



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УЧЕБНИК

Под редакцией Г. В. Раменской



Лаборатория
ЗНАНИЙ



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Под редакцией
Г. В. Раменской

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Учебник

Рекомендовано
Координационным советом по области образования
«Здравоохранение и медицинские науки» в качестве
учебника для использования в образовательных
учреждениях, реализующих основные профессиональные
образовательные программы высшего образования
по направлению подготовки специалитета
по специальности 33.05.01 «Фармация»



Москва
Лаборатория знаний

УДК 615.1/4(075.8)
ББК 52.8я73
Ф24

Фармацевтическая химия : учебник / под ред. Г. В. Раменской. — М. : Лаборатория знаний, 2021. — 637 с. : ил.
ISBN 978-5-00101-343-3

Предлагаемый учебник «Фармацевтическая химия» относится к новому поколению учебной литературы. Содержание книги отражает самые последние изменения, связанные с появлением новых лекарственных средств и внедрением в практику современных методов фармацевтического анализа и контроля качества лекарственных препаратов.

В книге подробно и всесторонне представлены классификация лекарственных средств, взаимосвязь между их структурой, химическими свойствами и фармакологическим действием. Рассмотрены основы молекулярного докинга и стратегии разработки лекарственных средств, в том числе вопросы компьютерного конструирования, стабильности, фармацевтической несовместимости. Представлены новые разделы: биологических препаратов (инсулин, вакцины, сыворотки, моноклональные антитела и др.) и медицинской химии, посвященный опиоидным анальгетикам.

Издание подготовлено сотрудниками кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А. П. Арзамасцева Института фармации им. А. П. Нелюбина Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) с учетом всех положений действующего ФГОС ВПО — специалитет по специальности 33.05.01 «Фармация».

УДК 615.1/4(075.8)
ББК 52.8я73

Учебное издание

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Учебник

Ведущий редактор канд. биол. наук *Н. Г. Иванова*
Художественный редактор *В. А. Прокудин*
Технический редактор *Т. Ю. Федорова*. Корректор *И. Н. Панкова*
Компьютерная верстка: *О. Г. Лапко*

Подписано в печать 12.10.20. Формат 70×100/16.

Усл. печ. л. 52,00. Заказ

Издательство «Лаборатория знаний»
125167, Москва, проезд Аэропорта, д. 3
Телефон: (499) 157-5272
e-mail: info@pilotLZ.ru, <http://www.pilotLZ.ru>

ISBN 978-5-00101-343-3

© ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И. М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет), 2018
© Лаборатория знаний, 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	3
Авторский коллектив	4
Глава 1. Общие методы и приемы анализа качества лекарственных средств	5
Молекулярный докинг и стратегии разработки лекарственных средств . . .	5
Стратегия компьютерного конструирования лекарств (computer-aided drug design, CADD)	6
Проектирование молекул лекарственных средств, основанное на структуре мишени (SBDD)	9
Молекулярный докинг	9
<i>Оценка энергии связывания</i>	10
<i>Ковалентные связи</i>	10
<i>Молекулярная динамика (MD)</i>	10
<i>Ингибиторы взаимодействия белка с белком и молекулярный докинг</i>	11
<i>Предсказание аффинности лигандов</i>	11
<i>Предсказание фармакокинетических свойств</i>	12
Конструирование лекарств на основе структур лигандов (технология LBDD)	12
Виртуальный скрининг	13
<i>Структурный виртуальный скрининг</i>	13
<i>Лигандный виртуальный скрининг</i>	13
Молекулярный докинг и исследования по созданию новых лекарств .	13
<i>Открытие ингибиторов Mycobacterium tuberculosis с использованием SBVS и фармакофорного моделирования</i>	13
<i>Открытие ингибиторов протеаз</i>	14
<i>Идентификация новых серий ингибиторов STAT3 путем виртуального скрининга</i>	14
<i>Открытие ингибиторов Pim-1-киназы</i>	14
<i>Идентификация ингибиторов альдоредуктазы с помощью MD и SBVS</i>	14
<i>Создание селективных ингибиторов ЦОГ-2</i>	15

Выводы	15
Фармацевтическая несовместимость	15
Физическая или физико-химическая несовместимость	17
<i>Увлажнение порошков</i>	17
<i>Образование эвтектических смесей</i>	18
<i>Нерастворимость в данной дисперсионной среде</i>	19
<i>Снижение растворимости под влиянием избытка одноименных ионов сильных электролитов</i>	19
<i>Уменьшение растворимости при изменении условий растворения (смена растворителя)</i>	20
Химическая несовместимость	20
Взаимодействие лекарственных средств с наполнителями	20
<i>Разрушение, вызванное прямым взаимодействием лекарств с наполнителями</i>	21
<i>Разрушение, вызванное примесями в наполнителях</i>	22
<i>Разрушение, вызванное продуктами разрушения наполнителей</i>	22
<i>Разрушение при взаимодействии с упаковочным материалом</i>	22
Стабильность лекарственных средств. Химические основы	23
Основные термины и понятия	23
Термодинамика и кинетика химических реакций	26
Порядок реакции. Период полупревращения. Предсказание срока годности для лекарственных препаратов	29
Стабильность лекарственных средств в твердом состоянии	30
Гидролитическая деградация	32
<i>Сложные эфиры</i>	35
<i>Лактоны</i>	36
<i>Лекарственные средства, содержащие амидную группу</i>	37
<i>β-Лактамные антибиотики</i>	39
<i>Карбаматы</i>	40
<i>Фосфаты и фосфамиды</i>	42
<i>Сульфонамиды</i>	43
<i>Имиды и производные сульфонилмочевины</i>	44
<i>Имины (основания Шиффа)</i>	46
<i>Ацетали и полуацетали</i>	47
<i>Эфиры и эпоксиды</i>	49
Этерификация, переэтерификация и образование амидной связи	50
Окислительная деградация	51
<i>Окисление углерода с аллильными и бензильными заместителями</i>	52
<i>Окисление двойной связи</i>	53
<i>Третичные амины</i>	54
<i>Спирты. Альдегиды. Кетоны</i>	56
<i>Ароматические соединения</i>	57
Стандартные образцы	58
Физические и физико-химические методы исследования лекарственных средств	63

Определение температуры плавления и температурных пределов пегонки	63
Рефрактометрия	65
<i>Анализ жидких лекарственных форм, содержащих одно растворенное вещество</i>	66
<i>Анализ многокомпонентных лекарственных препаратов</i>	67
Поляриметрия	68
Потенциометрия	69
Спектральные методы анализа	71
<i>Спектрометрия в инфракрасной области</i>	72
<i>Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях спектра</i>	75
<i>Спектроскопия ядерного магнитного резонанса</i>	80
<i>Атомно-эмиссионная и атомно-абсорбционная спектрометрия</i>	83
<i>Масс-спектрометрия</i>	95
Хроматография	97
<i>Основные хроматографические параметры</i>	97
Определение подлинности химическими методами	102
Анализ чистоты лекарственных средств	111
Титриметрические методы анализа	119
<i>Кислотно-основное титрование</i>	120
<i>Окислительно-восстановительные методы</i>	122
<i>Осадительное титрование</i>	124
<i>Комплексометрическое титрование</i>	125
<i>Единство методов титриметрического анализа</i>	127
<i>Расчеты при титровании</i>	127

АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НЕОРГАНИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ

Глава 2. Водорода пероксид. Галогеносодержащие соединения. Натрия нитрит. Натрия тиосульфат	133
Водорода пероксид	133
Производные галогенов	134
Йод и его лекарственные препараты	135
Хлороводородная кислота и хлороводородная кислота разведенная	138
Соли галогеноводородных кислот	139
Анализ индивидуальных лекарственных средств	143
<i>Натрия и калия хлориды</i>	143
<i>Натрия и калия бромиды</i>	145
<i>Натрия и калия йодиды</i>	146
<i>Натрия фторид</i>	147
<i>Натрия нитрит</i>	148
<i>Натрия тиосульфат</i>	149

Глава 3. Препараты кальция, магния, бария, бора, алюминия, углерода, кремния, германия	151
Подгруппа бериллия	151
Анализ индивидуальных лекарственных средств	154
<i>Магния гидроксид</i>	154
<i>Магния карбонат гидрат</i>	154
<i>Магния сульфат</i>	155
<i>Магния хлорид</i>	155
<i>Кальция карбонат</i>	156
<i>Кальция хлорид гексагидрат</i>	157
<i>Бария сульфат</i>	157
Подгруппа бора	159
Препараты бора.	159
<i>Борная кислота</i>	159
<i>Натрия тетраборат, или бура</i>	161
Препараты алюминия	164
Подгруппа углерода.	165
Препараты элементарного углерода.	166
<i>Уголь активированный (Carbo activatus). Уголь из растительного сырья</i>	166
<i>Графен</i>	167
<i>Фуллерен C₆₀</i>	167
Соли угольной кислоты	168
<i>Лития карбонат</i>	168
<i>Натрия гидрокарбонат</i>	170
Препараты кремния	171
<i>Кремния диоксид коллоидный</i>	171
<i>Симетикон</i>	172
<i>Полиметилсилоксана полигидрат (Энтеросгель)</i>	173
Препараты германия	173
Глава 4. Соли и комплексные соединения висмута, цинка, меди, серебра, железа, платины и гадолиния	175
Общие химические реакции, используемые в анализе	181
<i>Висмута субнитрат</i>	182
<i>Висмута трикалия дицитрат (Де-Нол)</i>	184
<i>Цинка сульфат и цинка оксид</i>	185
<i>Меди сульфат</i>	187
<i>Серебра нитрат</i>	188
<i>Коллоидные соединения серебра</i>	190
<i>Соединения железа(II)</i>	190
<i>Соединения железа(III)</i>	191
<i>Комплексные соединения железа, платины и гадолиния</i>	191

АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ОРГАНИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ

Глава 5. Алифатические алканы, их галогено- и кислородосодержащие соединения	195
Галогенопроизводные углеводов	196
Предварительные испытания для доказательства наличия галогена в органических соединениях	197
Переведение ковалентно связанных галогенов в ионное состояние, минерализация и идентификация галогенид-ионов	197
<i>Минерализация фторсодержащих соединений и доказательство наличия фторид-иона</i>	197
<i>Минерализация хлор- и бромсодержащих органических соединений и доказательство хлорид- и бромид-ионов</i>	199
<i>Минерализация йодсодержащих органических соединений и доказательство йодид-ионов</i>	199
<i>Идентификация фторотана</i>	199
Спирты	200
Получение	201
Химические свойства и реакции подлинности	201
<i>Кислотные свойства</i>	202
<i>Основные свойства</i>	202
<i>Нуклеофильное замещение</i>	202
<i>Образование этилацетата</i>	202
<i>Реакции окисления</i>	203
Простые эфиры	205
Химические свойства	206
Сложные эфиры (алифатические)	208
Альдегиды	209
Химические свойства и реакции подлинности	210
<i>Реакции окисления</i>	210
<i>Нуклеофильное присоединение</i>	211
<i>Полимеризация</i>	212
<i>Конденсация с фенолами</i>	213
Анализ индивидуальных лекарственных средств	214
<i>Раствор формальдегида</i>	214
<i>Хлоралгидрат</i>	215
<i>Метенамин. Гексаметилентетрамин</i>	216
Углеводы	218
Физико-химические, химические свойства и методы анализа	221
<i>Реакции на спиртовые гидроксилы</i>	221
<i>Реакции на альдегидную группу (полуацетальный гидроксил)</i>	221
Анализ индивидуальных лекарственных средств	222
<i>Декстроза (глюкоза)</i>	222
<i>Сахароза</i>	224
<i>Сахар молочный, или лактоза</i>	224

Глава 6. Соли алифатических карбоновых кислот и оксикислот, аскорбиновая кислота, алифатические аминокислоты и их производные.	225
Соли алифатических карбоновых кислот	225
Определение подлинности.	225
Методы количественного определения	227
Аскорбиновая кислота	228
Методы количественного определения	230
Определение аскорбиновой кислоты в инъекционных растворах.	231
Аминокислоты и их производные.	231
Анализ индивидуальных лекарственных средств	235
<i>Глутаминовая кислота</i>	235
<i>Аминалон</i>	235
<i>Метионин</i>	236
<i>Цистеин</i>	236
<i>Пеницилламин</i>	236
Методы количественного определения	236
<i>Цистеин</i>	238
<i>Метионин</i>	238
<i>Пеницилламин</i>	238
<i>Тетацин-кальция раствор для инъекций 10%</i>	238
<i>Пирацетам</i>	239
Глава 7. Производные β-лактамидов и аминогликозидов.	241
β -Лактамиды	242
Пенициллины	242
<i>Строение, физические и физико-химические свойства.</i>	243
<i>Ингибиторозащищенные пенициллины</i>	252
<i>Зависимость между строением и биологическим действием пенициллинов</i>	253
<i>Химические свойства и реакции подлинности</i>	255
<i>Методы количественного определения</i>	265
Цефалоспорины	270
<i>Строение, физические и физико-химические свойства, применение</i>	270
<i>Химические свойства</i>	273
Карбапенемы	284
Монобактамы	286
Аминогликозиды	286
<i>Строение, физические и физико-химические свойства.</i>	287
<i>Химические свойства</i>	293
<i>Стрептомицина сульфат</i>	294
<i>Канамицина моносульфат</i>	297
<i>Гентамицина сульфат</i>	298
<i>Амикацина сульфат</i>	298

Глава 8. Производные терпенов и циклопентанпергидрофенантрена	301
Производные терпенов.	301
Физические и физико-химические свойства	302
Производные моноциклических терпенов	306
Химические свойства и контроль качества	306
<i>Левоментол</i>	306
<i>Левоментола раствор в ментил изовалерате (валидол)</i>	309
<i>Терпингидрат</i>	309
Производные бициклических терпенов.	311
Химические свойства и контроль качества	311
<i>Камфора</i>	311
<i>Бромкамфора</i>	315
<i>Раствор сульфокамфокаина 10% для инъекций</i>	317
Производные моноциклических дитерпенов	320
Производные циклопентанпергидрофенантрена	322
Классификация	322
Гестагенные (лутоидные) гормоны и их полусинтетические аналоги.	328
<i>Физические свойства</i>	328
<i>Химические свойства и методы анализа</i>	328
Кортикостероиды и их полусинтетические аналоги	331
Фторпроизводные преднизолона	332
<i>Физические свойства</i>	332
<i>Химические свойства и методы анализа</i>	332
Андрогенные гормоны и полусинтетические анаболические ЛС	336
<i>Физические свойства</i>	336
<i>Химические свойства и методы анализа</i>	336
Эстрогенные гормоны	338
<i>Физические свойства</i>	338
<i>Химические свойства и методы анализа</i>	339
Сердечные гликозиды.	340
<i>Строение</i>	341
<i>Физические свойства</i>	345
<i>Несовместимость гликозидов сердечного действия</i>	348
<i>Методы количественного определения кардиоактивных стероидов</i>	349
Циклогексанолэтиленгидриндановые соединения (витамины группы D)	350
<i>Физические свойства</i>	352
<i>Методы анализа качества</i>	353
Глава 9. Производные фенолов, хинонов, ароматических кислот, фенолокислот, ароматических аминокислот	354
Группа фенолов	354
<i>Способы получения</i>	354
<i>Химические свойства и анализ качества</i>	357

Производные <i>n</i> -аминофенола	366
<i>Химические свойства и анализ качества</i>	367
Производные хинона	369
Тетрациклины	373
Ароматические кислоты и аминокислоты	380
<i>Способы получения</i>	380
Ароматические кислоты и их производные	388
Амиды салициловой кислоты	393
Эфиры салициловой кислоты	394
Ароматические аминокислоты	395
Глава 10. Производные арилалкиламинов	402
Классификация	403
Общие химические свойства	404
Анализ индивидуальных лекарственных средств	414
Производные фенилалкиламинов и оксифенилалкиламинов	414
<i>Эфедрина гидрохлорид</i>	414
<i>Адреналина гидротартрат и норадреналина гидротартрат</i>	417
<i>Изопреналин (изадрин)</i>	419
Производные оксифенилалкилатических аминокислот	419
<i>Леводопа и метилдопа</i>	419
Производные арилоксипропаноламинов	420
<i>Анаприлин</i>	420
Производные нитрофенилалкиламинов	421
<i>Хлорамфеникол (левомицетин)</i>	421
Йодированные производные арилалкилатических аминокислот	423
<i>Тиреоидин</i>	423
Глава 11. Производные бензолсульфониламидов	425
Бензолсульфониламиды антибактериального действия (химиотерапевтические средства)	430
Бензолсульфониламиды антидиабетического и диуретического действия	432
<i>Общие физико-химические и химические свойства</i>	433
<i>Химические свойства, обусловленные частными особенностями производных сульфаниламида</i>	438
Глава 12. Производные фурана, бензопирана, пиррола, пирозола, имидазола, индола	441
Производные 5-нитрофурана	441
Производные бензопирана	445
Производные кумарина	445
Хромановые соединения	449
Фенилхромановые соединения	451
Производные пиррола	453

Витамины группы В ₁₂	453
<i>Физические и физико-химические свойства</i>	455
<i>Методы анализа</i>	455
<i>Стабильность и хранение</i>	456
Производные пиразола	456
<i>Химические свойства и методы анализа</i>	458
<i>Антипирин</i>	458
<i>Метамизол натрия. Анальгин</i>	460
<i>Пропифеназон</i>	461
<i>Фенилбутазон. Бутадион</i>	462
Производные имидазола	464
Производные индола	467
Анализ качества индивидуальных лекарственных средств	469
<i>Индометацин</i>	469
<i>Резерпин</i>	470
Глава 13. Производные пиридина и тропана.	473
Производные пиридина	473
Общие реакции на незамещенный цикл пиридина	476
Анализ качества индивидуальных лекарственных средств	478
<i>Изониазид</i>	478
<i>Фтивазид</i>	481
<i>Никотиновая кислота</i>	482
<i>Никотинамид</i>	482
<i>Никетамид</i>	483
<i>Пикамилон</i>	483
<i>Пиридоксина гидрохлорид</i>	484
<i>Нифедипин</i>	484
Производные тропана	485
Производные тропина	485
Производные эргонина	487
<i>Химические свойства и анализ качества</i>	487
Анализ качества индивидуальных лекарственных средств	488
<i>Атропин</i>	488
<i>Трентол</i>	489
<i>Кокаина гидрохлорид</i>	489
Глава 14. Производные хинолина и изохинолина	491
Производные хинолина	491
Производные цинхонана	491
<i>Общие химические свойства и анализ качества.</i>	493
<i>Количественное определение.</i>	494
Производные 8-оксихинолина	495
<i>Общие химические свойства и реакции подлинности</i>	496
<i>Частные химические свойства и реакции подлинности</i>	496
<i>Методики количественного определения</i>	497

Производные 4-аминохинолина	497
Производные 4-хинолона	498
Производные изохинолина	501
Производные бензилизохинолина	501
<i>Папаверина гидрохлорид</i>	501
<i>Дротаверина гидрохлорид</i>	503
Производные фенантренизохинолина	504
<i>Морфин</i>	504
<i>Кодеин</i>	508
<i>Синтетические аналоги морфина по фармакологическому действию</i>	509
Глава 15. Производные пиримидина	510
Классификация	510
Производные пиримидин-2,4,6-триона	510
Производные лактамной формы барбитуровой кислоты	511
Производные лактимной формы барбитуровой кислоты	513
<i>Общие физико-химические свойства</i>	514
<i>Общая схема синтеза</i>	514
<i>Химические свойства и характерные типы реакций</i>	515
<i>Частные реакции</i>	518
<i>Контроль чистоты</i>	519
<i>Методы количественного определения</i>	520
Производные пиримидин-4,6-диона	521
<i>Химические свойства и реакции подлинности</i>	522
<i>Количественное определение</i>	522
Производные пиримидин-2,4-диона (урацила)	522
<i>Химические свойства и характерные типы реакций</i>	522
<i>Частные реакции</i>	525
<i>Методы количественного определения</i>	525
Глава 16. Производные пурина	527
Классификация	527
<i>Физико-химические свойства и анализ качества</i>	531
<i>Частные реакции</i>	536
<i>Методы количественного определения</i>	537
Глава 17. Производные пиримидино-тиазола, птеридина, изоаллоксазина, фенотиазина, бензодиазепина	539
Производные пиримидино-тиазола	539
<i>Физико-химические свойства и анализ качества</i>	540
<i>Методы количественного определения</i>	543
Производные птеридина (пиразино-пиримидина)	545
<i>Физико-химические свойства и анализ качества</i>	547
<i>Методы количественного определения</i>	547

Антивитамины фолиевой кислоты	548
<i>Физико-химические свойства и анализ качества</i>	549
<i>Количественное определение</i>	549
Производные изоаллоксазина	550
<i>Физико-химические свойства и анализ качества</i>	550
<i>Количественное определение</i>	553
Производные фенотиазина	553
<i>Физико-химические свойства и анализ качества</i>	554
<i>Частные реакции</i>	557
<i>Методы количественного определения</i>	557
Производные 1,4-бензодиазепина	558
<i>Физико-химические свойства и анализ качества</i>	560
<i>Методы количественного определения</i>	562
Глава 18. Опиоидные анальгетики	564
<i>Механизм действия</i>	565
<i>Фармакологическое действие опиоидных агонистов</i>	565
Опиоидные пептиды	566
<i>Энкефалины</i>	568
<i>β-Эндорфин</i>	568
<i>Динорфины</i>	569
Опиоидные рецепторы	569
<i>Взаимодействие препарата с рецепторами</i>	570
<i>Другие рецепторы</i>	571
Механизм действия опиоидов	571
Правило морфина (фармакофор)	573
Влияние структуры на активность препарата	575
Классификация опиоидов	578
Опиаты	578
Естественные опиаты	578
<i>Морфин</i>	578
<i>Кодеин</i>	579
<i>Тебаин</i>	579
Полусинтетические производные морфина	580
Производные тебаина	583
Теории связывания с мю-рецепторами	584
<i>Бимодальное связывание рецепторов</i>	585
<i>Модели связывания для сильного агониста</i>	585
<i>Модели связывания для морфина</i>	586
<i>Модели связывания для агонистов/антагонистов смешанного действия</i>	586
<i>Влияние группы —ОН при C14</i>	587
<i>Связывание опиоида орипавинового типа с мю-рецептором</i>	587
Синтетические опиоиды	588
Морфинаны	588
<i>Декстрометорфан</i>	589
<i>Буторфанол</i>	590

Бензоморфаны	590
<i>Пентазоцин</i>	591
<i>Дезоцин</i>	591
Фенилпиперидины	592
<i>Соотношение «структура—активность» фенилпиперидинов</i>	592
<i>Бемидоны</i>	593
<i>Продины</i>	594
<i>Десметилпродин и болезнь Паркинсона</i>	595
<i>4-Анилидопипериды</i>	596
Дифенилпропиламины	597
Атипичные опиоиды.	599
<i>Трамадол</i>	599
<i>Танентадол</i>	600
Глава 19. Биологические лекарственные препараты	601
Общая характеристика группы	601
Регуляторные особенности	602
Различия между биоаналогами и воспроизведенными лекарственными средствами	603
Классификация биопрепаратов	603
Особенности контроля качества	605
Подлинность и количественное определение.	605
Безопасность	606
Аналитические подходы к контролю препаратов пептидной и белковой природы.	606
Определение общего белка	607
Инсулин	610
<i>Модификации инсулина</i>	611
Эритропоэтин	615
<i>Модификации эритропротеина</i>	616
Интерферон.	619
Фактор свертывания крови VIII (октоког альфа).	621
Вакцина гриппозная инактивированная	623

ПРЕДИСЛОВИЕ

В связи с развитием химии лекарственных средств, молекулярной биологии и фармацевтической науки в целом ассортимент лекарственных средств постоянно обновляется и пополняется, что требует использования современного арсенала химических, биологических, физических и физико-химических методов для обеспечения их качества, эффективности и безопасности применения.

С этой целью в России издается и обновляется Государственная фармакопея — основной свод стандартов по контролю качества и стандартизации лекарственных средств.

Все вышеизложенное определило необходимость издания нового учебника по фармацевтической химии.

Данное издание включает в себя как традиционные методы контроля качества препаратов, так и новые современные методы исследования, включенные в XIV издание Государственной фармакопеи и зарубежные фармакопеи. Дополнен раздел «Общие методы и приемы анализа лекарственных средств», обновлены и дополнены главы, касающиеся контроля качества различных групп лекарственных средств. При этом сохранен классический подход к изложению материала, основанный на взаимосвязи строения, получения, свойств и лекарственной формы с показателями, нормами качества и методами анализа.

Цель данного учебника — не охватить весь арсенал зарегистрированных на данный момент лекарственных средств (для этого существует фармакопея и нормативная документация), а сформировать у обучающихся компетенции по контролю качества лекарственных средств на примере соединений различной природы и структуры.

В учебнике впервые представлены разделы «Молекулярный докинг и стратегии разработки лекарственных средств», «Фармацевтическая несовместимость», «Стабильность лекарственных средств. Химические основы», «Стандартные образцы».

Учебник предназначен для студентов, обучающихся по специальности 33.05.01 Фармация, и может быть полезен для ординаторов, аспирантов, провизоров и студентов смежных специальностей.

АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ

Балыклова Ксения Сергеевна	— канд. фарм. наук, доцент
Власов Александр Михайлович	— канд. фарм. наук
Гегечкори Владимир Ираклиевич	— канд. фарм. наук
Горпинченко Наталия Васильевна	— канд. фарм. наук
Карташов Владислав Сергеевич	— доктор фарм. наук, профессор
Касумова Калерия Викторовна	
Кокорекин Владимир Александрович	— канд. фарм. наук
Кузина Вера Николаевна	— канд. фарм. наук, доцент
Медведев Юрий Владимирович	— канд. фарм. наук
Передеряев Олег Игоревич	— канд. фарм. наук
Печенников Валерий Михайлович	— канд. фарм. наук, доцент
Прокофьева Вера Ивановна	— доктор фарм. наук, профессор
Раменская Галина Владиславовна	— доктор фарм. наук, профессор
Родионова Галина Михайловна	— канд. фарм. наук, доцент
Рыженкова Александра Петровна	— канд. фарм. наук, доцент
Садчикова Наталья Петровна	— доктор фарм. наук, профессор
Смирнов Валерий Валерьевич	— канд. фарм. наук, доцент
Чернова Светлана Викторовна	— канд. фарм. наук, доцент
Чугаев Дмитрий Владиславович	— канд. фарм. наук
Чумакова Зинаида Васильевна	— канд. фарм. наук
Щепочкина Ольга Юрьевна	— канд. фарм. наук, доцент

Общие методы и приемы анализа качества лекарственных средств

Все химические вещества, применяемые как лекарственные средства, должны отвечать требованиям Государственной фармакопеи (ГФ) по внешнему виду (раздел «Описание»), растворимости (раздел «Растворимость»), химическому составу (раздел «Испытания на подлинность»), чистоте (раздел «Испытания на чистоту»), а также по таким показателям качества, как величина рН, удельный показатель поглощения, удельное вращение, температура плавления и др. Количественное содержание действующего вещества или нескольких веществ должно находиться в пределах, указанных в разделе «Количественное определение».

Молекулярный докинг и стратегии разработки лекарственных средств

Общий путь создания нового лекарства включает семь основных этапов:

- 1) выбор болезни, для лечения которой создается лекарство;
- 2) выбор молекулярной мишени для действия лекарства;
- 3) нахождение базовой структуры нового лекарства;
- 4) оптимизация базовой структуры;
- 5) доклинические испытания;
- 6) производство препарата;
- 7) клинические испытания.

При экспериментальном тестировании подавляющее большинство соединений отбрасывается как неперспективные прототипы лекарства из-за низкой целевой активности или полного ее отсутствия, высокой токсичности, канцерогенности, сложности синтеза и т. д. И только одно из 100 тыс. исследованных соединений может стать препаратом с выходом на фармацевтический рынок. Общие затраты на создание нового препарата могут достигать 12–15 лет и более миллиарда долларов. Сокращение времени и финансовых расходов на последних этапах (доклинические и клинические испытания, производство препарата) фактически невозможно по причине строгих государственных стандартов и законов. В связи с этим усилия разработчиков лекарств, направленные на повышение эффективности процесса создания новых препаратов, должны быть сосредоточены на более ранних стадиях.

Современные компьютерные технологии, биоинформатика и новые экспериментальные методы в области медицинской химии обеспечили ускорение и оптимизацию процесса нахождения новых биологически активных соединений. Кроме того, благодаря расшифровке геномов различных организмов, включая человека, появилась возможность использовать методы биоинформатики для предсказания ряда новых потенциальных мишеней для действия лекарств.

Современная фармацевтическая промышленность широко использует методы молекулярного моделирования для исследования взаимосвязи структуры и активности, а также в фармакодинамических и фармакокинетических исследованиях. Прогресс в молекулярной и структурной биологии связан с развитием таких методов, как рентгеноструктурный анализ и ядерный магнитный резонанс. С помощью этих методов были созданы более 100 тыс. трехмерных белковых структур. Наиболее часто используемыми методами структурного дизайна лекарств (structure-based drug design, SBDD) являются молекулярный докинг, структурный виртуальный скрининг (structure-based virtual screening, SBVS) и молекулярная динамика (MD). Существует также группа методов создания новых лекарств, основанная на поиске соответствующих лигандов (ligand-based drug design, LBDD). К ним относятся лигандный виртуальный скрининг, поиск схожих групп в молекулах, создание фармакофорных групп. Методы SBDD и LBDD используются и в науке, и в промышленности.

Однако эти подходы не могут полностью заменить реальные эксперименты. Цель компьютерных методов — генерация высоковероятных гипотез о новых мишенях для действия лекарств и лигандах, взаимодействующих с мишенью (основа для будущих лекарств), которые должны быть проверены позже в прямых экспериментах.

Стратегия компьютерного конструирования лекарств (computer-aided drug design, CADD)

Выбор метода реализации CADD зависит от типа начальных доступных данных. Но, только зная структуру мишени или набор известных лигандов к ней, можно следовать стратегии CADD. В противном случае для конструирования используют только экспериментальные методы, например высокоэффективный скрининг и комбинаторную химию.

Магистральный путь конструирования биологически активных соединений состоит из нескольких этапов (рис. 1.1):

- 1) анализ структуры мишени и выбор места связывания лиганда;
- 2) предсказание структур базовых биологически активных соединений и их экспериментальное тестирование;
- 3) оптимизация базовой структуры с последующим тестированием на требуемую активность;
- 4) доклинические и клинические испытания выбранного биологически активного вещества.

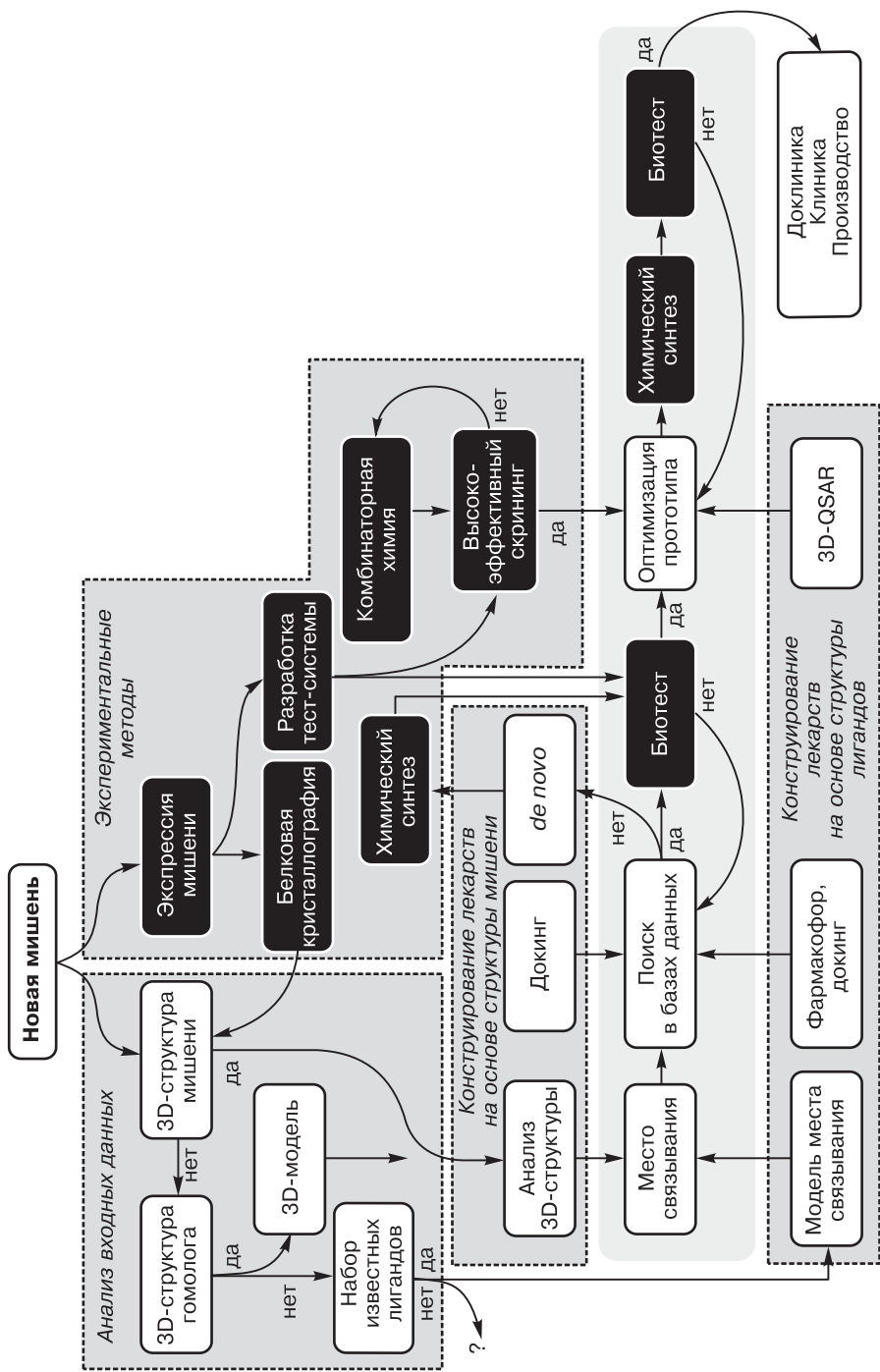


Рис. 1.1. Общая схема стратегии компьютерного конструирования лекарств (Иванов А. С. и др., 2006)

Методы компьютерного моделирования лекарств направлены на ускорение и оптимизацию поиска новых биологически активных соединений. Цель CADD — генерация гипотез о возможных новых лигандах и их взаимодействии с мишенью. Однако эти подходы ни в коей мере не могут заменить экспериментального тестирования. Каждый этап CADD должен заканчиваться экспериментальным тестированием отобранных соединений. Если предсказанные базовые соединения не проявляют искомую активность, проводится повторный этап компьютерного моделирования, при этом принимаются во внимание полученные отрицательные результаты (например, для поиска используется другая база низкомолекулярных веществ, перестраивается фармакофорная или QSAR-модели, выполняется дополнительный анализ структуры активного центра соединения с оценкой возможных конформационных изменений его структуры при связывании лигандов, учитывается участие в связывании молекул воды и т. д.). Если базовое соединение найдено, проводится по циклам оптимизация его структуры для повышения биологической активности.

На этапе оптимизации синтезируются близкие по структуре соединения с последующим тестированием на биологическую (фармакологическую) активность. Когда требуемая активность оптимизированной структуры базового соединения достигнута, найденное соединение передается на доклинические испытания (активность *in vivo*, токсичность, канцерогенность и т. д.). По результатам этих тестов возможен повторный цикл компьютерного моделирования для оптимизации структуры с целью улучшения фармакокинетических свойств (адсорбционных, в процессах метаболизма, экскреции и т. п. — оптимизация *adme*-свойств). Считается, что CADD может уменьшить количество соединений, которые необходимо синтезировать и проверить на биологическую активность при разработке лекарственного препарата, примерно в 100 раз. Это позволяет резко сократить время и финансовые затраты на создание лекарств.

Ключевым моментом в выборе метода CADD является наличие информации о пространственной структуре мишени. Если пространственная структура белка-мишени известна, применяется группа методов конструирования лекарств на основе структуры мишени (*structure-based drug design*, SBDD), часто называемых прямыми методами. По этим методам можно сконструировать или найти соединения, которые комплементарны целевому участку на поверхности белка-мишени с учетом структурных и физико-химических свойств поверхности. При отсутствии информации о трехмерной структуре мишени используется другая группа методов — конструирование лекарств на основе структур лигандов (*ligand-based drug design*, LBDD), так называемые не прямые методы. В этом случае выполняется анализ известных лигандов к белку для выявления общих свойств лигандов, которые коррелируют с биологической активностью, и на основании полученных данных строится модель активного центра белка-мишени.

Проектирование молекул лекарственных средств, основанное на структуре мишени (SBDD)

Методы SBDD основываются на использовании структурных фрагментов (например, макромолекулярных мишеней, называемых рецепторами), которые выделяются экспериментально или гомологическим моделированием. Целью является создание лигандов, обладающих специфическими электростатическими и стереохимическими свойствами для достижения высокого связывания с рецептором. Создание таких лигандов в конечном итоге ведет к получению желаемого фармакологического и терапевтического эффектов.

SBDD — циклический процесс. Начинается он *in silico* с идентификации потенциальных лигандов. Далее следует синтез соединений с последующей оценкой их свойств (биологическая активность, аффинность и эффективность). После идентификации активных соединений строятся трехмерные модели «лиганд–рецептор». Когда установлен комплекс «лиганд–рецептор», данные о биологической активности соотносятся с информацией о структуре.

Молекулярный докинг

Молекулярный докинг, или молекулярное связывание, — одно из наиболее часто используемых направлений создания лекарств, поскольку позволяет с высокой точностью предсказать конформацию низкомолекулярных лигандов в месте их связывания с рецептором. Этот подход предполагает, что соединение с требуемой активностью уже существует, но не было проверено на наличие этой активности. Отметим, что в настоящее время в различных базах данных химических соединений собрано несколько миллионов разнообразных низкомолекулярных структур. Идентификация наиболее вероятных конформаций для связывания включает две стадии: исследование всего конформационного пространства и точное установление взаимодействия с каждой из предполагаемых связывающих конформаций. Процесс идет по кругу, пока не будет достигнуто значение с минимальной энергией.

Для поиска соответствующих конформаций используются систематические и стохастические поисковые методы. Систематические методы дают легкие вариации в структурных параметрах, постепенно изменяя конформацию лиганда. В случае стохастических методов конформационный поиск проводится по случайно выбранным параметрам лигандов. Систематические и стохастические методы включены в различные докинг-программы, например FRED, Surflex, DOCK. В этих программах лиганд постепенно встраивается в место связывания. Химическая структура изначально делится на несколько фрагментов. Затем одна из этих частей выбирается как якорный фрагмент и встраивается в комплементарную часть места связывания. Остальные фрагменты добавляются последовательно. Процесс идет до тех пор, пока не получится целый лиганд.

[. . .]

АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НЕОРГАНИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ

ГЛАВА 2

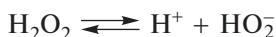
Водорода пероксид. Галогеносодержащие соединения. Натрия нитрит. Натрия тиосульфат

Большинство лекарственных средств неорганической природы — электролиты, поэтому их анализ (качественный и количественный) связан с определением ионов. Идентификация специфических примесей также связана с определением посторонних катионов или анионов.

Водорода пероксид

Водорода пероксид (H_2O_2) — бесцветная жидкость с температурой кипения 152°C . Повышение температуры кипения (по сравнению с водой) связано с ассоциацией молекул за счет образования водородных связей, что приводит к повышению вязкости жидкости.

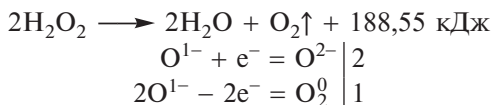
В отличие от воды водорода пероксид проявляет слабые кислотные свойства:



Соли водорода пероксида неустойчивы. При действии на них растворов неорганических кислот выделяется водорода пероксид:



Водорода пероксид обладает окислительно-восстановительной двойственностью и диспропорционирует с образованием воды и кислорода:



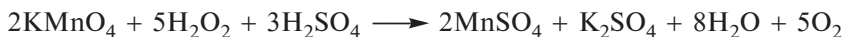
Процесс происходит на свету в присутствии катализаторов — марганца(IV) оксида, ионов тяжелых металлов, щелочи. Карбоновые кислоты и их амиды стабилизируют растворы водорода пероксида. В качестве стабилизатора раствора водорода пероксида 3% используют натрия бензоат.

Рассмотрим лекарственные препараты водорода пероксида:

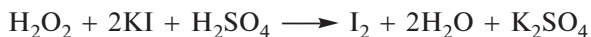
- раствор перекиси водорода концентрированный (пергидроль) (*Solutio hydrogenii peroxydi concentrata*), содержание водорода пероксида 30%;
- раствор водорода пероксида (*Solutio hydrogenii peroxydi diluta*), содержание водорода пероксида 3%;
- магнезия пероксид (*Magnesii peroxydum*) — смесь магнезия пероксида и магнезия оксида;

- гидроперит (*Hydroperitum*) — комплекс водорода пероксида с мочевиной.

Окислительно-восстановительные свойства водорода пероксида используют для идентификации и количественного определения его в лекарственных препаратах. Так, реакция окисления водорода пероксида стандартным раствором марганца перманганата лежит в основе его прямого перманганатометрического количественного определения (безындикаторным способом):



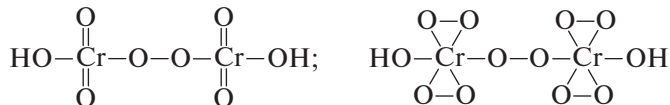
При взаимодействии с выраженными восстановителями (например, с калия йодидом) водорода пероксид ведет себя как окислитель:



Данную реакцию можно использовать как для идентификации, так и для количественного определения водорода пероксида косвенным йодометрическим методом. В последнем случае выделившийся йод оттитровывают стандартным раствором натрия тиосульфата:



Специфичной реакцией на водорода пероксид служит образование надхромовых кислот, образующихся при взаимодействии его с раствором калия дихромата. Состав надхромовых кислот зависит от условий проведения реакции: температуры, pH, концентрации водорода пероксида:



Данные вещества, содержащие пероксидную цепочку, крайне неустойчивы, особенно в таком полярном растворителе, как вода. Синее окрашивание, характерное для них, быстро исчезает в воде, и раствор приобретает зеленую окраску за счет образования солей хрома(III). Добавление неполярного растворителя (диэтилового эфира), в котором надхромовые кислоты устойчивы, сохраняет синий цвет продуктов реакции.

В качестве стабилизатора в раствор водорода пероксида добавляется натрия бензоат. Количественно бензоат натрия определяют алкалометрическим титрованием, титруя 0,05 М раствором хлороводородной кислоты (индикатор — смесь метилового оранжевого и метиленового синего) в присутствии эфира, для извлечения образующейся бензойной кислоты.

Хранят лекарственные препараты водорода пероксида в прохладном, защищенном от света месте. Концентрированный раствор водорода пероксида опасен.

Раствор водорода пероксида применяют в качестве антисептического, дезодорирующего и депигментирующего средства. Наружно.

Производные галогенов

Неорганические лекарственные средства производных галогенов делятся на две группы.

1. ЛС свободного (в молекулярном состоянии) галогена — йода. Действие таких лекарственных средств, как известь хлорная (действующее вещество — кальция хлорид-гипохлорит), хлорамин и пантоцид (хлорпроизводные бензол-сульфамида), также основано на выделении молекулярного галогена — хлора. ЛС свободных галогенов применяют в качестве антисептиков. Используют и перорально при лечении атеросклероза, хронических воспалительных процессов в дыхательных путях, гипертиреоза и некоторых других заболеваний, для профилактики эндемического зоба.

2. Хлороводородная кислота и ЛС, являющиеся солями галогеноводородных кислот (калия и натрия хлориды, бромиды и йодиды, натрия фторид).

Йод и его лекарственные препараты

Йод (от греч. *iodos* — фиолетовый) был открыт в 1811 г. французским фармацевтом Б. Куртуа в золе морских водорослей. Особенно богаты йодом красные морские водоросли рода филофора (*Phyllophora*), содержащие 0,7–2,0% йода. Морская капуста — ламинария (*Laminaria*) — содержит около 0,5% йода. В промышленных масштабах йод получают из буровых вод, чилийской селитры и указанных водорослей.

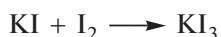
Йод (субстанция) представляет собой кристаллы черно-серого цвета с металлическим блеском (табл. 2.1). Природный йод состоит из одного стабильного изотопа с массовым числом 127.

Таблица 2.1

Свойства йода

Название (МНН, русское). Химическая формула	Физико-химические свойства. Применение
<p>Йод (<i>Iodum</i>) I_2 Структурная формула: I—I М. м. — 253,8 А. м. — 126,9 Стабильный изотоп: ^{127}I</p>	<p>Серовато-черные с металлическим блеском пластинки или сростки кристаллов характерного запаха. Летуч при комнатной температуре, при нагревании возгоняется, образуя фиолетовые пары. Очень мало растворим в воде, легко растворим в водном растворе йодидов, растворим в 10 ч. 95% спирта, эфире и хлороформе</p>

Йод очень мало растворим в воде, лучше в спирте, глицерине и неполярных органических растворителях (эфир, хлороформ, бензол, петролейный эфир и др.). Растворы йода в хлороформе, эфире и некоторых других растворителях имеют красно-фиолетовое окрашивание. Растворимость йода в воде значительно повышается при добавлении калия йодида, что объясняется образованием растворимого калия трийодида:



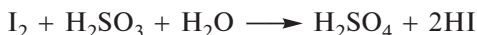
Йод, являясь свободным галогеном, обладает менее слабыми окислительными свойствами, чем хлор. Йод окисляет, в частности, сульфиды, сульфиты, тиосульфаты. Реакция йода с натрия тиосульфатом лежит в основе его количественного определения (см. ниже).

Подлинность йода можно подтвердить несколькими испытаниями. Наиболее специфичными являются его способность к возгонке и взаимодействие с крахмалом. В первом случае несколько кристаллов йода нагревают в сухой пробирке — появляются фиолетовые пары, а на верхней холодной части пробирки образуется кристаллический синевато-черный налет с металлическим блеском.

Очень чувствительна качественная реакция на йод с крахмалом, который в присутствии даже следов йода окрашивается в синий цвет. Механизм этой реакции объясняется тем, что полисахариды (амилоза и амилопектин, составляющие крахмал), по мнению Ф. Крамера, образуют с йодом соединения, содержащие цепочки йода внутри каналов гигантских молекул полисахарида. Такая модификация йода с крахмалом, называемая «синий йод», применяется в качестве ЛС.

Анализ чистоты. В случае получения йода из морских водорослей опасной примесью может быть йодистый циан (ICN), образующийся из углерода и азота растений при неполном сгорании водорослей.

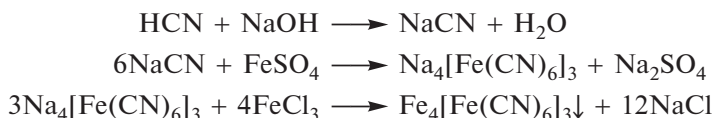
Примесь йодциана определяют по образованию железа(III) гексацианоферрата(II) — «берлинской лазури». Для ее обнаружения вначале навеску препарата растирают с водой и фильтруют; аликвотную часть фильтрата обесцвечивают от йода раствором сернистой кислоты или натрия гидросульфитом:



Йодистый циан реагирует с водой с образованием синильной и йодноватистой кислот:



Далее прибавляют растворы железа(II) сульфата, железа(III) хлорида и натрия гидроксида. При наличии примеси появляется синяя взвесь, раствор приобретает синее окрашивание:

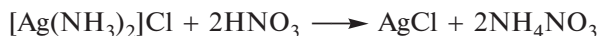


Так как примесь недопустима, именно отсутствие окрашивания будет свидетельствовать об отсутствии примеси йодциана в лекарственном веществе.

Допускается примесь (не более 0,02%) галогенидов. Для их обнаружения к аликвотной доле фильтрата, полученного при испытании на йодистый циан, прибавляют по каплям раствор сернистой кислоты до обесцвечивания йода (см. выше).

Далее к полученному раствору добавляют в избыточном количестве по отношению к галогенидам раствор серебра нитрата. В среде раствора аммиака серебра йодид и серебра бромид выпадают в осадок, а серебра хлорид растворяется с образованием комплексного соединения — диамминсеребра хлорида, $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]\text{Cl}$. После фильтрования к бесцветному фильтрату добавляют избыток азотной кислоты концентрированной. При

наличии хлоридов в среде азотной кислоты появляется взвесь нерастворимого серебра хлорида:



Количественное определение йода осуществляют титрованием его навески (при добавлении KI) 0,1 М раствором натрия тиосульфата в присутствии индикатора (крахмала) до обесцвечивания:



Содержание йода в субстанции рассчитывают по формуле:

$$X(\%) = \frac{V \cdot k \cdot T \cdot 100\%}{a},$$

где V — объем стандартного раствора натрия тиосульфата, пошедший на титрование, мл; k — поправочный коэффициент титрованного раствора натрия тиосульфата; T — титриметрический фактор пересчета; a — масса навески лекарственного средства, взятая для титрования, г. Содержание йода в препарате должно быть не менее 99,5%.

К лекарственным средствам, где действующим началом является молекулярный йод, можно отнести: раствор йода спиртовой 5% (табл. 2.2); раствор Люголя с глицерином; микройод.

Таблица 2.2

Состав и свойства раствора йода спиртового 5%

Состав препарата	Описание
Йода — 50 г Калия йодида — 20 г Воды и спирта 95% поровну до 1 л	Прозрачная жидкость красно-бурого цвета с характерным запахом

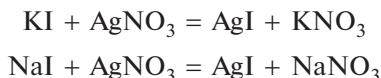
Спиртовой раствор устойчив за счет образующегося прочного калия трийодида, KI_3 , препятствующего взаимодействию йода со спиртом. Кроме того, калия йодид способствует лучшему растворению йода в спирте.

Так как лекарственное средство имеет красно-бурое окрашивание, то подлинность определяют только по йоду (реакцией с крахмалом с получением синего окрашивания).

Согласно НД, количественно определяют содержание и йода, и калия йодида. Следует отметить, что калия йодид невозможно определить на фоне интенсивно окрашенного йода. Поэтому вначале определяют йод титрованием аликвотной доли 0,1 М раствором натрия тиосульфата до обесцвечивания раствора.

В этой же аликвотной доле проводят количественное определение калия йодида. Для этого к оттитрованному раствору добавляют уксусную кислоту и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата до перехода окраски осадка от желтой к розовой (индикатор — эозинат натрия). Однако надо отметить, что кроме калия йодида с титрантом взаимодействует и натрия

йодид, образовавшийся в эквивалентном количестве к йоду, после взаимодействия последнего с натрия тиосульфатом:



Поэтому объем серебра нитрата, пошедший на титрование непосредственно калия йодида, определяют по разности между общим объемом серебра нитрата, пошедшим на титрование суммы йодидов, и объемом стандартного раствора натрия тиосульфата, пошедшим на определение йода:

$$X(\%) = \frac{(V_{\text{AgNO}_3} \cdot k_{\text{AgNO}_3} - V_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3} \cdot k_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3}) \cdot T_{\text{AgNO}_3/\text{KI}} \cdot 100\%}{V_{\text{аликв. доли}}}$$

Применяют раствор йода главным образом наружно в качестве антисептического средства.

Хлороводородная кислота и хлороводородная кислота разведенная

Хлороводородная (хлористоводородная) кислота, HCl (М. м. — 36,5), относится к сильным кислотам ($K_d = 1,0107$). В качестве ЛС применяются несколько ЛП хлороводородной кислоты (или комбинированных лекарств, в состав которых входит хлороводородная кислота) различной концентрации для внутреннего и наружного применения.

Примером лекарственного препарата для внутреннего применения является ацидин-пепсин — таблетки, содержащие 1 часть пепсина и 4 части ацидина (бетаина гидрохлорида). При попадании в желудок бетаина гидрохлорид легко гидролизуется и выделяет свободную хлороводородную кислоту, при этом 0,4 г бетаина гидрохлорида эквивалентны примерно 16 каплям хлороводородной кислоты разведенной. В различных концентрациях хлороводородная кислота входит в состав многокомпонентных растворов для внутривенного введения, а также в состав инъекционных растворов в качестве стабилизатора.

Согласно ГФ, хлороводородная кислота концентрированная с содержанием хлороводорода в пределах 35,0–39,0% применяется в качестве вспомогательного вещества для приготовления ЛП, например хлороводородной кислоты разведенной (содержание хлороводорода 8,2–8,4%).

Подлинность. Хлорид-ион в ЛС определяют качественной реакцией на галогениды с серебра нитратом или по взаимодействию с окислителями. Хлорид-ион проявляет слабые восстановительные свойства и окисляется до молекулярного хлора при действии сильных окислителей, таких как калия перманганат, марганца(IV) оксид, калия дихромат:



Выделяющийся хлор можно обнаружить по реакции с калия йодидом:



[. . .]

Фармацевтическая химия – одна из основополагающих дисциплин современного фармацевтического образования. За последние годы в ней произошли значительные изменения, связанные с появлением новых лекарственных средств и внедрением в практику современных методов фармацевтического анализа и контроля качества лекарственных препаратов.

Предлагаемый учебник создан на основе многолетнего опыта и традиций отечественной школы по фармацевтической химии, заложенных академиком РАМН А. П. Арзамасцевым, и содержит новейшие данные по фармации.

В книге подробно и всесторонне представлены классификация лекарственных средств, взаимосвязь между их структурой, химическими свойствами и фармакологическим действием.

В отдельной главе рассмотрены основы молекулярного докинга и стратегии разработки лекарственных средств, в том числе вопросы компьютерного конструирования, стабильности, фармацевтической несовместимости.

Представлен новый раздел биологических препаратов (инсулин, вакцины, сыворотки, моноклональные антитела и др.), рассмотрена специфика их анализа и контроля качества. Интересен раздел медицинской химии, посвященный препаратам – опиатам и опиоидам.

Издание подготовлено сотрудниками кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А. П. Арзамасцева Института фармации им. А. П. Нелюбина Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) с учетом всех положений действующего Федерального государственного образовательного стандарта высшего профессионального образования – специалитет по специальности 33.05.01 «Фармация».