-библиотека. lib.e-science.ru > book/?c=11&p=2
8. www.ximuk.ru

Лекция 5

ОРГАНИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА (часть 1)

5.1. Особенности фармаколиза ЛВ органической природы

Классификация: 1. По строению ОЛВ: алифатические и циклические.

2. По происхождению: природные и синтетические.

Особенности: 1. Не являются электролитами, поэтому не приемлемы реакции ионного типа. Исключение: органические кислоты и их соли; соли, образованные органическими основаниями и минеральными кислотами.

2. Реакции ОВ идут медленно и можно остановить на образовании промежуточных продуктов.

3. Все ОС неустойчивы при высоких температурах, при сильном нагревании они полностью сгорают.

4. Наличие в молекулах ОС функциональных групп, определяющихся с помощью химических реакций.

Для того чтобы установить принадлежность данного вещества к ОС, необходимо открыть в нем присутствие углерода. Способом открытия углерода является сжигание вещества с окислителем (оксида меди (II)). В состав молекулы ОВ могут входить и другие элементы: галогены, азот, сера, фосфор и т.д.

Молекулы многих ЛВ содержат одновременно несколько функциональных групп (полифункциональные), которые можно объединить по общности ряда свойств и классифицировать по трем основным свойствам:

- 1) функциональные группы, обуславливающие кислый характер веществ;
- 2) функциональные группы, обуславливающие основные свойства вещества;
- 3) функциональные группы, которые не проявляют ни кислые, ни основные свойства.

5.2. Предельные углеводороды (УВ) и их галогенопроизводные

Препараты предельных УВ. Физические свойства зависят от числа атомов углерода в молекуле. Низшие члены УВ — газообразные вещества; начиная от пентана C_5H_{12} до гептадекана $C_{17}H_{36}$ — жидкости при (20 °C); при более высоких содержаниях углерода — твердые тела. В лечебной практике применяют некоторые смеси жидких и твердых алканов:

- масло вазелиновое (*Oleum vaselini*) — бесцветная маслянистая жидкость;
- вазелин (*Vaselinum*) — мазеобразная масса белого или желтого цвета;
- парафин твердый — плотная просвечивающаяся масса белого цвета.

При температуре 20°C не имеют запаха и вкуса. Растворимы в эфире, хлороформе, бензине. Смешиваются с жирами и жирными кислотами. В отличие от животных жиров препараты устойчивы при хранении: не окисляются, не прогорают, не омыляются щелочами, стойки к воздействию кислот.

Источником их получения служит фракция нефти, содержащая смазочные (соляровые) масла. Перед использованием их подвергают очистке.

Подлинность подтверждают, проверяя физические константы. При испытании чистоты устанавливают отсутствие примесей (свободных кислот и щелочей, органических загрязнений, сернистых соединений и др.).

Используют в качестве индифферентной основы для приготовления различных лекарственных форм (мазей, паст, суспензий и др.), а парафин — в физиотерапии.

Препараты галогенопроизводных углеводов — УВ, в молекулах которых один или несколько атомов водорода замещены на галогены. Иногда в молекуле присутствуют одновременно различные галогены и каждый из них оказывает своё особое влияние на химические, фармакологические и физические свойства соединений. Связь углерод-галоген — ковалентная, при этом полярность и легкость разрыва уменьшается от F к I, что связано с ЭО, размерами атома. Галогенозамещенные УВ реакционноспособны. Они могут замещать свои галогены различными группами атомов, благодаря чему открывается широкое поле применения для синтеза различных органических препаратов. Физиологическое действие галогенопроизводных обусловлено тем, что, растворяясь в жирах, они вызывают физические и коллоидные изменения в липоидах нервной ткани и тем самым оказывают анестезирующее действие. Сила наркотического действия галогенопроизводных УВ, а также их токсичность зависят от степени галогенирования УВ (уменьшаются от F к I).

В медицине чаще применяют: *хлорэтил* — получают в промышленных условиях при введении галогена в молекулу углеводорода, спирта, альдегида или другого алифатического соединения:



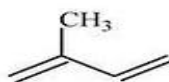
Хлороформ (CHCl_3), *Фторотан* (Phthorothanum) 2-бром-2-хлор-1,1,1-трифторэтан ($\text{CF}_3\text{-CBrCl}$). Используют для ингаляционного наркоза и местно (хлороформ).

По физическим свойствам — это прозрачные, бесцветные, летучие жидкости, с эфирным запахом, сладким вкусом и низкой температурой кипения (фторотан: 49—51°C, хлороформ: 59,5—62,0°C). Малорастворимы в воде, смешиваются со спиртом и эфиром, а хлороформ и фторотан — со многими эфирными и жирными маслами.

Для открытия в них хлоридов используют раствор нитрата серебра, а также реакцию, основанную на образовании окрашенного в красно-фиолетовый цвет соединения после нагревания со смесью 10%-ного раствора гидроксида натрия и пиридина. Количественное определение выполняют с помощью дегалогенирования при нагревании со спиртовым раствором щелочи и последующей аргентометрией образовавшегося галогенид-иона.

5.3. Лекарственные препараты терпенов (моно- и бициклические препараты)

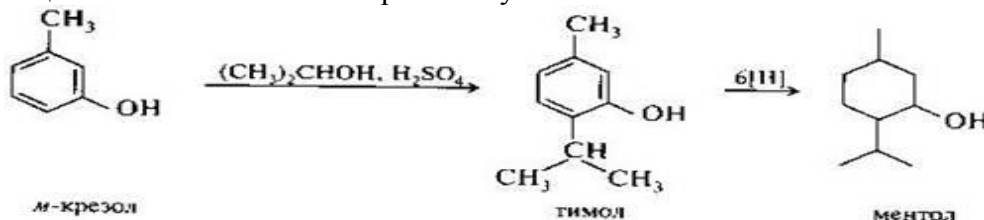
Терпены — ряд углеводородов и их кислородсодержащих производных (*терпеноиды*) спиртов, альдегидов и кетонов, входящие в состав эфирных масел и смол хвойных растений. Углеродный скелет терпенов построен из звеньев изопрена (2-метилбутадиена-1,3):



Общая формула $(\text{C}_5\text{H}_8)_n$, где $n=2,3,4,6$ и более. В зависимости от количества молекул изопрена, входящих в состав терпенов, они делятся на: монотерпены, состоящие из двух молекул изопрена $(\text{C}_5\text{H}_8)_2$; дитерпены — $(\text{C}_5\text{H}_8)_4$; тритерпены — $(\text{C}_5\text{H}_8)_6$; тетратерпены — $(\text{C}_5\text{H}_8)_8$; сесквитерпены — $(\text{C}_5\text{H}_8)_3$. Имеют ациклическую и циклическую структуру.

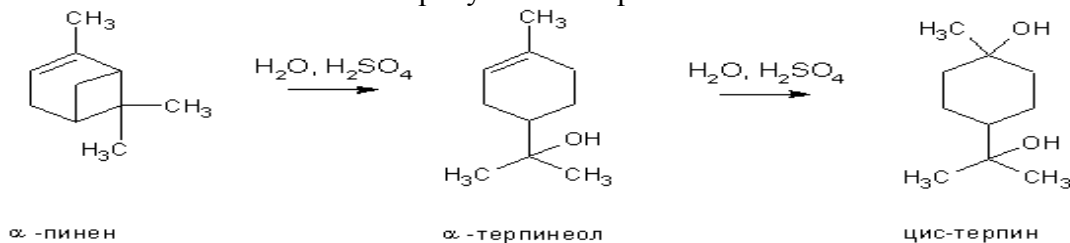
В лечебной практике используют моноциклические и бициклические терпены (терпеноиды). Препараты *моноциклических терпеноидов*:

- Ментол, обладает слабым антисептическим, успокаивающим свойством. Получают из мятного эфирного масла и синтетически. Для этого м-крезол алкилируют изопропиловым спиртом в присутствии серной кислоты, с образованием тимола, при последующем восстановлении которого получают ментол:



Применяют при воспалении верхних дыхательных путей.

- Терпингидрат (отхаркивающее) получают из скипидара, путем гидратации его основного компонента пинена в присутствии серной кислоты:

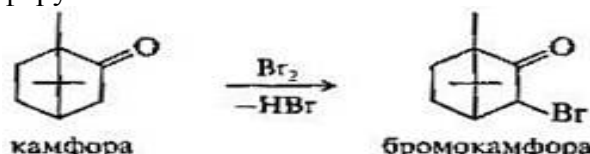


Эти препараты – бесцветные кристаллические вещества, мало растворимы в воде. В этаноле ментол легко растворим, терпингидрат растворим. В отличие от терпингидрата ментол легко растворим в эфире, жирных маслах, вазелиновом масле.

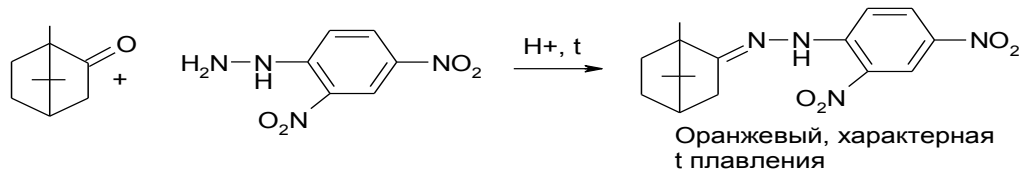
Для идентификации ментола НТД рекомендует цветную реакцию с концентрированной серной кислотой в присутствии ванилина. Появляется желтое окрашивание, которое при добавлении воды переходит в малиново-красное. Терпингидрат при добавлении концентрированной серной кислоты образует мутный осадок и приобретает характерный запах. Он может образовывать окрашенные продукты после выпаривания его смеси со спиртовым раствором хлорида железа (III). При растворении остатка в бензоле он окрашивается в синий цвет.

Количественное определение ментола основано на ацелировании уксусным ангидридом в среде безводного пиридина. Титрант - раствор NaOH (индикатор — фенолфталеин). Для определения терпингидрата рекомендован гравиметрический метод. Препараты хранят в хорошо закупоренной таре при температуре не выше 15°C.

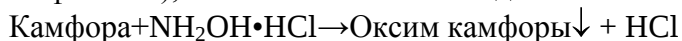
Препараты бициклических терпенов. В лечебной практике применяют природный бициклический кетон — камфору и ее производные (бромкамфора и кислота сульфокамфорная). Природную D-камфору получают из камфорного дерева, путем отгонки водяным паром из измельченной древесины, затем подвергают очистке возгонкой и отжимают на прессах. Синтетическую L-камфору – из пихтового масла, а рацемическую — из пинена, содержащегося в скипидаре. Бромкамфору получают действием брома на камфору:



Камфора нерастворима, бромокамфора мало растворима в воде, обе легко растворимы в этаноле, эфире, хлороформе, жирных маслах. Кислота сульфокамфорная легко растворима в воде и этаноле, но мало — в эфире. Для идентификации препаратов применяют реакции образования оксимов, фенилгидразонов, семикарбазонов благодаря кетогруппы:



Испытание на подлинность, КО бромокамфоры основано на отщеплении атома брома от органической части молекулы, у кислоты сульфокамфорной подтверждают наличие сульфо- и кетогрупп. КО камфоры рацемической для инъекций по ФС выполняют методом ГЖХ, также используют метод нейтрализации в водной среде (индикатор фенолфталеин), основанный на взаимодействии камфоры с гидроксиламином:



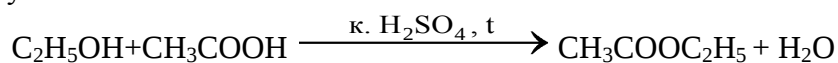
Учитывая летучесть препаратов, хранят в хорошо закупоренных банках в прохладном месте. Применяют в качестве стимуляторов ЦНС и кардиотонических средств.

5.4. Препараты алифатических спиртов: этиловый спирт, глицерин

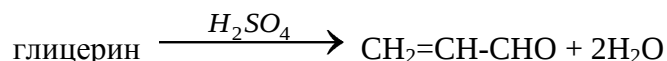
Наркотический эффект алифатических спиртов, активность и токсичность зависят от их агрегатного состояния, растворимости, количества гидроксильных групп, их положения и наличия других функциональных групп.

В фармацевтической практике имеют значение спирт этиловый (95, 90, 70, 40%-ный) и глицерин. Этанол получают брожением (Продуценты: дрожжи - *Saccaromyces cerevisiae*, мицелиарные грибы - *Aspergillus orisae*; бактерии - *Zymomonas mobilis*, *Ervinia amilovora*), а глицерин — гидролизом жиров.

Спирт этиловый (*Shiritus aethylicus* $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) смешивается во всех соотношениях с водой и большинством органических растворителей, глицерин — с водой и этанолом, но практически нерастворим в эфире и жирных маслах. Для испытания на подлинность спирта этилового используют реакцию образования йодоформа (CHI_3 - желтые кристаллы) или сложного эфира с уксусной кислотой. Образующийся этилацетат имеет своеобразный фруктовый запах:



Подлинность глицерина устанавливают по образованию акролеина под действием водоотнимающих веществ:



Количественное определение спирта этилового в жидких ЛФ по требованиям ГФ XI, вып. 1, с. 26 устанавливают по плотности отгонов или температуре кипения водно-спиртовых примесей. Для КО глицерина (ГФ не требует) можно использовать реакцию образования сложного эфира. Спирт этиловый используют наружно как антисептик, для получения лекарственных растворов и в качестве наркотического средства для крупного рогатого скота и овец. Глицерин - смягчающее действие при наружном применении, основа для приготовления мазей, мыл и др.

5.5. Препараты ароматических спиртов: фенолы и их производные

Различают одноатомные, двухатомные и трехатомные фенолы. В лечебной практике используют фенол чистый, тимол, резорцин. Исходный продукт — бензол.

Фенолы — бесцветные или белые кристаллические вещества. Под влиянием света и кислорода воздуха фенол и резорцин легко окисляются и приобретают розовое окрашивание. Фенол и тимол имеют характерный запах, который у резорцина выражен слабее. Фенол и резорцин хорошо, а тимол мало растворимы в воде. Отличаются друг от друга температурой плавления.

Подлинность препаратов устанавливают с помощью цветных и осадочных реакций (образования оксиазосоединений, Либермана, окисления, конденсации, нитрозирования и нитрования). По ГФ для выявления фенола используют цветную реакцию с хлоридом железа: одноатомные фенолы (фенол) окрашиваются в синий или фиолетовый цвет, двухатомные (резорцин) — в синий цвет.

Для КО применяют реакцию галогенирования. Фармакологическое действие фенолов — бактерицидное, антисептическое, обусловлено наличием фенольных гидроксильных групп. Фенол и крезол способны свертывать белки и применяют в качестве консервантов биологических препаратов. Так как фенолы легко окисляются, хранить препараты рекомендуется в хорошо закупоренных банках из темного стекла, залитых парафином.

5.6. Препараты альдегидов и их производных: формалин и хлоралгидрат

В химическом отношении альдегиды — весьма реакционноспособные соединения. Физиологическое действие препаратов различно и зависит от характера алкильного остатка.

В фармацевтической практике используют 40%-ный раствор формальдегида и хлоралгидрат. Синтезируют окислением первичных спиртов. Формальдегид (НСОН) получают окислением метилового спирта. Хлоралгидрат — электрохимическим окислением $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ в присутствии хлоридов натрия и калия.

Альдегиды — наркотики, антисептики, токсические вещества. Дополнительное введение NaI увеличивает активность и токсичность. Введение $-\text{OH}$ группы уменьшает токсичность и увеличивает способность образования гидратных связей. Поэтому хлоралгидрат мало токсичен: $\text{Cl}_3\text{C}-\text{CHO} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Cl}_3\text{C}-\text{CH}(\text{OH})_2$

Идентифицировать формальдегид можно с помощью реакций образования окрашенных продуктов взаимодействия с салициловой кислотой в присутствии концентрированной H_2SO_4 (красное окрашивание). Подлинность хлоралгидрата устанавливают по образованию хлороформа под действием NaOH ; выделившийся при этом хлороформ обнаруживают по запаху, помутнению жидкости или цветным реакциям.

При определении степени чистоты формалина устанавливают предельное содержание (не более 0,2%) в нем муравьиной кислоты (метод нейтрализации).

Для КО используют реакцию окисления альдегидов йодом в щелочной среде. Йод при этом образует гипойодит (сильный окислитель). Известен также сульфитный метод определения формальдегида, основанный на его взаимодействии с раствором сульфита натрия.

Раствор формальдегида используют как дезинфицирующее, а хлоралгидрат — как снотворное, противосудорожное и наркотическое средство.

Вопросы для самоконтроля

- 1) Особенности фармаколиза ЛВ органической природы
- 2) ФА препаратов предельных углеводов и их галогенопроизводных.
- 3) Дайте описание лекарственных препаратов терпенов и терпеноидов. Охарактеризуйте циклогексенизопреноидные витамины.
- 4) Препараты алифатических спиртов. ФА этилового спирта и глицерина.
- 5) Препараты ароматических спиртов. Какие фенолы и их производные применяются в лечебной практике? Опишите ФА.
- 6) К лекарственным препаратам простых алифатических эфиров относят эфир медицинский и эфир для наркоза. Дайте их описание согласно ГФ.
- 7) Дайте характеристику ФА формалина и хлоралгидрата.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. **Аксенова, Э.Н.** Фармацевтическая химия / Э.Н.Аксенова, О.П.Андрианова, А.П.Арзамасцев. - Учебное пособие. - Изд-во: ГЭОТАР- Медиа. – 2008. - 640с., ISBN 978-5-9704-0744-8
2. **Беликов, В.Г.** Фармацевтическая химия. В 2 ч.: Ч.1. Общая фармацевтическая химия; Ч.2. Специальная фармацевтическая химия: учебное пособие./В.Г.Беликов – М.: МЕДпресс информ. – 2009. – 616 с., ISBN 5-98322-585-5
3. **Государственная Фармакопея РФ XII издание**, 1 часть. М.: Медицина, 2008.- 696 с.
4. **Чупак-Белоусов, В.В.** Фармацевтическая химия. Курс лекций./В.В.Чупак-Белоусов. Книга первая. – 3курс. - М.: Изд. БИНОМ, 2012. – 335 с., ISBN 978-5-9518-0479-2

Дополнительная

1. **Машковский, М.Д.** Лекарственные средства./М.Д. Машковский - 15-е изд. — М.: Новая Волна, 2005. – 1200 с. – ISBN 5-7864-0203-7
2. **Государственная Фармакопея СССР X изд.**, М., 1968.
3. **Государственная Фармакопея СССР, XI изд.**, вып.1, М., 1987 (336с.), вып.2, 1990 г. – 400с.
4. **Международная Фармакопея.** Изд.третье, т.2., т.3, ВОЗ, Женева, 1983 г.
5. **Сиггиа, С.** Количественный органический анализ по функциональным группам: Пер. с англ./С.Сиггиа, Дж. Г. Ханна. - М.: Химия, 1983., ISBN отсутствует
6. **Тюкавкина, Н.А.** Биоорганическая химия: учебник для вузов /Н.А.Тюкавкина, Ю.И.Бауков– 4-е изд, стереотип. – М.: Дрофа, 2005. – 542 с., ISBN 5-7107-8994-1
7. Электронная научная интернет-библиотека. lib.e-science.ru > book/?c=11&p=2
8. www.ximuk.ru

Лекция 6

ОРГАНИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА (часть 2)

6.1. Алифатические карбоновые кислоты и их соли

Кроме -COOH группы, молекулы карбоновых кислот могут содержать и другие функциональные группы (-OH, NH₂). Получают кислоты окислением спиртов или из галогенпроизводных УВ. Физические свойства меняются от подвижной жидкости через вязкие до твердых веществ. Растворимость в воде кислот падает с увеличением молекулярной массы, в спирте хорошо растворимы, для солей – наоборот.

1. Кислотность: $K_a = 10^{-4}$ - 10^{-5} . Способны образовывать соли с Me, оксидами Me, растворами едких щелочей, карбонатами Me. Соли подвергаются гидролизу – pH>7.

2. Образуют комплексные соединения с солями тяжелых Me – Fe(III), Cu(II).

3. Вступают в реакции этерификации:



Свободные карбоновые кислоты в лечебной практике применяются крайне редко. Это объясняется тем, что кислоты, диссоциируя на ионы, отщепляют ионогенный водород, который придает карбоновым кислотам раздражающее действие, и чем больше сила кислоты, т.е. чем выше ее степень диссоциации, тем больше она проявляет раздражающее, прижигающее действие и обеспечивает антимикробную активность. Поэтому в медицине чаще применяются не сами кислоты, а их соли и эфиры.

Препараты солей алифатических карбоновых кислот. Эту группу соединений можно рассматривать как конечный продукт окисления спиртов, не связанный с разрушением углеродной цепи. В фармации используют калия ацетат, кальция лактат, кальция глюконат.

Калия ацетат получают нейтрализацией уксусной кислоты эквивалентным количеством карбоната калия. Кальциевые соли молочной и глюкуроновой кислот получают окислением глюкозы в присутствии соединений кальция. Кальция глюконат получают электрохимическим окислением глюкозы в присутствии бромида кальция и карбоната кальция.

Соли щелочных металлов (калия ацетат) легко растворимы в воде; кальциевые соли медленно растворимы в холодной воде, но в кипящей воде их растворимость улучшается.

Для испытания подлинности с помощью аналитических реакций обнаруживают в препаратах наличие ионов K и Ca.

Ацетат-ион в калия ацетате обнаруживают реакцией образования сложного эфира при взаимодействии препарата с этанолом и H₂SO₄. Лактат-ион – разложением KMnO₄ в кислой среде (образуется ацетальдегид, имеющий характерный запах).

Препараты солей щелочных металлов количественно определяют методом нейтрализации. Кальциевые соли карбоновых кислот – комплексонометрическим методом.

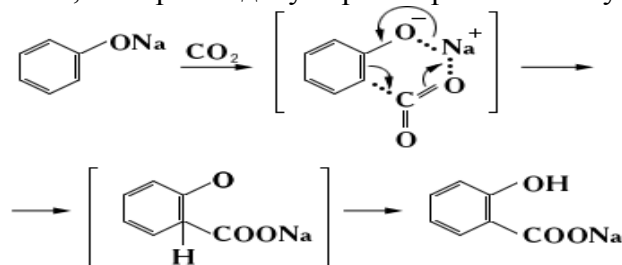
Препараты карбоновых кислот хранят в хорошо закупоренной таре, учитывая их гигроскопичность (калия ацетат) или возможность потери кристаллизационной воды (кальция лактат, кальция глюконат).

Калия ацетат применяют как источник ионов калия (при гипокалиемии) и диуретическое средство, препараты кальция — как источник ионов кальция и в качестве антиаллергических средств.

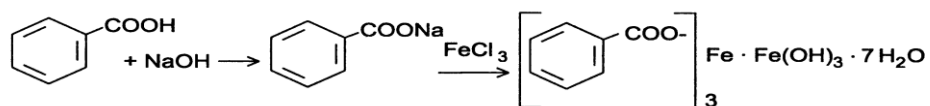
6.2. Ароматические кислоты и их соли

Препараты обладают кислотными свойствами, которые усиливает ароматическое ядро; способностью к гидролитическому расщеплению (соединения с амидной и сложно-эфирной связью), наличием фенольного гидроксила – открытого или блокированного (кислота ацетилсалициловая и ее производные). В качестве ЛВ и исходных продуктов синтеза являются кислоты бензойная и салициловая (фенолуксикислота). В лечебной практике применяют также их соли: натрия бензоат и натрия салицилат.

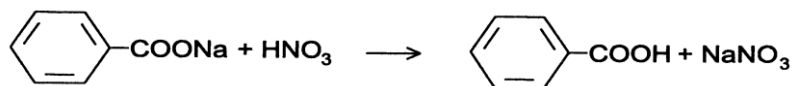
Кислоту бензойную синтезируют, окисляя толуол различными окислителями. Кислоту салициловую получают карбоксилированием фенола (механизм реакции заключается во внедрении диоксида углерода в бензольное ядро). Натрия бензоат и натрия салицилат получают, выпаривая досуха раствор соответствующей кислоты.



Кислоты мало растворимы в воде (в кипящей воде растворимы), легко – в этаноле и эфире. Кислота салициловая умеренно растворима в хлороформе. Соли кислот легко растворимы в воде, натрия салицилат растворим, а бензоат натрия умеренно растворим в этаноле. Для испытания подлинности кислот и их солей используют раствор хлорида железа (III): 1. На бензоат-ион (образуется розовато-желтый осадок)



2. На салицилат-ион: При pH 2—3 образуется окрашенный в красный цвет моносалицилат железа (III), при pH 3—8 — красного цвета дисалицилат, а при pH 8—10 — желтого цвета трисалицилат (pH раствора зависит от соотношения препарата и реактива). Кроме того, подлинность солей устанавливают по иону натрия (окраска бесцветного пламени горелки в желтый цвет) и реакции выделения кислот (белый осадок) после действия на них сильных минеральных кислот. Образующиеся осадки кислот отделяют и идентифицируют по температуре плавления.



КО бензойной и салициловой кислот по ГФ основано на использовании метода нейтрализации. Препараты растворяют в этаноле и титруют (индикатор — фенолфталеин). Натрия бензоат и натрия салицилат количественно определяют методом нейтрализации титрованным раствором соляной кислоты (индикатор: смесь равных количеств метилового оранжевого и метиленового синего).

Кислоты используют как антисептические средства, натрия бензоат – как отхаркивающее, натрия салицилат – противоревматическое, противовоспалительное, анальгетическое и жаропонижающее.

6.3. Производные фенолокислот

К этой группе относят препараты сложных эфиров салициловой кислоты. В ГФ включены три препарата: кислота ацетилсалициловая, метилсалицилат и фенолсалицилат. Для их получения используют общие способы синтеза сложных эфиров. Кислота ацетилсалициловая и фенолсалицилат — твердые кристаллические вещества, метилсалицилат — жидкость с характерным запахом. Препараты фактически не растворимы или мало растворимы в воде, но легко или растворимы в растворах гидроксидов щелочных металлов, этаноле и других органических растворителях.

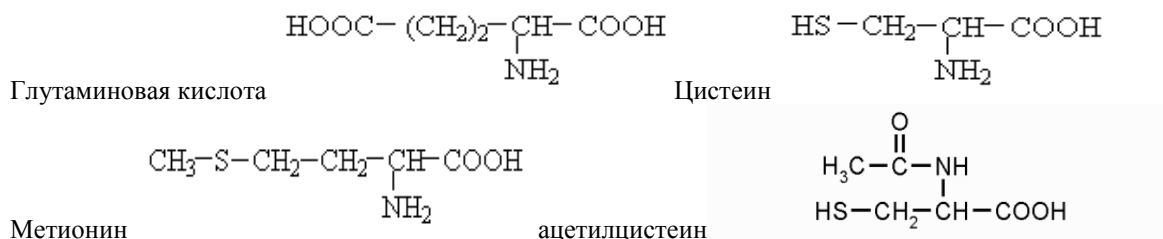
Подлинность устанавливают реакцией гидролиза в кислой или щелочной среде с последующей идентификацией продуктов гидролиза (салициловая кислота, фенол).

КО всех трех препаратов проводят с помощью реакций щелочного гидролиза (нагревание с гидроксидом натрия и титрация с фенолфталеином).

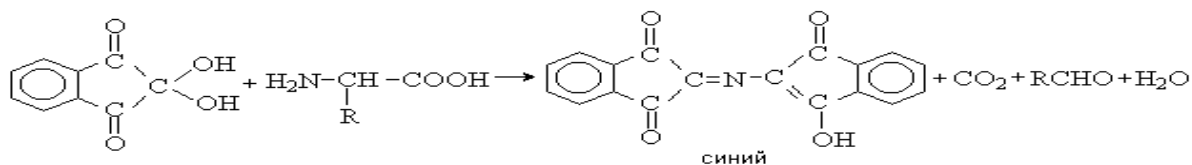
Препарат назначают, используя их фармакологические качества: противовоспалительное, обезболивающее и жаропонижающее.

6.4. Препараты аминокислот алифатического ряда

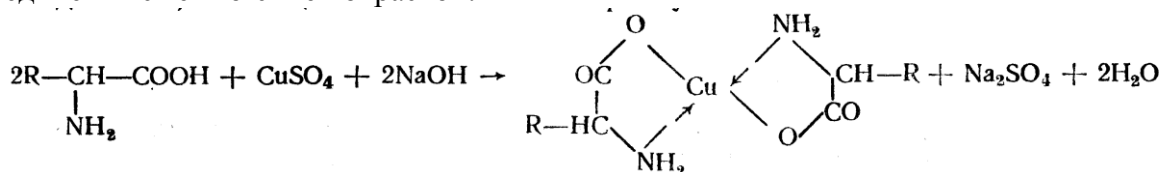
Из белковых гидролизатов получено более 20 α-аминокислот: $\text{NH}_2\text{—R—COOH}$. В качестве лекарств используют: кислоту глутаминовую, цистеин, метионин и их др.



В промышленных условиях кислоту глутаминовую и метионин получают гидролизом белковых веществ; цистеин синтезируют, восстанавливая водородом цистин (из рогов или волос), а его производное — ацетилцистеин — получение основано на способности аминокислот ацетилироваться по аминогруппе. Это белые кристаллические вещества. Цистеин растворим в воде. Метионин и кислота глутаминовая растворимы в горячей воде. В других органических растворителях эти препараты практически нерастворимы или мало растворимы. Для испытания препаратов на подлинность используют общую цветную реакцию с нингидрином:



При взаимодействии с солями меди аминокислоты образуют комплексные соединения с темно-синей окраской:



Подлинность кислоты глутаминовой подтверждают цветной реакцией с резорцином в присутствии конц. H_2SO_4 . Образуется продукт красного цвета, который при растворении в растворе аммиака приобретает красно-фиолетовое окрашивание.

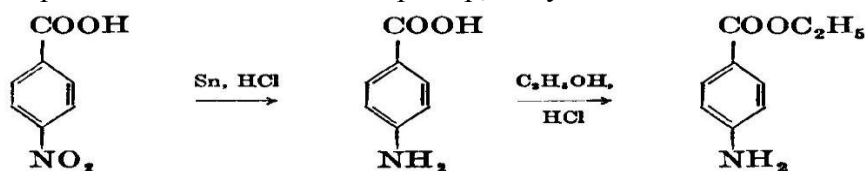
Реакцию образования этилацетата используют для обнаружения ацетильной группы в ацетилцистеине.

Кислоту глутаминовую количественно определяют методом нейтрализации 0,1 М раствором гидроксида натрия с индикатором бромтимоловым синим. Метионин – в водно-спиртовой среде, титруя этим же титрантом. Цистеин и ацетилцистеин титруют в кислой среде 0,1 М раствором йода.

Кислоту глутаминовую применяют при психических расстройствах; цистеин эффективен при начальных формах катаракты; ацетилцистеин оказывает муколитическое действие; метионин – при заболеваниях печени.

6.5. Препараты аминокислот ароматического ряда и их производные

Относятся сложные эфиры *n*-Аминобензойной кислоты ПАБК (анестезин и новокаин) и производные *n*-Аминосалициловой кислоты ПАСК: натрия *n*-Аминосалицилат (противотуберкулезное средство). Исходным продуктом ПАБК служит *n*-Нитробензойная кислота. Например, получение анестезина:



Это белые или бесцветные кристаллические вещества без запаха, легко, за исключением анестезина, растворимы в воде, все легко растворимы в этаноле.

Химические свойства и реакции подлинности обусловлены соответствующими функциональными группами: первичной ароматической аминогруппой (анестезин, новокаин, натрия *n*-Аминосалицилат), сложноэфирной группой (анестезин, новокаин), остатком кислоты салициловой (натрия *n*-Аминосалицилат), ионами натрия (натрия *n*-Аминосалицилат), хлорид-ионом (новокаин).

Для КО ГФ рекомендует нитритометрический метод. При этом происходит образование солей диазония. Хранят в хорошо укупоренной таре по списку Б. Используют как анестетики.

6.6. Лекарственные препараты углеводов: глюкоза, лактоза, сахароза

Углеводы - полиоксикарбонильные соединения. При лечении широко используют глюкозу, лактозу и сахарозу. Сахарозу получают из сахарной свеклы или сахарного тростника; глюкозу — из крахмала путем его гидролиза; лактозу — из молочной сыворотки выпариванием с последующей перекристаллизацией из воды. Препараты легко растворимы в воде, трудно — в этаноле, практически не растворимы в эфире и хлороформе. Для качественного и количественного анализа углеводов используют главным образом их восстановительные свойства и физические свойства их растворов.

Подлинность глюкозы и лактозы устанавливают, нагревая до кипения растворы препаратов с реактивом Фелинга. При этом за счет восстановления меди образуется кирпично-красный (глюкоза) или желтый, переходящий в буровато-красный (лактоза), осадок. Сахароза не восстанавливает реактив Фелинга. При испытаниях к раствору сахарозы (1:2) последовательно добавляют растворы нитрата кобальта и гидроксида натрия, появляется фиолетовое окрашивание. КО глюкозы, лактозы и сахарозы НТД не предусмотрено, но его можно провести различными методами: титриметрическим,

поляриметрическим и др. Хранят в хорошо укупоренной таре. Глюкозу используют как источник энергетического питания и детоксикант.

Вопросы для самоконтроля

- 1) Особенности ФА лечебных препаратов алифатические карбоновых кислот и их солей.
- 2) ФА препаратов ароматических карбоновых кислот и их солей.
- 3) Дайте описание анализа производных фенолоксилов, в частности ацетилсалициловой кислоты и фенилсалицилата.
- 4) Препараты аминокислот алифатического ряда и их ФА.
- 5) Препараты аминокислот ароматического ряда и их производные. Назовите основные лекарственные препараты этой группы и опишите согласно требованиям ГФ.
- 6) Какие лекарственные препараты углеводов Вы знаете? Дайте их оценку ФА.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. **Аксенова, Э.Н.** Фармацевтическая химия / Э.Н.Аксенова, О.П.Андрианова, А.П.Арзамасцев. - Учебное пособие. - Изд-во: ГЭОТАР- Медиа. - 2008. - 640с., ISBN 978-5-9704-0744-8
2. **Беликов, В.Г.** Фармацевтическая химия. В 2 ч.: Ч.1. Общая фармацевтическая химия; Ч.2. Специальная фармацевтическая химия: учебное пособие./В.Г.Беликов – М.: МЕДпресс информ. – 2009. – 616 с., ISBN 5-98322-585-5
3. **Государственная Фармакопея РФ XII издание**, 1 часть. М.: Медицина, 2008.- 696 с.
4. **Чупак-Белоусов, В.В.** Фармацевтическая химия. Курс лекций./В.В.Чупак-Белоусов. Книга первая. – 3курс. - М.: Изд. БИНОМ, 2012. – 335 с., ISBN 978-5-9518-0479-2

Дополнительная

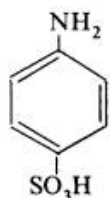
1. **Машковский, М.Д.** Лекарственные средства./М.Д. Машковский - 15-е изд. — М.: Новая Волна, 2005. – 1200 с. – ISBN 5-7864-0203-7
2. **Государственная Фармакопея СССР X изд.**, М., 1968.
3. **Государственная Фармакопея СССР, XI изд.**, вып.1, М., 1987 (336с.), вып.2, 1990 г. – 400с.
4. **Международная Фармакопея.** Изд.третье, т.2., т.3 , ВОЗ, Женева, 1983 г.
5. **Сиггиа, С.** Количественный органический анализ по функциональным группам: Пер. с англ./С.Сиггиа, Дж. Г. Ханна. - М.: Химия, 1983., ISBN отсутствует
6. **Тюкавкина, Н.А.** Биоорганическая химия: учебник для вузов /Н.А.Тюкавкина, Ю.И.Бауков– 4-е изд, стереотип. – М.: Дрофа, 2005. – 542 с., ISBN 5-7107-8994-1
7. Электронная научная интернет-библиотека. lib.e-science.ru > book/?c=11&p=2
8. www.ximuk.ru

Лекция 7

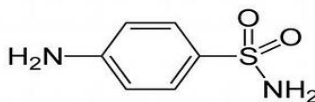
Сульфаниламидные препараты

7.1. Синтез и классификация сульфаниламидных препаратов

Сульфаниламиды являются производными сульфаниловой кислоты и её амида (*n*-Амидобензолсульфамид). Сама бензолсульфоикислота – не используется в медицине.

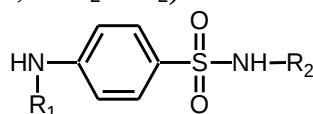


Сульфаниловая
кислота

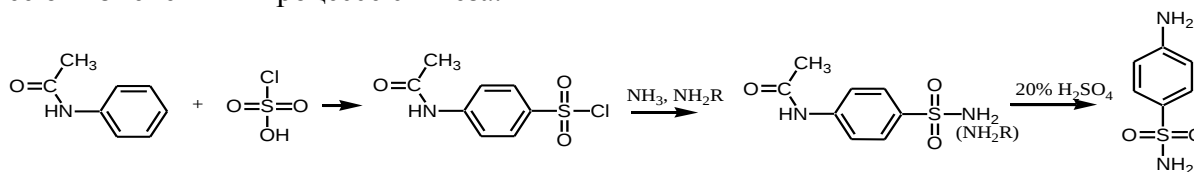


n-Аминобензолсульфамид

Структурную формулу сульфаниламидов можно представить схемой, где в amino- (R_1) и амидную (сульфо-) группу (R_2) можно вводить заместители ($R = -SO_2$; $-SO_2-NH-$; $-SO_2-NH_2$):



Синтез сульфаниламидных препаратов 3 этапа: 1) Получение хлорангидрида сульфаниловой кислоты. Исходные продукты синтеза должны содержать ацилированную первичную ароматическую аминогруппу. Это позволяет предохранить ее от изменений в процессе синтеза.



2) Получение аминопроизводного $R-NH_2$. Эта стадия индивидуальна для каждого препарата и зависит от R . В частности, при последующем синтезе сульфаниламидов действуют либо аммиаком (при получении стрептоцида), либо замещают атом хлора алифатическим или гетероциклическим амином.

3) На последнем этапе синтеза полученный амин гидролизуют, получая первичный амин (стрептоцид).

Классификация. I. По химическому строению сульфаниламиды делят на: а) препараты, замещенные по амидной (или сульфо-) группе; б) препараты, замещенные по аминогруппе; в) препараты, замещенные по обеим группам.

Большинство препаратов – первичные амины. Если заменить эту аминогруппу на другие радикалы или переместить её в орто- или метоположение, или ввести в ароматическое кольцо дополнительные радикалы – терапевтический эффект пропадает. Замещение атома водорода в сульфамидной группе позволило получить препараты с меньшей токсичностью и различной активностью. Терапевтический эффект сохраняется, если радикал в первичной аминогруппе после гидролиза позволяет образовать свободную аминогруппу.

II. По продолжительности действия сульфаниламиды практически не отличаются друг от друга по спектру активности. Различие между ними заключается в фармакокинетических свойствах, из которых наиболее существенными являются периоды полувыведения (табл. 1)

Таблица 1

Периоды полувыведения сульфамидов из организма во времени

Наименование длительности действия	Примеры сульфаниламидных препаратов	Падение концентрации на 50%, ч	Время полного выведения из организма, ч
Короткого	Стрептоцид, Норсульфазол Сульфакарбамид (уросульфан)	4 – 8	16
Среднедлительного	Сульфазин	8 – 16	16 – 24
Длительного	Сульфодиметоксин	24 – 48	34 – 56
Сверхдлительного	Сульфален	7 дней	10 дней

III. В зависимости от области применения:

1. На микроорганизмы лёгких (сульфаниламиды среднего и длительного действия).
2. На кишечник (фталазол).
3. Мочевыводящих путей (уросульфан).
4. Микрофлору глаз (сульфацил натрия).

Стрептоцид, норсульфазол, сульфадимезин, этазол, сульфадиметоксин – легко всасываются, быстро накапливаются в нужных концентрациях в крови, применяются при инфекционных заболеваниях. Фталазол, фтазин – трудно всасываются, долго находятся в кишечнике в высоких концентрациях, применяются при инфекционных заболеваниях ЖКТ. Сульфаниламиды являются антибактериальными препаратами, но в настоящее время имеют очень ограниченные показания к применению.

7.2. Общие свойства сульфаниламидов

Сульфаниламиды проявляют амфотерные свойства. Основные свойства зависят от наличия первичной ароматической аминогруппы. Кислотные свойства выражены сильнее, чем основные, за счет наличия в молекуле группы $\text{—SO}_2\text{—NH—}$, содержащей подвижный атом водорода, благодаря чему они образуют со щелочами соли. Поэтому почти все сульфаниламиды растворяются в растворах щелочей с образованием натриевых солей.

Механизм действия. Бактериостатический эффект основан на структурном сходстве с парааминобензойной кислотой (ПАБК), которая необходима для жизнедеятельности микроорганизмов. В средах, где имеется много ПАБК (гной, очаг тканевого распада), сульфаниламиды малоэффективны.

Спектр активности. Изначально были чувствительны многие грамположительные и грамотрицательные кокки, грамотрицательные палочки (*E.coli*, *P.mirabilis*), однако в настоящее время они приобрели устойчивость. Сульфаниламиды сохраняют активность против токсоплазм, малярийных плазмодиев. Природная устойчивость характерна для энтерококков, синегнойной палочки и анаэробов.

Фармакокинетика. Хорошо всасываются в ЖКТ (кроме фталазола) и создают терапевтические концентрации во многих тканях организма. Хорошо распределяются в организме. Образуют довольно прочные связи с белками плазмы. Наибольшую концентрацию в крови создают препараты короткой и средней продолжительности действия. Метаболизируются в печени. Выводятся с мочой и желчью.

Препараты группы сульфаниламидов не лишены ряда *побочных эффектов*.

7.3. Особенности фармацевтического анализа сульфаниламидов

Сульфаниламиды — белые или белые с желтоватым оттенком кристаллические вещества без запаха. Исключения: сульфапиридазин (желтая окраска), салазопиридазин (оранжевый цвет). Препараты мало или практически нерастворимы в воде, этаноле, эфире, хлороформе. Некоторые из них растворимы в ацетоне. Натриевые соли (сульфацил-натрий, норсульфазол-натрий, сульфапиридазин-натрий) легко растворимы в воде и практически не растворимы в органических растворителях.

Имея близкую химическую структуру, сульфаниламидные препараты обладают рядом общих химических свойств, обуславливающих общие реакции их идентификации по трем функциональным группам: ароматической аминогруппы, сульфо- и имидной группы. Кроме того, в этих целях можно использовать реакции конденсации, галогенирования, обнаружения серы, пиролиз сульфаниламидных препаратов, реакцию с растворами солей тяжелых металлов, с нитропруссидом, окисления, а также ряд частных реакций: образования сероводорода при пиролизе норсульфазола и его натриевой соли, обнаружение (по запаху) уксусной кислоты при гидролизе сульфацил-натрия, выделение при гидролизе фталазола и фтазина фталевой кислоты. Некоторые из этих реакций используют и для количественного определения.

При испытании на чистоту определяют отсутствие или предельное содержание допустимых количеств органических примесей, сульфатов, хлоридов, тяжелых металлов, контролируют кислотность и щелочность, цветность растворов.

Для КО применяют ряд методов, из которых ГФ рекомендует нитритометрию для препаратов, являющихся производными первичных ароматических аминов. Определение основано на способности первичных ароматических аминов образовывать в кислой среде диазосоединения. Метод нейтрализации используют для КО сульфаниламидов и их солей, основан на способности сульфаниламидов образовывать со щелочами соли. Метод броматометрии — на реакции галогенирования. Метод аргентометрии применяют для КО препаратов, образующих серебряные соли.

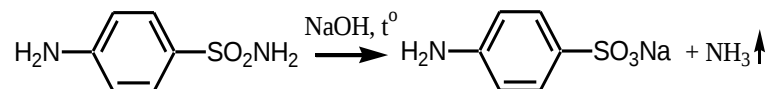
Также для идентификации и КО используют физико-химические методы. В НТД включены методы по УФ-спектрам поглощения; ИК-спектроскопию. Все сульфаниламиды хранят по списку Б в хорошо укупоренной таре, которая способна предохранить их от разложения под действием света и кислорода воздуха.

7.4. Характеристика основных препаратов сульфокислот: стрептоцид, сульфадимезин, фталазол

1. Бензосульфаниламины и их производные: *Стрептоцид* (пара-Аминобензосульфамид) Streptocidum $C_6H_8N_2O_2S$. Белый стрептоцид — лекарственное средство, служит источником для получения большого числа лекарственных препаратов, объединенных по своему химическому строению и характеру лечебного действия в одну группу. Это белый кристаллический порошок без запаха. Мало растворим в воде, легко — в кипящей воде, в разведённой HCl, растворах едких щелочей и ацетоне, трудно — в спирте, практически нерастворим в эфире и хлороформе.

Дает характерную реакцию азосочетания на первичные ароматические амины. Отличительной реакцией от других сульфаниламидных препаратов является образование сплава фиолетово-синего цвета с запахом анилина и аммиака. Препарату присущи все общие реакции — с солями тяжелых металлов, бромирование ароматического ядра, определение сульфогруппы минерализацией. Частные

нефармакопейные реакции: на сульфамидную группу при нагревании со щелочью ощущается запах аммиака:



При действии окислителей и затем хлорида железа (III) появляется красно-фиолетовое окрашивание. Для установления чистоты препарата определяют температуру плавления, кислотность, микробиологическую чистоту.

Количественное определение по ГФХ – Нитритометрия.

Обладает широким спектром противомикробного действия. Активен в отношении патогенных кокков, кишечной палочки, холерного вибриона, клостридий, возбудителей сибирской язвы, дифтерии, катаральной пневмонии, чумы, хламидий, актиномицетов, возбудителей токсоплазмоза. Действует бактериостатически.

Сульфадимезин 2-(*para*-Аминобензолсульфамидо)-4,6-диметилпиримидин Sulfadimezinum $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Несколько менее токсичен, чем стрептоцид. Это белый или слегка желтоватый кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде, легко растворим в кислотах и щелочах.

Для установления подлинности препарата проводят цветные реакции с солями тяжелых металлов; в отличие от других сульфаниламидных препаратов с раствором нитропрусида натрия дает фиолетовое окрашивание. При нагревании препарата образуется диоксид серы, обнаруживаемый по характерному запаху.

Определение чистоты препарата, примесей и КО аналогично стрептоциду. Хранят по списку Б. Применяют при пневмококковых, стрептококковых, менингококковых инфекциях, сепсисе, инфекциях, вызванных кишечной палочкой и другими микроорганизмами.

2. Сульфаниламиды, замещенные по амидной группе и ароматической аминогруппе: Фталазол 2-(*para*-Фталиламинобензолсульфамидо)-тиазол Phthalazolum $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$. Это белый или белый со слегка желтоватым оттенком порошок. Практически нерастворим в воде, эфире и хлороформе, очень мало растворим в спирте. Растворим в водном растворе NaHCO_3 и растворе NaOH .

Для определения подлинности проводят реакцию азосочетания (вишнево-красное окрашивание). Остаток фталевой кислоты в молекуле подтверждается образованием ярко-зеленой флюоресценции раствора после сплавления препарата с резорцином в присутствии конц. H_2SO_4 и при добавлении к сплаву раствора NaOH . При нагревании 0,1 г препарата выделяется сероводород, который можно обнаружить по запаху. По методу производства препарата в качестве примеси возможно присутствие свободной фталевой кислоты, норсульфазола (определяют нитритометрически). КО по ГФ - метод кислотно-основного титрования в неводных средах (диметилформамид, нейтрализованный по тимоловому синему). Титрант – NaOH в смеси метилового спирта и бензола. Титруют до появления синего окрашивания. Хранят по списку Б. Применяют при дизентерии, колитах, гастроэнтеритах, оперативных вмешательствах на кишечнике для предупреждения гнойных осложнений.

Вопросы для самоконтроля

- 1) Приведите механизм синтеза и классификацию сульфаниламидных препаратов.
- 2) Назовите общие свойства сульфаниламидов и раскройте их сущность.
- 3) Особенности фармацевтического анализа сульфаниламидов.
- 4) Дайте характеристику анализа основных препаратов сульфокислот: стрептоцида, сульфадимезина, фталазола.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. **Аксенова, Э.Н.** Фармацевтическая химия / Э.Н.Аксенова, О.П.Андрианова, А.П.Арзамасцев. - Учебное пособие. - Изд-во: ГЭОТАР- Медиа. – 2008. - 640с., ISBN 978-5-9704-0744-8
2. **Беликов, В.Г.** Фармацевтическая химия. В 2 ч.: Ч.1. Общая фармацевтическая химия; Ч.2. Специальная фармацевтическая химия: учебное пособие./В.Г.Беликов – М.: МЕДпресс информ. – 2009. – 616 с., ISBN 5-98322-585-5
3. **Государственная Фармакопея РФ XII издание**, 1 часть. М.: Медицина, 2008.- 696 с.
4. **Чупак-Белоусов, В.В.** Фармацевтическая химия. Курс лекций./В.В.Чупак-Белоусов. Книга первая. – 3курс. - М.: Изд. БИНОМ, 2012. – 335 с., ISBN 978-5-9518-0479-2

Дополнительная

1. **Машковский, М.Д.** Лекарственные средства./М.Д. Машковский - 15-е изд. — М.: Новая Волна, 2005. – 1200 с. – ISBN 5-7864-0203-7
2. **Государственная Фармакопея СССР X изд.**, М., 1968.
3. **Государственная Фармакопея СССР, XI изд.**, вып.1, М., 1987 (336с.), вып.2, 1990 г. – 400с.
4. **Международная Фармакопея.** Изд.третье, т.2., т.3 , ВОЗ, Женева, 1983 г.
5. **Тюкавкина, Н.А.** Биоорганическая химия: учебник для вузов /Н.А.Тюкавкина, Ю.И.Бауков– 4-е изд, стереотип. – М.: Дрофа, 2005. – 542 с., ISBN 5-7107-8994-1
6. Электронная научная интернет-библиотека. lib.e-science.ru > book/?c=11&p=2
7. www.ximuk.ru

Лекция 8

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ. ВИТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

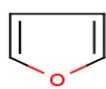
8.1. Гетероциклические системы в составе лекарственных средств

Гетероциклические системы составляют основу многих лекарственных средств как природного происхождения (алкалоиды, витамины, антибиотики, ферменты), так и синтетических (анальгин, фурацилин, барбитураты).

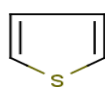
По химическому строению гетероциклы (ГЦ) разнообразны и различаются:

- Размером цикла (трех-, четырех-, пяти-, шестичленные);
- По природе гетероатомов (ГА) — азот-, кислород- и серосодержащие;
- По количеству ГА в цикле (с одним, двумя и т.д.).

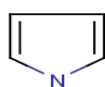
ГЦ могут представлять собой конденсированную систему, состоящую из 2, 3, 4 колец (индол, хинолин, пурин и т.д.).



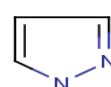
фуран



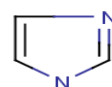
тиофен



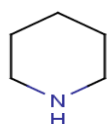
пиррол



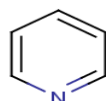
пиразол



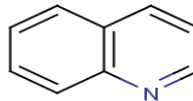
имидазол



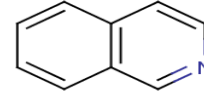
пиперидин



пиридин

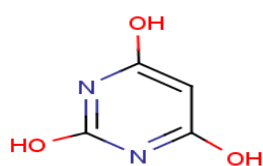


хинолин

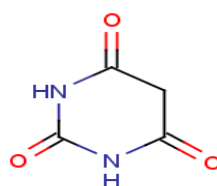
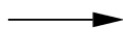


изохинолин

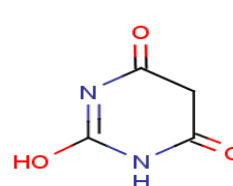
Наличие ГА в молекуле обеспечивает их лабильность по сравнению с другими ОС. Это особенно проявляется у ГЦ с несколькими ГА и при наличии различных заместителей в молекуле. Такие соединения имеют наибольшую тенденцию к раскрытию цикла и рециклизации, а также к различным таутомерным превращениям (кетонольная). Например, стереоизомеры барбитуровой кислоты:



енольная форма



кетон-форма



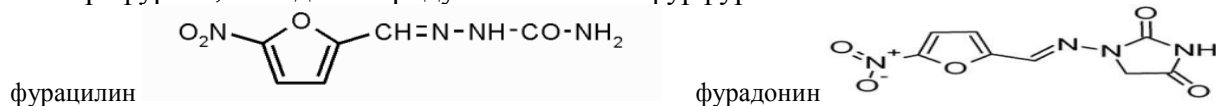
кетонольная форма

Это имеет значение для синтеза и анализа, а также с этим связана и биологическая активность этих соединений (возможность перемещения электронов).

Большинство методов синтеза ЛВ основано на гетероциклизации алифатических соединений, которые основаны на конденсации альдегидов, карбоновых кислот с аммиаком или алифатическими и ароматическими соединениями, содержащими в молекуле первичную ароматическую аминогруппу. Так получают различные азотсодержащие ГЦ, являющиеся структурной основой многих синтетических и природных лекарственных веществ.

8.2. Гетероциклические соединения, производные фурана

Фуран – это пятичленный ГЦ, содержащий ГА кислород. Сам фуран не обладает физиологической активностью. В лечебной практике применяют производные 5-нитрофурана, исходный продукт синтеза — фурфурол.



Препараты этой группы представляют собой желтые кристаллические вещества, без запаха, мало растворимы или практически нерастворимы в воде и этаноле (фурацилин очень мало растворим). Из-за наличия нитро- и амидной групп фурацилин проявляет в растворах кислотные свойства и лучше других препаратов растворяется в щелочах.

Подлинность препаратов устанавливают по цветной реакции с водным раствором NaOH. Фурацилин образует соль, окрашенную в оранжево-красный цвет, фурадонин — темно-красного, фуразолидон — красно-бурого цвета. Для отличия препаратов друг от друга используют спиртовой раствор KOH в сочетании с ацетоном, в котором они хорошо растворяются: фурацилин приобретает темно-красное окрашивание, фурадонин — зеленовато-желтое, переходящее в бурое с выпадением белого осадка, фуразолидон — красное окрашивание, переходящее в бурое.

КО фурацилина по ГФ выполняют йодометрическим методом, основанном на окислении препарата йодом в щелочной среде, после окончания процесса окисления раствор подкисляют и смесь титруют тиосульфатом натрия. Фурадонин количественно определяют методом неводного титрования раствором метилата натрия в смеси диметилформаида и диоксана (индикатор тимоловый синий). КО фуразолидона - фотоколлометрическим методом.

Препараты хранят по списку Б. Обладают антибактериальной активностью, подавляют рост и развитие грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, действуют на некоторые вирусы и риккетсии, поэтому применяют при различных бактериальных инфекциях.

8.3. Гетероциклические соединения, производные пиразола

Пиразол относится к пятичленным гетероциклам, у которого 2 атома азота расположены в соседних положениях ароматического ядра. Частично гидрированный пиразол называется пиразолином, полностью гидрированный – пиразолидином. Для медицины представляют интерес кетопроизводные пиразолина и пиразолидина: 1-фенилпиразолон-5 и 1-фенилпиразолидин-3,5 соответственно. Первую группу составляют ЛС, оказывающие анальгетическое и жаропонижающее действие (анальгин), вторую – ЛП, оказывающие противовоспалительное действие (бутадион).

Антипирин синтезируют из дикетена (продукт пиролиза ацетона при 600°C над оксидом аммония). Дикетен конденсируют с фенилгидразином. Образовавшийся продукт метилируют метиловым эфиром бензолсульфокислоты. Антипирин – исходный продукт для амидопирин, который отличается наличием в молекуле диметиламиновой группировки. Синтез анальгина осуществляют из монометиламиноантипирин и смеси: формальдегида и бисульфита натрия.

Это — белые или бесцветные кристаллические вещества, без запаха, горького вкуса. Антипирин очень легко, анальгин легко растворимы в воде, амидопирин растворим (медленно), а бутадион не растворим. В этаноле амидопирин и антипирин легко

растворимы, а анальгин и бутадиион трудно. Анальгин практически не растворим в эфире и хлороформе, остальные препараты растворимы в хлороформе.

Подлинность амидопирин подтверждают реакцией образования окрашенной в красный цвет комплексной соли — феррипирин. Анальгин дает положительную реакцию на ион натрия, а при нагревании с минеральными кислотами выделяет диоксид серы и формальдегид, которые регистрируют по запаху. Бутадиион можно идентифицировать реакциями осаждения солями меди (осадок бледно-голубого цвета), серебра (белого цвета). Для выполнения реакций сначала получают натриевую соль бутадииона, действуя NaOH. Амидопирин и анальгин ввиду наличия основных свойств дают характерные реакции с осадительными (общеалкалоидными) реактивами на органические основания. При нагревании анальгина с реактивом Миллона (раствор ртути в азотной кислоте) возникает темно-синее окрашивание.

8.4. Шестичленные гетероциклы пиридинового ряда

Пиридин относится к шестичленным гетероциклам с одним гетероатомом в кольце — атомом азота. Пиридин не применяется в медицине в силу своей высокой токсичности, хотя и обладает сильным бактерицидным действием. Однако введением в его молекулу различных функциональных групп можно снизить его токсичность. Производные пиридина как ЛС условно можно классифицировать по следующим группам: производные пиридинметанола (пиридоксина гидрохлорид), производные пиридин-3-карбоновой кислоты (никотиновая кислота и ее амид), производные пиридин-4-карбоновой (изоникотиновой) кислоты (изониазид, фтивазид). Исходные продукты синтеза пиридинкарбоновых кислот — содержащиеся в каменноугольной смоле жидкие вещества — пиколины.



1. Препараты, производные никотиновой кислоты. Входят: кислота никотиновая (витамин В₅), никотинамид (вит. РР), диэтиламид никотиновой кислоты (кордиамин).

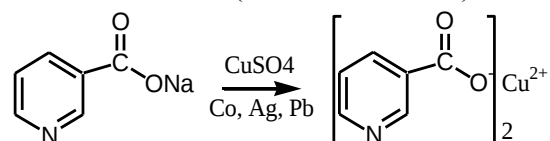
Экономичный способ синтеза никотинамида основан на пропускании газообразного аммиака через смесь никотиновой кислоты и водного раствора аммиака при 180—185°C. Кордиамин получают, действуя на никотиновую кислоту диэтиламином в присутствии трихлороксида фосфора (V).

Кислота никотиновая, ее амид — белые кристаллические вещества, кордиамин — жидкость, смешивающаяся во всех соотношениях с водой, этанолом, эфиром, хлороформом. Никотинамид легко растворим в воде и умеренно — в этаноле. Кислота никотиновая трудно растворима в воде, мало — в этаноле. В эфире и хлороформе эти препараты практически не растворимы или очень мало растворимы.

Для испытания подлинности препаратов НТД рекомендуются реакции разложения и цветные реакции. Реакция разложения кислоты никотиновой и никотинамида происходит при нагревании с кристаллическим карбонатом натрия, при этом образуется пиридин, который легко обнаружить по характерному запаху.

К этой же группе относятся реакции разложения препаратов при нагревании в растворах гидроксидов щелочных металлов. Никотинамид разлагается с образованием аммиака, который обнаруживают по запаху или посинению влажной лакмусовой бумаги. Диэтиламид никотиновой кислоты в этих условиях разлагается с образованием

диэтиламина с характерным запахом. По продуктам разложения в сильнощелочной среде можно отличить кислоту никотиновую от ее производных. Она ввиду кислотных свойств ее растворов образует окрашенные нерастворимые соли. Например, с ионами меди (II) — осадок сине-зеленового цвета (никотинат меди).



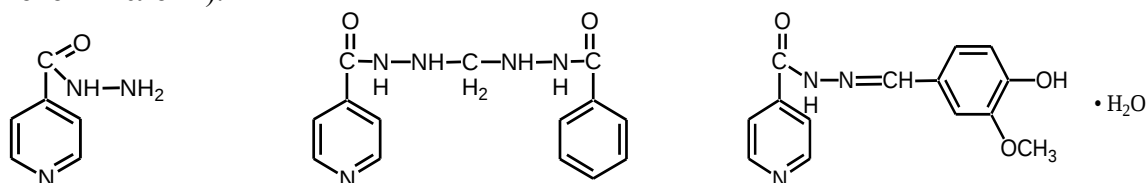
Общей на производные пиридина является реакция с лимонной кислотой и уксусным ангидридом — при нагревании появляется красное или фиолетовое окрашивание. Для отличия препаратов друг от друга рекомендуют специальные цветные реакции.

При испытании на чистоту устанавливают допустимое содержание примесей исходных продуктов синтеза или разложения препаратов (хлориды, сульфатная зола и тяжелые металлы).

Для КО кислоты никотиновой используют кислотные свойства ее водных растворов. После растворения в горячей воде титруют 0,1 М раствором NaOH до образования натриевой соли (индикатор — фенолфталеин). Ее можно определить и йодометрическим методом после осаждения никотината меди. Количественную оценку никотинамида и кордиамина проводят определением азота в органических соединениях реакцией разложения с отгонкой аммиака в приемник с борной кислотой. Образуется смесь метабората и тетрабората аммония, которую титруют 0,1 М раствором соляной кислоты. Существуют методы неводного титрования с использованием безводной уксусной кислоты, 0,1 М раствора хлорной кислоты (титрант) и индикатора кристаллического фиолетового (никотинамид).

Используют как витаминные препараты при пеллагре, гастритах с пониженной кислотностью, хронических колитах, гепатитах, циррозе печени; в качестве стимулятора ЦНС используют диэтиламид никотиновой кислоты в форме 25%-ного водного раствора.

2. Препараты, производные изоникотиновой кислоты. У гидразида изоникотиновой кислоты и его производных была обнаружена высокая противотуберкулезная активность. Из многих синтезированных веществ, которые получают взаимодействием гидразинов с альдегидами (кетонами), наиболее часто используют изониазид (Гидразид изоникотиновой кислоты), метаизид (1,1-Метилден-бис-(изоникотиноилгидразид)), фтивазид (3-Метокси-4-оксибензилиденгидразид изоникотиновой кислоты):



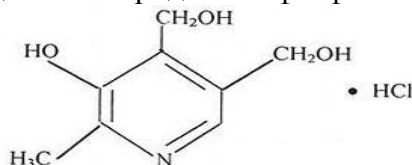
Это — кристаллические порошки белого цвета или с желтоватым кремовым оттенком, фтивазид имеет желтую окраску и запах ванилина. Изониазид легко растворим в воде, умеренно в этаноле. Метаизид, фтивазид мало растворимы или практически не растворимы в воде и этаноле. В эфире и хлороформе все препараты практически не растворимы или очень мало растворимы. Метаизид и фтивазид обладают основными свойствами, поэтому растворимы в минеральных кислотах. Производные изоникотиновой кислоты обладают способностью к таутомерным превращениям, при

этом могут проявлять в растворах как кислотные, так и основные свойства, которые характеризуются константами ионизации.

НТД рекомендует способы идентификации по УФ-спектрам поглощения и с помощью цветных реакций.

Методы КО препаратов основаны на окислении продуктов гидролиза, для чего используют различные окислительно-восстановительные методы (йодометрию). Хранят препараты по списку Б, в хорошо укупоренной таре.

3. Оксиметилпиридиновые витамины (В₆) и их производные. Основной препарат — пиридоксина гидрохлорид, синтезируемый из алифатических соединений. Из последнего синтезируют пиридитол и пиридоксальфосфат.



Пиридоксина гидрохлорид и пиридитол легко растворимы в воде, пиридоксальфосфат — мало растворим. В органических растворителях препараты не растворимы или трудно растворимы. Пиридитол мало растворим в этаноле.

Подлинность пиридоксина гидрохлорида и пиридоксальфосфата подтверждают по УФ-спектрам. Количественно пиридоксина гидрохлорид определяют двумя способами, один из которых основан на использовании неводного титрования, а второй заключается в нейтрализации связанной соляной кислоты в препарате 0,1 М раствором гидроксида натрия (индикатор — бромтимоловый синий). Содержание пиридоксальфосфата и пиридитола определяют также методом неводного титрования, но без добавления ацетата ртути. При определении первого используют растворитель — смесь уксусного ангидрида и муравьиной кислоты (индикатор—раствор Судана III), для второго растворителем служит смесь ледяной уксусной кислоты и уксусного ангидрида (1:30). Перед титрованием смесь нагревают до кипения, охлаждают и титруют (индикатор - кристаллический фиолетовый). Для пиридитола НТД рекомендует меркуриметрический метод, позволяющий установить количество хлора, которого в препарате должно быть 15,75—16,2% (титрант — 0,1 М раствор нитрата ртути (II), индикатор — дифенилкарбазон).

Вопросы для самоконтроля

- 1) Гетероциклические системы в составе лекарственных средств. Классификация и свойства.
- 2) Опишите согласно требованиям ГФ препараты фурацилина, фурадонина, фуразолидона.
- 3) ФА ЛП производных пиразола: антипирина, амидопирин, анальгина и бутадина.
- 4) ФА ЛП производных имидазола: мерказолила и дибазола.
- 5) Шестичленные ГЦ пиридинового ряда и их классификация. ФА производных никотиновой и изоникотиновой кислоты. Оксиметилпиридиновые витамины (В₆) и их производные.
- 6) Шестичленные ГЦ пиримидинового ряда: производные барбитуровой кислоты (самостоятельное изучение – с.и.).
- 7) Витамины пиримидинотиазолового ряда и их производные: препараты тиамин (с.и.).
- 8) Флавиновые препараты – как производные ГЦ системы изоаллоксазина (с.и.).
- 9) Циклогексанолэтиленгидринданные витамины: кальциферолы (с.и.).
- 10) Производные нафтохинона: феллохинон, менахинон, викасол и их ФА (с.и.).
- 11) Производные ненасыщенных полиоксидов. ФА кислоты аскорбиновой (с.и.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. **Аксенова, Э.Н.** Фармацевтическая химия / Э.Н.Аксенова, О.П.Андрианова, А.П.Арзамасцев. - Учебное пособие. - Изд-во: ГЭОТАР- Медиа. – 2008. - 640с., ISBN 978-5-9704-0744-8
2. **Беликов, В.Г.** Фармацевтическая химия. В 2 ч.: Ч.1. Общая фармацевтическая химия; Ч.2. Специальная фармацевтическая химия: учебное пособие./В.Г.Беликов – М.: МЕДпресс информ. – 2009. – 616 с., ISBN 5-98322-585-5
3. **Государственная Фармакопея РФ XII издание**, 1 часть. М.: Медицина, 2008.- 696 с.
4. **Чупак-Белоусов, В.В.** Фармацевтическая химия. Курс лекций./В.В.Чупак-Белоусов. Книга первая. – 3курс. - М.: Изд. БИНОМ, 2012. – 335 с., ISBN 978-5-9518-0479-2

Дополнительная

1. **Машковский, М.Д.** Лекарственные средства./М.Д. Машковский - 15-е изд. — М.: Новая Волна, 2005. – 1200 с. – ISBN 5-7864-0203-7
2. **Государственная Фармакопея СССР X изд.**, М., 1968.
3. **Государственная Фармакопея СССР, XI изд.**, вып.1, М., 1987 (336с.), вып.2, 1990 г. – 400с.
4. **Международная Фармакопея.** Изд.третье, т.2., т.3 , ВОЗ, Женева, 1983 г.
5. **Тюкавкина, Н.А.** Биоорганическая химия: учебник для вузов /Н.А.Тюкавкина, Ю.И.Бауков– 4-е изд, стереотип. – М.: Дрофа, 2005. – 542 с., ISBN 5-7107-8994-1
6. Электронная научная интернет-библиотека. lib.e-science.ru > book/?c=11&p=2
7. www.ximuk.ru

Лекция 9

ПРЕПАРАТЫ АЛКАЛОИДОВ, АНТИБИОТИКОВ, ГОРМОНОВ И СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

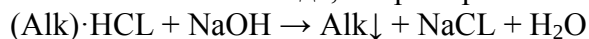
9.1. Алкалоиды: общая характеристика, классификация. Определение подлинности

Алкалоиды являются специфическими продуктами обмена растительной клетки, в которой находится смесь алкалоидов, близких по химической структуре, либо в виде солей органических кислот (яблочной, лимонной, щавелевой) или в виде солей специфических кислот. В настоящее время ряд алкалоидов выделен из м/о, насекомых и животных. Слово «алкалоид» происходит от арабского «alkoli» - щелочь, «oides»-подобный. В медицине алкалоиды применяют при сердечнососудистых, нервных и желудочно-кишечных заболеваниях.

Ценность: препараты оказывают сильное физиологическое действие на животные организмы, обычно на ЦНС, быстро действуют и не обладают кумулятивными свойствами.

По физическим свойствам алкалоиды: твердые кристаллические вещества, б/ц, б/з с горьким вкусом, многие оптически активны, практически не растворимы в воде, растворимы в органических растворителях. Соли алкалоидов, особенно с минеральными кислотами, наоборот, хорошо растворимы в воде, нерастворимы в органических растворителях.

С химической точки зрения алкалоиды - это слабые основания, некоторые амфотерны за счет атомов водорода имидных ($>NH$) групп в молекуле. Препараты алкалоидов в медицине применяются в виде солей галогенно-водородных кислот: $[R_3NH]^+Na^-$. В водном растворе при действии гидроксидов щелочных металлов на соли алкалоидов выпадает основание алкалоида, например:



Степень основности алкалоидов зависит от наличия и характера функциональных групп в молекуле. Например, фенольная, енольная $-OH$ группы снижают основность, а аминогруппа - усиливает.

По химической классификации, в основу которой положен характер азотсодержащего ГЦ алкалоиды делят на:

1. Производные пиридина и пиперидина (лобелин и его спутники);
2. Производные тропана (атропин, скополамин, кокаин);
3. Производные хинолина (хинин, хинидин, цинхонин);
4. Производные изохинолина (опийные алкалоиды);
5. Производные индола (физостигмин, стрихнин, резерпин);
6. Производные пурина (кофеин, теобромин, теofilлин)

Эти алкалоиды имеют единство в биогенетическом происхождении от аминокислот и называются *истинными алкалоидами*. Имеются алкалоиды, у которых атом азота не включен в гетероциклическую структуру, такие алкалоиды представляют собой растительные амины и их относят к *протоалкалоидам* (эфедрин, колхицин, колхамин):

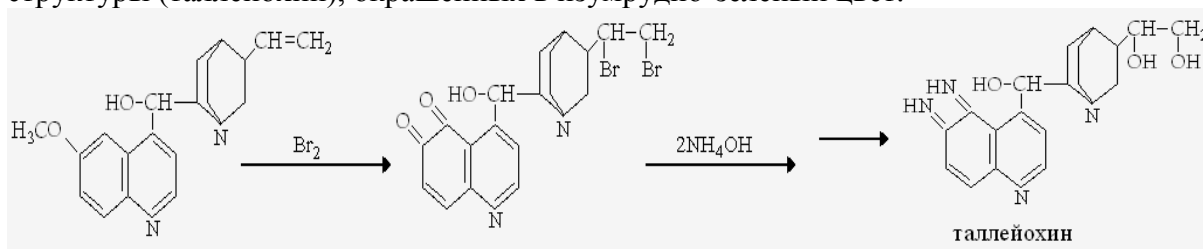
9.2. Алкалоиды, производные хинолина

Природный источник получения производных хинолина — растения семейства мареновых — кора хинного дерева, содержащая алкалоиды (2~15%) в виде солей хинной кислоты. В 1814 г. из нее выделен хинин, а затем и другие 26 алкалоидов.

Структурной основой большинства алкалоидов служат две ГЦ системы: хинолин (конденсированное ядро пиридина и бензола) и хинуклидин (конденсированная система из двух пиперидиновых циклов). В ГФ включены три препарата: хинина дигидрохлорид, хинина гидрохлорид и хинина сульфат.

Это — бесцветные кристаллические вещества, без запаха, отличающиеся очень горьким вкусом. Под действием света постепенно желтеют. Являются левовращающими оптическими изомерами. Дигидрохлорид — очень легко растворим, гидрохлорид — растворим, а сульфат — мало растворим в воде. Хинина гидрохлорид лучше, чем сульфат и дигидрохлорид, растворим в спирте и хлороформе.

Общей реакцией на хинин является таллейохиная проба, которая заключается в окислении метоксильной группы хинолинового ядра бромной водой до образования о-хинона. Действие аммиака приводит к образованию дииминопроизводных о-хиноидной структуры (таллейохин), окрашенных в изумрудно-зеленый цвет.



Другие алкалоиды, не содержащие в молекуле метоксильной группы, этой реакции не дают. Характерная особенность хинина — флуоресценция в растворе H_2SO_4 .

Для идентификации препаратов хинина можно использовать осадительные общеалкалоидные реактивы на органические основания: пикриновую кислоту, дихлорид ртути, танин, фосфорно-вольфрамовую кислоту.

КО по ГФ выполняют гравиметрическим методом. Основан на осаждении основания хинина из препаратов (раствором NaOH), четырехкратном извлечении его хлороформом и взвешивании его остатка, полученного после отгонки хлороформа. Международная фармакопея III издания рекомендует — метод неводного титрования в смеси ледяной уксусной кислоты и уксусного ангидрида (5:2). При определении хинина гидрохлорида и дигидрохлорида прибавляют раствор ацетата ртути в уксусной кислоте и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты (индикатор — кристаллический фиолетовый). Есть и другие методы. Препараты хранят в хорошо укупленной таре. Применяют в качестве противомаларийных средств.

Правовращающим оптическим изомером хинина является алкалоид *хинидин* (хинидина сульфат). Для идентификации препарата используют те же реакции, что и для оценки препаратов хинина. Назначают хинидин сульфат в качестве антиаритмического средства.

9.3. Алкалоиды, производные изохинолина

Из многочисленных алкалоидов, производных изохинолина, в лечебной практике применяют в основном производные 1-бензилизохинолина, морфина и апорфина. Источник получения — опий, в котором содержится 25 различных алкалоидов. Они составляют 20—25% общей массы опия и находятся в основном в виде солей меконовой, молочной и серной кислот.

Алкалоиды, производные бензилизохинолина. Фармакопейным препаратом является папаверина гидрохлорид. Он медленно растворим в воде, мало — в этаноле, растворим в хлороформе.

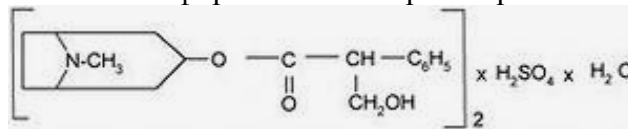
Подлинность препарата устанавливают по ИК-спектру, УФ-спектрам растворов препарата в этаноле и в 0,01 М растворе соляной кислоты. Идентифицировать препарат (в 0,0025%-ном растворе) можно по второй производной УФ-спектра поглощения, найденной методом численного дифференцирования. Этот метод более объективен, чем анализ по положениям максимумов поглощения. Кроме того, используют специальные реактивы на алкалоиды. Применение некоторых из них основано на окислении папаверина. Под действием конц. HNO_3 препарат приобретает желтое окрашивание, которое переходит в оранжевое при нагревании. При нагревании препарата в смеси с конц. H_2SO_4 появляется фиолетовое окрашивание. Окрашенные продукты образуются и при действии реактивом Марки. При последующем добавлении бромной воды и NH_3 появляется фиолетовый осадок, который после растворения в этаноле окрашивает раствор в фиолетово-красный цвет. Реакция является специфичной, и используют при фотоколориметрическом определении препарата.

Количественно препарат определяют методом неводного титрования или методом нейтрализации в спиртовой среде (индикатор — фенолфталеин). Хранят препарат по списку Б в хорошо укупоренной таре, чтобы не допустить его окисления. Применяют при спазмах кровеносных сосудов, гладких мышц органов грудной полости, бронхиальной астме и т.д.

9.4. Алкалоиды, производные тропана

Тропан представляет собой бициклическое основание, включающее два конденсированных цикла: пирролидин и пиперидин. Основными производными являются его соли: атропина сульфат, скополамина гидробромид и синтетические аналоги.

Атропин является сложным эфиром аминок спирта – тропина и тропиновой кислоты:



Получают из корней скополии (семейство пасленовых – Solanaceae) и синтетически. Потребность в скополамина гидробромиде удовлетворяется получением его из семян дурмана индийского (семейство пасленовых). Синтез аналогов осуществляют из тропина по общей схеме синтеза сложных эфиров.

Это — белые кристаллические вещества. Препараты легко растворимы в воде. По растворимости препаратов в хлороформе можно отличить препараты природных алкалоидов от синтетических аналогов.

Для испытания подлинности препаратов используют реакцию Витали—Морена, основанную на гидролизе и нитровании тропиновой кислоты. При действии на остаток после выпаривания спиртовым раствором гидроксида калия и ацетона происходит образование окрашенного в фиолетовый цвет соединения. Общая реакция на препараты заключается в осаждении оснований из растворов действием гидроксидов щелочных металлов. ГФ рекомендует эту реакцию для установления подлинности атропина сульфата, основание которого имеет характерную температуру плавления. Кроме того, используют осадительные реактивы: раствор пикриновой кислоты, йода, реактивы Марки, Драгендорфа и др.

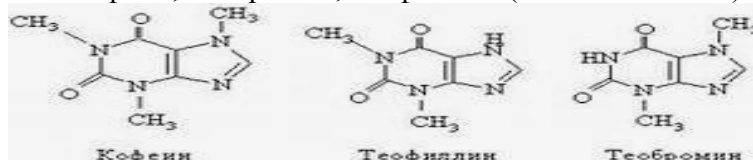
Количественное определение всех препаратов выполняют методом неводного титрования в среде безводной уксусной кислоты (титрант — 0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатор — кристаллический фиолетовый). Титрование препаратов (за

исключением атропина сульфата) проводят в присутствии ацетата ртути (II), подавляющего диссоциацию галогенид-ионов. Атропина сульфат определяют без ацетата ртути, так как серная кислота ведет себя как основная кислота.

Препараты хранят по списку А. Используются в качестве холинолитиков.

9.5. Алкалоиды, производные пурина

Пурин — конденсированная гетероциклическая система, состоящая из двух циклов: пиримидина и имидазола. В лечебной практике наиболее широко применяют пуриновые алкалоиды кофеин, теобромин, теofilлин (включены в ГФ).



Природным источником получения пуриновых алкалоидов служат отходы чайной промышленности (чайная пыль, обрезки листьев), содержащие 1—3% кофеина, и бобы какао (1,5—2% теобромина). Синтетически пуриновые алкалоиды получают из мочевой кислоты. Вначале получают ксантин, а из него — кофеин и теобромин. В ГФ включены также препараты двойных солей пуриновых оснований: кофеин-бензоат натрия и эуфиллин. Кофеин-бензоат натрия получают смешением водных растворов, содержащих 40% кофеина и 60% натрия бензоата. Аналогичный способ лежит в основе получения эуфиллина (соль теofilлина с 1,2-этилендиамином).

Это — белые кристаллические вещества без запаха, плохо растворимые в воде: кофеин плохо растворим в холодной воде (1:60), теofilлин мало растворим, теобромин практически не растворим. В горячей воде кофеин и теofilлин легко растворимы, теобромин мало растворим. В этаноле алкалоиды плохо растворимы. Кофеин, в отличие от теofilлина и теобромина, легко растворим в хлороформе. Теofilлин и теобромин растворимы в разведенных растворах кислот и щелочей. Кофеин-бензоат натрия легко растворим, эуфиллин растворим в воде. Кофеин-бензоат натрия трудно растворим в этаноле, практически не растворим в эфире и хлороформе.

Общей реакцией для испытания подлинности препаратов является мурексидная проба. Общей реакцией является и действие хлорида ртути (II). При этом образуется белый кристаллический осадок. Подлинность подтверждают и спектрофотометрическим способом.

Идентифицировать препараты можно с помощью осадительных реактивов. Например, кофеин с 0,1%-ным раствором танина образует белый осадок таната кофеина, растворимый в избытке реактива. Раствор кофеина в горячей воде при добавлении 0,1 М раствора йода остается прозрачным, но при добавлении нескольких капель соляной кислоты образуется бурый осадок. Теofilлин образует в этих условиях темно-коричневый осадок.

В отличие от кофеина, теofilлин и теобромин обладают кислотными свойствами, что используется для их выявления и количественного определения. Препараты вначале превращают в натриевые соли раствором гидроксида натрия. В качестве реактива, позволяющего отличить препараты, используют раствор хлорида кобальта. Теобромин образует осадок серовато-голубого цвета, который выпадает после появления быстро исчезающего фиолетового окрашивания. Теofilлин в тех же условиях образует белый с розоватым оттенком осадок. Кофеин, не обладающий кислотными свойствами, не дает положительной реакции ни с ионом кобальта, ни с ионом серебра. Серебряная соль теобромина при нагревании на водяной бане (до 60 °C) образует коричневую

желатинообразную массу. Серебряная соль теофиллина представляет собой полупрозрачный студенистый осадок, разжижающийся при нагревании и вновь застывающий при охлаждении. Теофиллин, в отличие от других пуриновых алкалоидов, образует со щелочным раствором нитропруссид натрия характерное зеленое окрашивание, исчезающее после добавления избытка кислоты. Имеются и другие общие и идентифицирующие реакции.

Чистоту препаратов по ГФ проверяют, устанавливая допустимые пределы примесей посторонних алкалоидов, используя различные реактивы.

КО препаратов основано на использовании их химических свойств. Кофеин можно оттитровать в неводной среде (хлороформ, уксусный ангидрид, бензол) хлорной кислотой (индикатор — кристаллический фиолетовый). Для теобромина в качестве неводного растворителя используют муравьиную кислоту и уксусный ангидрид (1:10), индикатором служит раствор Судана (III). Для теобромина и теофиллина ГФ рекомендует использовать сочетание аргентометрии и косвенной нейтрализации, основанное на образовании солей серебра и выделении эквивалентных количеств азотной кислоты. Ее титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия (индикатор — феноловый красный). Спектрофотометрическое определение кофеина и кофеин-бензоата натрия выполняют, используя в качестве растворителя воду (272 нм), а теобромина и теофиллина — 0,1 М раствор гидроксида натрия (272 нм). Предложены также фотоколориметрические методики определения.

Препараты хранят по списку Б. Кофеин и его соль применяют в качестве стимуляторов ЦНС, а теобромин, теофиллин и эуфиллин как спазмолитические и диуретические средства.

9.6. Общая характеристика антибиотиков. ФА основных представителей

Антибиотики – специфические продукты жизнедеятельности, обладающие высокой физиологической активностью по отношению к определенным группам микроорганизмов или к злокачественным опухолям, избирательно задерживающие их рост или полностью подавляющие развитие.

Промышленное получение антибиотиков осуществляется путем биосинтеза и имеет много общих стадий, основными из которых являются: подбор высокопроизводительных штаммов и питательных сред; процесс биосинтеза; выделение антибиотика из культуральной жидкости и его очистка.

Для качественной идентификации антибиотиков не существует общих групповых реакций. В основу положена индивидуальность их химической структуры, характер функциональных групп, в зависимости от которых антибиотики дают те или другие реакции, преимущественно цветные.

Преобладают две основные классификации – биологическая (основана на их продуцентах) и химическая (на химическом строении). Большая часть антибиотиков имеет сложную гетероциклическую структуру.

1) *Антибиотики тетрациклинового ряда и их полусинтетические аналоги.* Они имеют близкое строение и занимают ведущее место среди антибиотиков широкого спектра действия. Ценность тетрациклиновых антибиотиков состоит в том, что они, обладая высокой биологической активностью, имеют относительно низкую токсичность. Тетрациклины входят в группу полиоксиполикарбонильных производных ароматического ряда, основной химической структурой которых является частично гидрированный цикл тетрацена (нафтацена) — четыре бензольных кольца.

В лечебной практике используют тетрациклин, тетрациклина гидрохлорид, окситетрациклина дигидрат и другие препараты.

Их получают биосинтетическим и полусинтетическим путем. В воде растворимы соли тетрациклинов. Подлинность тетрациклинов устанавливают с помощью цветных реакций. Реактивом, позволяющим отличить тетрациклины друг от друга, является конц. H_2SO_4 . При этом производные тетрациклина окрашиваются в фиолетовый цвет, а окситетрациклина — в пурпурно-красный. Подлинность природных препаратов по НТД и МФ подтверждают, используя метод ТСХ, а полусинтетических тетрациклинов по ИК-спектрам.

Биологическую активность тетрациклинов определяют способом диффузии в агар с тест-микробом (ГФ XI, вып. 2, с. 210).

Хранят по списку Б. Назначают при инфекционных заболеваниях, вызываемых чувствительной к антибиотикам микрофлорой.

2) *Антибиотики, производные нитрофенилалкиламинов.* К этой группе соединений относят хлорамфеникол, или левомецетин (отечественное название) — производное нитробензола, левомецетина стеарат, левомецетина сукцинат (растворимый). Это — белые с желтовато-зеленым оттенком кристаллические вещества без запаха. Левомецетина стеарат отличается от левомецетина отсутствием горького вкуса. Подлинность препарата можно установить по удельному вращению растворов.

Левомецетин малорастворим в воде, эфире, хлороформе, легко — в этаноле, в котором его эфиры трудно растворимы. Левомецетина сукцинат практически не растворим в хлороформе, а левомецетина стеарат — легко (растворы мутные).

Для качественного и количественного определения препаратов используют спектрофотометрию в УФ-области. По ГФ подлинность левомецетина устанавливают по удельному показателю поглощения 0,002% -ного водного раствора при длине волны 278 нм. Левомецетина стеарат — в спиртовых растворах при длине волны 272 нм; препарат должен содержать 51—55% левомецетина. Левомецетина сукцинат — при длине волны 275 нм (левомецетина в препарате должно быть не менее 67%). Кроме того, КО левомецетина по ГФ выполняют нитритометрическим методом после предварительного восстановления в кислой среде цинковой пылью. Препараты хранят по списку Б, в хорошо укупленной таре. Назначают при инфекционных заболеваниях, вызываемых чувствительной к препаратам микрофлорой.

3) *Антибиотики гликозиды.* В 1944 г. Ваксман получил стрептомицин, являющийся гликозидом. Его агликон представляет собой спирт инозит, в котором две оксигруппы заменены остатками гуанидина. Сахарная часть представляет стрептобиозамин. Промышленным продуцентом антибиотика является штамм актиномицета.

Препарат легко образует соли. В ГФ включен стрептомицина сульфат $((\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{N}_7\text{O}_{12})_2 \cdot 3\text{H}_2\text{SO}_4)$ — белое вещество, легко растворимое в воде и практически не растворимое в органических растворителях.

Идентифицируют по образованию пикрата стрептидина сульфата. Для установления подлинности препарата используют ЯМР-спектроскопию.

Количественно определяют фотоколориметрическим методом, используя реакцию образования мальтола (мальтольная проба). Светопоглощение его измеряют в максимуме при 525 нм относительно смеси реактивов. Биологическую активность устанавливают методом диффузии в агар с тест-микробом. Препарат должен содержать не менее 730 мкг/мл (ЕД/мл) в пересчете на сухое вещество (1 мкг = 1 ЕД). Хранят препарат по списку Б. Применяют как химиотерапевтическое средство, в том числе при туберкулезе.

Вопросы для самоконтроля

- 1) Алкалоиды. Общая характеристика, классификация. Определение подлинности.
- 2) ФА алкалоидов, производных хинолина: хинина дигидрохлорид, гидрохлорид и сульфат.
- 3) ФА ЛП алкалоидов, производных изохинолина: папаверина гидрохлорид.
- 4) ФА ЛП алкалоидов, производных тропана: атропина сульфат, скополамина гидробромид.
- 5) ФА ЛП алкалоидов, производных пурина.
- 6) Алкалоиды, производные индола: физостигмин, резерпин и их ФА (с.и.).
- 7) Общая характеристика и классификация антибиотиков как лекарственных препаратов. Характеристика основных представителей тетрациклинового ряда и их полусинтетических аналогов, производных нитрофенилалкиламинов и антибиотиков-гликозидов.
- 8) Основные представители лекарственных препаратов гормонов и их фармакопейный анализ (с.и.).
- 9). Основные представители лекарственных препаратов гликозидов и их фармакопейный анализ (с.и.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. **Аксенова, Э.Н.** Фармацевтическая химия / Э.Н.Аксенова, О.П.Андрианова, А.П.Арзамасцев. - Учебное пособие. - Изд-во: ГЭОТАР- Медиа. – 2008. - 640с., ISBN 978-5-9704-0744-8
2. **Беликов, В.Г.** Фармацевтическая химия. В 2 ч.: Ч.1. Общая фармацевтическая химия; Ч.2. Специальная фармацевтическая химия: учебное пособие./В.Г.Беликов – М.: МЕДпресс информ. – 2009. – 616 с., ISBN 5-98322-585-5
3. **Государственная Фармакопея РФ XII** издание, 1 часть. М.: Медицина, 2008.- 696 с.
4. **Чупак-Белоусов, В.В.** Фармацевтическая химия. Курс лекций./В.В.Чупак-Белоусов. Книга первая. – 3курс. - М.: Изд. БИНОМ, 2012. – 335 с., ISBN 978-5-9518-0479-2

Дополнительная

1. **Машковский, М.Д.** Лекарственные средства./М.Д. Машковский - 15-е изд. — М.: Новая Волна, 2005. – 1200 с. – ISBN 5-7864-0203-7
2. **Государственная Фармакопея СССР X** изд., М., 1968.
3. **Государственная Фармакопея СССР, XI** изд., вып.1, М., 1987 (336с.), вып.2, 1990 г. – 400с.
4. **Международная Фармакопея.** Изд.третье, т.2., т.3 , ВОЗ, Женева, 1983 г.
5. **Тюкавкина, Н.А.** Биоорганическая химия: учебник для вузов /Н.А.Тюкавкина, Ю.И.Бауков– 4-е изд, стереотип. – М.: Дрофа, 2005. – 542 с., ISBN 5-7107-8994-1
6. Электронная научная интернет-библиотека. lib.e-science.ru > book/?c=11&p=2
7. www.ximuk.ru

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. **Аксенова, Э.Н.** Фармацевтическая химия / Э.Н.Аксенова, О.П.Андрианова, А.П.Арзамасцев. - Учебное пособие. - Изд-во: ГЭОТАР- Медиа. – 2008. - 640с., ISBN 978-5-9704- 0744-8
2. **Беликов, В.Г.** Фармацевтическая химия. В 2 ч.: Ч.1. Общая фармацевтическая химия; Ч.2. Специальная фармацевтическая химия: учебное пособие./В.Г.Беликов – М.: МЕДпресс информ. – 2009. – 616 с., ISBN 5-98322-585-5
3. **Государственная Фармакопея СССР** X изд., М., 1968.
4. **Государственная Фармакопея СССР**, XI изд., вып. 1, М., 1987 (336 с.), вып.2, 1990 г. – 400 с.
5. **Государственная Фармакопея РФ** XII издание, 1 часть. М.: Медицина, 2008.- 696 с.
6. **Машковский, М.Д.** Лекарственные средства./М.Д. Машковский - 15-е изд. — М.: Новая Волна, 2005. – 1200 с. – ISBN 5-7864-0203-7
7. **Международная Фармакопея.** Изд.третье, т.2., т.3 , ВОЗ,Женева, 1983 г.
8. **Мельникова, Н.Б.** Фармакопейный анализ неорганических лекарственных веществ / Н.Б. Мельникова, Т.В.Саликова, С.А.Гаврилова, О.Е.Жильцова/ Лабораторно-практические занятия для студентов 3 курса фармацевтического факультета. - Нижний Новгород. - 2009.
9. **Сиггиа, С.** Количественный органический анализ по функциональным группам: Пер. с англ./С.Сиггиа, Дж. Г. Ханна. - М.: Химия, 1983., ISBN отсутствует
10. **Система сертификации** лекарственных Систем сертификации ГОСТ Р от 16.04.98. - М.: Медицина - 1998.- 28 с., ISBN 5-225-04067-5
11. **Соколов, В.Д.** Ветеринарная фармация / В.Д. Соколов, Н.Л. Андреева, Г.А. Ноздрин и др. – М.: Колос С, 2003. – 496 с., ISBN 5-02-029288-5
12. **Тюкавкина, Н.А.** Биоорганическая химия: учебник для вузов /Н.А.Тюкавкина, Ю.И. Бауков– 4-е изд, стереотип. – М.: Дрофа, 2005. – 542 с., ISBN 5-7107-8994-1
13. **Чупак-Белоусов, В.В.** Фармацевтическая химия. Курс лекций./В.В.Чупак-Белоусов. Книга первая. – 3курс. - М.: Изд. БИНОМ, 2012. – 335 с., ISBN 978-5-9518-0479-2
14. Электронная научная интернет-библиотека. lib.e-science.ru › book/?c=11&p=2
15. www.ximuk.ru

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	3
Лекция 1. Основные направления и перспективы создания лекарственных средств	4
1.1. Предмет и содержание фармацевтической химии, связь ее с другими науками	4
1.2. Источники получения ЛВ, пути и методы синтеза	5
1.3. Классификация лекарственных веществ	5
1.4. Общие и специальные термины фармацевтической химии	6
Вопросы для самоконтроля	8
Список литературы	8
Лекция 2. Исследования и методы анализа лекарственных веществ	9
2.1. Связь между структурой вещества и их действием на организм	9
2.2. Зависимость фармакологического действия ЛВ от фармакокинетических свойств	10
2.3. Методы фармацевтического анализа ЛВ. Испытания на подлинность	11
2.4. Химические методы качественного определения лекарственных средств	11
2.5. Общие сведения о методах и испытаниях ЛС на токсичность, стерильность и микробиологическую чистоту	12
Вопросы для самоконтроля	13
Список литературы	14
Лекция 3. Основные положения и документы, регламентирующие фармацевтическую продукцию	15
3.1. Критерии качества лекарственных средств	15
3.2. Документы, регламентирующие фармацевтическую продукцию	15
3.3. Структура фармакопейной статьи на субстанцию	16
Вопросы для самоконтроля	18
Список литературы	18
Лекция 4. Неорганические лекарственные средства (НЛС)	19
4.1. Фармакопейный анализ неорганических лекарственных средств	19
4.2. VII группа периодической системы р-элементов	19
4.3. VI группа периодической системы р-элементов	20
4.4. IV группа периодической системы р-элементов	21
4.5. III группа периодической системы р-элементов	22
4.6. II группа периодической системы s-элементов	23
4.7. I группа периодической системы элементов	23
4.8. VIII группа периодической системы элементов	24
4.9. V группа периодической системы элементов	24
Вопросы для самоконтроля	24
Список литературы	25
Лекция 5. Органические лекарственные средства (часть 1)	26
5.1. Особенности фармацевтического анализа ЛВ органической природы	26
5.2. Предельные углеводороды и их галогенопроизводные	26
5.3. Лекарственные препараты терпенов (моно- и бициклические препараты)	27
5.4. Препараты алифатических спиртов: этиловый спирт, глицерин	29
5.5. Препараты ароматических спиртов: фенолы и их производные	30
5.6. Препараты альдегидов и их производных: формалин и хлорангидрат	30
Вопросы для самоконтроля	31
Список литературы	31
Лекция 6. Органические лекарственные средства (часть 2)	32
6.1. Алифатические карбоновые кислоты и их соли	32
6.2. Ароматические карбоновые кислоты и их соли	33
6.3. Производные фенолокислот	34
6.4. Препараты аминокислот алифатического ряда	34

6.5. Препараты ароматических аминокислот и их производные	35
6.6. Лекарственные препараты углеводов: глюкоза, лактоза и сахароза	35
Вопросы для самоконтроля	36
Список литературы	36
Лекция 7. Сульфаниламидные препараты	37
7.1. Синтез и классификация сульфаниламидных препаратов	37
7.2. Общие свойства сульфаниламидов	38
7.3. Особенности фармацевтического анализа сульфаниламидов	39
7.4. Характеристика основных представителей сульфокислот	39
Вопросы для самоконтроля	40
Список литературы	41
Лекция 8. Гетероциклические соединения. Витаминные препараты	42
8.1. Гетероциклические системы в составе лекарственных средств	42
8.2. Гетероциклические соединения, производные фурана	43
8.3. Гетероциклические соединения, производные пиразола	43
8.4. Шестиленные гетероциклы, производные пиридинового ряда	44
Вопросы для самоконтроля	46
Список литературы	47
Лекция 9. Препараты алкалоидов, антибиотиков, гормонов и гликозидов	48
9.1. Алкалоиды: общая характеристика, классификация. Определение подлинности	48
9.2. Алкалоиды, производные хинолина	48
9.3. Алкалоиды, производные изохинолина	49
9.4. Алкалоиды, производные тропана	50
9.5. Алкалоиды, производные пурина	51
9.6. Общая характеристика антибиотиков. ФА основных представителей	52
Вопросы для самоконтроля	54
Список литературы	54
Библиографический список	55
Содержание	56