

## СОДЕРЖАНИЕ

|   |    |
|---|----|
| ВВЕДЕНИЕ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКУЮ ХИМИЮ.....  | 4  |
| Предмет, содержание фармацевтической химии, её связь с другими науками.....                         | 4  |
| История развития фармацевтической химии.....  | 5  |
| Источники получения лекарственных веществ, пути и методы синтеза.....                               | 7  |
| Классификация лекарственных веществ.....  | 8  |
| Общие и специальные термины фармацевтической химии.....   | 9  |
| ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ И ДОКУМЕНТЫ, РЕГЛАМЕНТИРУЮЩИЕ<br>ФАРМАЦЕВТИЧЕСКУЮ ПРОДУКЦИЮ.....                 | 12 |
| Структура фармакопейной статьи на субстанцию.....   | 14 |
| ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДЫ АНАЛИЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ.....  | 16 |
| Фармацевтический и фармакопейный анализ .....   | 16 |
| Реакции открытия катионов и анионов, входящих в состав неорганических<br>лекарственных веществ..... | 17 |
| Реакции открытия органических функций, входящих в состав лекарственных веществ...                   | 25 |
| ЛАБОРАТОРНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ ЗАНЯТИЯ.....   | 36 |
| Занятие № 1.....  | 36 |
| Занятие № 2.....  | 42 |
| Занятие № 3.....  | 48 |
| Занятие № 4.....  | 52 |
| Занятие № 5.....  | 58 |
| Занятие № 6.....  | 65 |
| Занятие № 7.....  | 71 |
| Занятие № 8.....  | 75 |
| Занятие № 9.....  | 79 |
| Занятие № 10.....   | 82 |
| Список рекомендуемой литературы.....  | 83 |

## ВВЕДЕНИЕ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКУЮ ХИМИЮ

### Предмет, содержание фармацевтической химии, её связь с другими науками

*Фармацевтическая химия* — наука, которая исследует способы получения, строение, физические и химические свойства лекарственных веществ; взаимосвязь между структурой лекарственных веществ и их действием на организм; методы контроля качества лекарств и изменения, происходящие при их хранении.

Фармацевтическая химия занимает центральное место среди других фармацевтических дисциплин — фармакогнозии, фармацевтической технологии, фармакологии, токсикологической химии, организации и экономики фармации и является связующим звеном между ними.

*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.

Фармакогнозия — наука, изучающая лекарственным растения, лекарственное сырьё и некоторые продукты растительного и животного происхождения.

Фармацевтическая технология описывает получение лекарственных препаратов и методы их производства, а также перспективы развития новых видов готовых лекарственных форм.

Фармакология — наука, изучающая действие лекарств на организм человека и животных и исследующая взаимосвязь между структурой молекул лекарственных веществ и их действием на организм.

Многообразие применяемых в медицине лекарств требует совместной работы врача и провизора при лечении больного.

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.

### **История развития фармацевтической химии**

Развитие фармацевтической химии тесно связано с историей фармации. В период Возрождения (16-17 вв.) на смену алхимии пришла иатрохимия (от греч. «иатрос» — врач).

*Иатрохимия* — направление в химии и медицине, считавшее главной причиной болезней нарушение химических процессов в организме и признававшее основной задачей химии приготовление лекарств. Её основатель — Теофраст Парацельс (1493-1541). Сущность учения Парацельса основывалась на том, что организм человека представляет совокупность химических веществ и недостаток какого-либо из них может вызвать заболевание, поэтому для исцеления Парацельс применял химические соединения различных металлов (ртути, свинца, меди, железа, сурьмы, мышьяка и др.), а также растительным лекарственным средства. Парацельс провёл исследование действия на организм многих веществ минерального и растительного происхождения. Его по праву считают одним из основоположников фармацевтического анализа. Аптеки в 16-17 вв. были центрами по изучению химических веществ, и за 100 лет развития иатрохимии наука обогатилась большим количеством фактов, чем алхимия за 1000 лет.

В период 17-19 вв. расширились рамки химических исследований за пределы иатрохимии, что привело к созданию первых химических заводов и к формированию химической науки. Шведский учёный-фармацевт К. Шееле впервые выделил кислород, открыт хлор, глицерин, ряд органических кислот и др. вещества. Французский фармацевт Л. Воклен открыт хром и бериллий. Фармацевт Б. Куртуа обнаружил йод в морских водорослях. Многие сделал для развития фармацевтического анализа аптекарь Мор. Он впервые применил бюретки, пипетки, аптечным весы, которым носят его имя.

Возникновение фармации в России связано с развитием народной медицины и знахарства. Идеи алхимиков были чужды России, здесь сразу начало развиваться подлинное ремесло по изготовлению лекарств. Первыми ячейками аптечного дела на Руси были зелейные лавки (13-15 вв.). К этому же периоду относится возникновение фармацевтического анализа, так как возникла необходимость в проверке качества лекарств.

В 1706 г. в Москве открылась первая медицинская школа, в которой одной из специальных дисциплин была фармацевтическая химия.

Подлинное развитие химической и фармацевтической науки в России связано с именем М.В. Ломоносова. По инициативе М.В. Ломоносова в 1748 г. была создана первая научная химическая лаборатория, а в 1755 г. открыт первый русский университет.

Достойным преемником М.В. Ломоносова был ученый-химик В.М. Севергин (1765-1826). Наибольшее значение для фармации имеют две его книги, изданные в 1800 г.: «Способ испытывать чистоту и неподложность химических произведений лекарственных» и «Способ испытывать минеральные воды»). Обе книги являются первыми отечественными руководствами в области исследования и анализа лекарственных веществ. Развитию фармацевтической химии способствовали также работы А. А. Воскресенского, Н. Н. Зинина, Д. И. Менделеева, А. М. Бутлерова.

На рубеже 20 в. в связи с бурным развитием медицины, биологии и химии возникла химиотерапия. Один из создателей химиотерапии — русский врач Д.Л. Романовский. Он сформулировал в 1891 г. и подтвердил экспериментально основы этой науки, указав, что нужно искать «вещество», которое при введении в заболевший организм окажет наименьший вред последнему и вызовет наибольшее деструктивное действие в патогенном агенте.

Начало новой эры в развитии химиотерапии связано с созданием сульфаниламидных препаратов. Амид сульфаниловой кислоты (сульфаниламид или белый стрептоцид) был впервые синтезирован в 1908 г. Гельмо, но только спустя 27 лет, в 1935 г., венгерский учёный Домагк обнаружил его уникальные лечебные свойства.

Домагк исследовал на мышах действие пронтозила, представляющего собой 4-сульфамидо-2,4-диаминоазобензол (краситель, полученный из амида сульфаниловой кислоты). Было установлено, что «действующим началом» красного стрептоцида является образующийся при метаболизме сульфаниламид или белый стрептоцид (белый кристаллический порошок без запаха).

Красный стрептоцид вышел из употребления, а на основе молекулы сульфаниламида было синтезировано большое количество производных. В 1935 г. русские ученые О.Ю. Магидсон, М.В. Рубцов и И.Я. Постовский синтезировали более 80 соединений сульфаниламидного ряда, провели их изучение и установили связь между химической

Современная химиотерапия располагает огромным арсеналом лекарственных средств, среди которых важнейшее место занимают антибиотики. Впервые открытый в 1928 г. англичанином А. Флемингом антибиотик пенициллин явился родоначальником новых

химиотерапевтических средств. Создание антибиотиков совершило революцию в области лекарственной терапии многих заболеваний.

В основе действия антибиотиков лежит антибиоз, то есть явление антагонизма микроорганизмов, открытое Л. Пастером в 80-х годах XIX в. Открытый А. Флемингом пенициллин был выделен в чистом виде из культуральной жидкости Х.Флори и Дж.Чейн в 1940 г. С этого времени началось бурное развитие исследований в области антибиотиков: в 1942 г. получен грамицидин, в 1944 г. — стрептомицин, в 1951-1954 гг. — канамицины, неомицины и др.

В XX в. появились антимикробные сыворотки, профилактические вакцины и антителы; противоопухолевые, сердечно-сосудистые и другие препараты.

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

#### **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 (противоопухолевые, сердечно-сосудистые, сульфаниламидные и другие препараты). С развитием *генной инженерии* научились синтезировать: продуцент инсулина, соматотропин и интерферон.

### **Классификация лекарственных веществ**

Существует два типа классификации лекарственных веществ: по химическому строению (химическая) и по действию на организм (анатоμο-терапевтическая).

Анатоμο-терапевтическая классификация лекарственных препаратов (АТК) принята Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ). В основе классификации лежит распределение медикаментов по их действию на организм на 14 анатомических систем, обозначенных начальными буквами этих анатоμο-функциональных образований: А, В, С, D, G, H, J, I, M, N, P, R, S, V. Примеры:

А. Alimentary tract and metabolism (желудочно-кишечный тракт и его метаболизм);

В. Blood and blood forming organs ( Кровь и кроветворные органы );

С. Cardiovascular system Сердечно-сосудистая система) и так далее. Система АТС создает условия для обработки данных на ЭВМ.

Такая классификация удобна для медицинских дисциплин. Недостаток классификации заключается в том, что в одну группу объединяют различные по химическому строению вещества.

Химическая классификация. Предусматривает объединение лекарственных веществ в группы по общности химической структуры их молекул и химических свойств независимо от фармакологического действия. Химическая классификация удобна тем, что дает возможность выявить зависимость между строением и действием лекарственных средств, а также позволяет унифицировать методы их анализа.

В фармацевтической химии лекарственные препараты рассматриваются в соответствии с химической классификацией и делятся на две большие группы: неорганические и органические.

Неорганические препараты классифицируют в соответствии с положением элементов в Периодической системе Д.И. Менделеева и по основным классам: оксиды, кислоты, гидроксиды, соли, комплексные соединения .

Органические лекарственные вещества классифицируют аналогично тому, как это принято в органической химии. При этом используют два классификационных признака: структуру углеродной цепи или цикла и природу функциональной группы.

По первому признаку органические лекарственные вещества подразделяют на алифатические (ациклические) и циклические, последние в свою очередь — на карбоциклические и гетероциклические соединения.

Карбоциклические соединения объединяют два ряда веществ — алициклические и ароматические.

Гетероциклические соединения классифицируют по числу атомов, образующих цикл, природе гетероатомов и их количеству, а также по числу гетероциклов.

### **Общие и специальные термины фармацевтической химии**

В фармацевтической химии используются общие (применяемые и в других химических дисциплинах) и специальные (фармацевтические) термины. Рассмотрим некоторые, наиболее важные для фармацевтической химии, 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 отвечают 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.

Разработкой и унификацией химических терминов занимается Международный союз чистой и прикладной химии (ИЮПАК). Важно применение химической номенклатуры ИЮПАК для неорганических и органических веществ, используемых в качестве лекарственных препаратов. Однако допускаются отклонения от правил ИЮПАК в названиях неорганических лекарственных веществ. Для препаратов, представляющих собой соли, вначале дается название катиона в родительном падеже, а затем аниона — в именительном. По правилам ИЮПАК названия катиона и аниона должны быть в именительном падеже. Допускаются отклонения от номенклатуры ИЮПАК и для органических лекарственных веществ. Часто название органического лекарственного вещества согласно ИЮПАК бывает длинным и сложным, поэтому создатели лекарственных веществ дают им более короткие названия, в которых отражается суть либо химического строения, либо фармакологического действия или и то и другое. Органическим лекарственным веществам часто дают торговые фирменные названия.

## **ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ И ДОКУМЕНТЫ, РЕГЛАМЕНТИРУЮЩИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКУЮ ПРОДУКЦИЮ**

### **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.

### **Документы, регламентирующие фармацевтическую продукцию**

#### ***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.

***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:

Конец ознакомительного фрагмента.

Приобрести книгу можно

в интернет-магазине

«Электронный универс»

[e-Univers.ru](http://e-Univers.ru)