


**В.Г. Беликов**

# **Фармацевтическая ХИМИЯ**

*Третье издание*

*Рекомендуется Учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного пособия для студентов, обучающихся по специальности 060108 (040500) — Фармация*

 Москва  
«МЕДпресс-информ»  
2009

УДК 615.014  
ББК 52.8  
Б43

*Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.*

*Автор:*

**В.Г.Беликов** — доктор фармацевтических наук, профессор, проф. кафедры фармацевтической химии Пятигорской государственной фармацевтической академии, заслуженный деятель науки РФ, лауреат премии Правительства РФ в области образования

*Рецензенты:*

**Е.П.Дурицын** — зав. кафедрой фармацевтической и токсикологической химии, кандидат фармацевтических наук, доцент  
**К.Д.Потемкин** — проректор УР ГОУ ВПО ПГФА Росздрава

**Беликов В.Г.**

Б43 Фармацевтическая химия: учебн. пособие: в 2 ч. / В.Г.Беликов. — 3-е изд. — М. : МЕДпресс-информ, 2009. — 616 с. : ил.  
ISBN 5-98322-585-5

В первой части учебного пособия изложены сведения о предмете и основном содержании фармацевтической химии, истории, проблемах и перспективах ее развития, классификации, источниках и методах получения лекарственных веществ, теоретических основах фармацевтического и биофармацевтического анализа.

Во второй части учебного пособия большое внимание уделено общей характеристике каждой группы лекарственных веществ. Рассмотрена взаимосвязь между химической структурой, свойствами и фармакологическим действием ряда лекарственных веществ. Обобщены сведения, касающиеся методов получения, свойств каждой группы лекарственных веществ, способов идентификации, испытаний на чистоту, количественного определения, хранения и применения в медицинской практике.

УДК 615.014  
ББК 52.8

ISBN 5-98322-585-5

© Пятигорская государственная фармацевтическая академия, 2008  
© Оформление, оригинал-макет.  
Издательство «МЕДпресс-информ», 2009

# ОГЛАВЛЕНИЕ

Перечень сокращений .....	6
ПРЕДИСЛОВИЕ .....	7
<b>ЧАСТЬ ПЕРВАЯ. ОБЩАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ .....</b>	<b>9</b>
ГЛАВА 1. ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ, ОБЪЕКТЫ И ОБЛАСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ, НОМЕНКЛАТУРА И КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ .....	11
ГЛАВА 2. ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ И ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ .....	20
ГЛАВА 3. ИСТОЧНИКИ И МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ .....	33
ГЛАВА 4. ГОСУДАРСТВЕННЫЕ ЗАКОНЫ И ПОЛОЖЕНИЯ, РЕГЛАМЕНТИРУЮЩИЕ КАЧЕСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ .....	41
ГЛАВА 5. ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ .....	51
ГЛАВА 6. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА .....	70
ГЛАВА 7. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ .....	103
ГЛАВА 8. СТАБИЛЬНОСТЬ И СРОКИ ГОДНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ .....	111
ГЛАВА 9. АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ .....	125
ГЛАВА 10. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ, ИСПОЛЗУЕМЫХ В КАЧЕСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ .....	132
<b>ЧАСТЬ ВТОРАЯ. СПЕЦИАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ .....</b>	<b>139</b>
<b><i>НЕОРГАНИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА .....</i></b>	<b><i>141</i></b>
ГЛАВА 11. СЕДЬМАЯ ГРУППА ПЕРИОДИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ЭЛЕМЕНТОВ Д.И.МЕНДЕЛЕЕВА .....	141
ГЛАВА 12. ШЕСТАЯ ГРУППА ПЕРИОДИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ЭЛЕМЕНТОВ Д.И.МЕНДЕЛЕЕВА .....	148
ГЛАВА 13. ПЯТАЯ ГРУППА ПЕРИОДИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ЭЛЕМЕНТОВ Д.И.МЕНДЕЛЕЕВА .....	155
ГЛАВА 14. ЧЕТВЕРТАЯ ГРУППА ПЕРИОДИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ЭЛЕМЕНТОВ Д.И.МЕНДЕЛЕЕВА .....	157
ГЛАВА 15. ТРЕТЬЯ ГРУППА ПЕРИОДИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ЭЛЕМЕНТОВ Д.И.МЕНДЕЛЕЕВА .....	159
ГЛАВА 16. ВТОРАЯ ГРУППА ПЕРИОДИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ЭЛЕМЕНТОВ Д.И.МЕНДЕЛЕЕВА .....	163
ГЛАВА 17. ПЕРВАЯ ГРУППА ПЕРИОДИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ЭЛЕМЕНТОВ Д.И.МЕНДЕЛЕЕВА .....	169
ГЛАВА 18. ВОСЬМАЯ ГРУППА ПЕРИОДИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ЭЛЕМЕНТОВ Д.И.МЕНДЕЛЕЕВА И ЛАНТАНОИДЫ .....	172
ГЛАВА 19. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ РАДИОАКТИВНЫЕ ИЗОТОПЫ (РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ) .....	176
<b><i>ОРГАНИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА .....</i></b>	<b><i>178</i></b>
<b><i>АЛИФАТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ [АЛКАНЫ] .....</i></b>	<b><i>178</i></b>
ГЛАВА 20. ГАЛОГЕНОПРОИЗВОДНЫЕ АЛКАНОВ .....	178
ГЛАВА 21. СПИРТЫ .....	179

ГЛАВА 22. АЛЬДЕГИДЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ .....	182
ГЛАВА 23. КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ И ИХ СОЛИ .....	188
ГЛАВА 24. ПРОСТЫЕ ЭФИРЫ .....	192
ГЛАВА 25. СЛОЖНЫЕ ЭФИРЫ .....	195
ГЛАВА 26. ПРОИЗВОДНЫЕ БИС-( $\beta$ -ХЛОРЕТИЛ)-АМИНА .....	199
ГЛАВА 27. АМИНОКИСЛОТЫ АЛИФАТИЧЕСКОГО РЯДА .....	202
ГЛАВА 28. ПРОИЗВОДНЫЕ ДИТИОКАРБАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ .....	207
ГЛАВА 29. УГЛЕВОДЫ .....	209
ГЛАВА 30. ПРОИЗВОДНЫЕ ПОЛИОКСИКАРБОНОВЫХ И ПОЛИАМИНОПОЛИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ .....	213
<i>АРОМАТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ (АРЕНЫ) .....</i>	<i>218</i>
ГЛАВА 31. ФЕНОЛЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ .....	218
ГЛАВА 32. ПРОИЗВОДНЫЕ НАФТОХИНОНА .....	226
ГЛАВА 33. ПОЛИОКСИПОЛИКАРБОНИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ АРОМАТИЧЕСКОГО РЯДА .....	230
ГЛАВА 34. АРОМАТИЧЕСКИЕ КИСЛОТЫ И ИХ СОЛИ .....	235
ГЛАВА 35. ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНОЛОКИСЛОТ .....	240
ГЛАВА 36. ПРОИЗВОДНЫЕ ПАРА-АМИНОФЕНОЛА .....	245
ГЛАВА 37. ПРОИЗВОДНЫЕ МЕТА-АМИНОФЕНОЛА .....	249
ГЛАВА 38. ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНИЛУКСУСНОЙ И ФЕНИЛПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТ .....	252
ГЛАВА 39. ПРОИЗВОДНЫЕ БУТИРОФЕНОНА .....	255
ГЛАВА 40. АМИНОКИСЛОТЫ АРОМАТИЧЕСКОГО РЯДА И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ .....	256
ГЛАВА 41. АРИЛАЛКИЛАМИНЫ, ГИДРОКСИФЕНИЛАЛКИЛАМИНЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ .....	272
ГЛАВА 42. ЙОДИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ АРИЛАЛИФАТИЧЕСКИХ И АРОМАТИЧЕСКИХ АМИНОКИСЛОТ .....	297
ГЛАВА 43. АМИДИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОЛСУЛЬФОКИСЛОТ .....	302
<i>АЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ (ЦИКЛОАЛКАНЫ) .....</i>	<i>322</i>
ГЛАВА 44. ТЕРПЕНЫ .....	322
ГЛАВА 45. СТАТИНЫ .....	332
ГЛАВА 46. ПРОИЗВОДНЫЕ ЦИКЛОГЕКСАНА .....	333
ГЛАВА 47. СТЕРОИДНЫЕ ГОРМОНЫ И ИХ ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ .....	338
ГЛАВА 48. ГЛИКОЗИДЫ .....	362
ГЛАВА 49. АНТИБИОТИКИ-ГЛИКОЗИДЫ .....	369
<i>ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ .....</i>	<i>375</i>
ГЛАВА 50. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ .....	375

ГЛАВА 51. ПРОИЗВОДНЫЕ ФУРАНА .....	377
ГЛАВА 52. ПРОИЗВОДНЫЕ 1,2- И 1,4-БЕНЗОПИРАНА .....	383
ГЛАВА 53. ПРОИЗВОДНЫЕ ТИОФЕНА .....	397
ГЛАВА 54. ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРРОЛИДИНА .....	398
ГЛАВА 55. ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРРОЛИЗИДИНА .....	403
ГЛАВА 56. ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА .....	405
ГЛАВА 57. ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРАЗОЛА .....	419
ГЛАВА 58. ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗОЛА И ТРИАЗОЛА .....	417
ГЛАВА 59. ГИСТАМИН И ПРОТИВОГИСТАМИННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА .....	440
ГЛАВА 60. ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДИНА .....	449
ГЛАВА 61. ПРОИЗВОДНЫЕ ТРОПАНА .....	470
ГЛАВА 62. ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОЛИНА .....	481
ГЛАВА 63. ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОХИНОЛИНА .....	493
ГЛАВА 64. ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА .....	507
ГЛАВА 65. ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОТИАЗИНА, БЕНЗОТИАДИАЗИНА И АМИДА ХЛОРБЕНЗОЛСУЛЬФОНОВОЙ КИСЛОТЫ .....	525
ГЛАВА 66. ВИТАМИНЫ ПИРИМИДИНОТИАЗОЛОВОГО РЯДА И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ .....	530
ГЛАВА 67. ПРОИЗВОДНЫЕ ПУРИНА .....	536
ГЛАВА 68. ПРОИЗВОДНЫЕ ПТЕРИНА .....	552
ГЛАВА 69. ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОАЛЛОКСАЗИНА .....	557
ГЛАВА 70. ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНОТИАЗИНА .....	561
ГЛАВА 71. КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ АЗЕПИНА И ДИАЗЕПИНА .....	569
ГЛАВА 72. КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ $\beta$ -ЛАКТАМИДОВ ТИАЗОЛИДИНА И ДИГИДРОТИАЗИНА (ПЕНИЦИЛЛИНЫ И ЦЕФАЛОСПОРИНЫ) .....	584
ГЛАВА 73. КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ КОРРИНА И НУКЛЕОТИДА БЕНЗИМИДАЗОЛА (КОБАЛАМИНЫ) .....	600
Словарь терминов и определений .....	604
Термины, используемые в Федеральном законе «О лекарственных средствах» .....	604
Термины, используемые в отраслевых стандартах (ОСТах) .....	604
Указатель международных непатентованных названий (МНН) на английском языке и латинские названия лекарственных веществ .....	607
Указатель международных непатентованных названий (МНН) и основных синонимов лекарственных веществ на русском языке .....	610
Литература .....	614

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Первое издание учебного пособия «Фармацевтическая химия» было выпущено издательством «Высшая школа» в 1985 г., второе издание в виде двух томов — соответственно в 1993 и 1996 г. За истекшие годы произошло значительное пополнение номенклатуры новыми отечественными и зарубежными лекарственными веществами, исключение из нее устаревших и малоэффективных лекарственных средств. В практику фармацевтического анализа внедрены современные химические, физические и физико-химические методы. Разработаны многочисленные новые способы контроля качества лекарственных средств. Указанные обстоятельства вызвали необходимость подготовки третьего издания учебного пособия.

Третье издание учебного пособия состоит из двух частей: «Общая фармацевтическая химия». Ч.1 и «Специальная фармацевтическая химия». Ч.2.

Общая фармацевтическая химия включает данные о предмете, объектах, основном содержании фармацевтической химии, исторические сведения о развитии этой отрасли науки, проблемы, стоящие перед ней, обобщенные данные о перспективах создания лекарственных веществ, их номенклатуре, классификации, источниках и методах получения. Изложены сведения о законодательных актах и других документах, регламентирующих контроль качества лекарственных средств в Российской Федерации (РФ). Подробно рассмотрены теоретические основы фармацевтического и биофармацевтического анализа, физические, химические и физико-химические методы, используемые для анализа индивидуальных лекарственных веществ и лекарственных форм, а также для установления их стабильности. Приведена общая характеристика и классификация природных соединений, используемых в качестве лекарственных веществ.

В учебном пособии подробно изложено содержание Федерального закона «О лекарственных средствах», принятого в июне 1998 г., и других законодательных актов, касающихся здравоохранения и аптечной системы, в частности постановлений Правительства РФ, а также приказов и других нормативных актов Министерства здравоохранения РФ, касающихся вопросов стандартизации, сертификации лекарственных средств, функций контрольно-разрешительной системы, организации контроля качества лекарственных средств в контрольно-аналитических лабораториях (центрах контроля качества лекарственных средств) и в аптеках.

Вторая часть учебного пособия включает сведения о лекарственных веществах, представляющих собой неорганические, алифатические, ароматические, карбоциклические и гетероциклические соединения.

В основу построения второй части учебного пособия «Специальная фармацевтическая химия» положена химическая классификация лекарственных веществ. Рассмотрены синтетические и природные биологически активные соединения, применяемые в качестве лекарственных веществ (терпены, алкалоиды, гликозиды, витамины, ферменты, гормоны, простагландины, антибиотики).

Основное внимание в специальной части учебного пособия уделено общей характеристике каждой группы лекарственных веществ. Рассмотрена взаимосвязь между их химической структурой, свойствами и фармакологическим действием. Обобщены сведения, касающиеся методов получения, свойств лекарственных веществ каждой группы, способов идентификации, испытаний на чистоту, количественного определения, хранения и применения в медицинской практике.

Учитывая, что в Государственной фармакопее X и XI изданий, ФС и другой НД подробно изложены методики анализа, в учебном пособии рассмотрена только химическая сущность испытаний. Усвоив ее, студент сможет легко разобратся в содержании методик и, пользуясь ФС (ФСП), практически выполнять каждое испытание. Это относится как к способам испытаний подлинности и чистоты, так и к методам количественного определения лекарственных веществ. Принятое изложение курса фармацевтической химии позволило значительно сократить объем изучаемого материала без ущерба для освоения необходимой информации.

При написании третьего издания учебное пособие было переработано в строгом соответствии с утвержденной в 2001 г. типовой учебной программой по фармацевтической химии и государственным образовательным стандартом по специальности «Фармация». Значительно пополнены сведения о способах получения, испытаниях, хранении новых лекарственных веществ, появившихся в последние годы номенклатуру лекарственных средств, разрешенных к применению в РФ.

Сведения о фармакопейном анализе лекарственных веществ дополнены информацией из утвержденных на них новых ФС. При написании учебного пособия были также использованы данные из последних изданий Международной фармакопеи, Фармакопеи США, Британской фармакопеи, Европейской фармакопеи, а также из НД иностранных фирм-производителей лекарственных веществ. Обращено внимание на более широкое использование для стандартизации лекарственных веществ таких современных методов, как ГЖХ, ВЭЖХ, ИК- и УФ-спектрофотометрия.

При написании учебного пособия из многочисленных названий и синонимов лекарственных веществ были отобраны основные. Для всех лекарственных веществ вначале приведено международное непатентованное наименование (МНН) на английском языке, затем его перевод на русский язык, а в скобках указано название (синоним), под которым лекарственное вещество зарегистрировано в РФ. Латинские названия сохранены только в тех случаях, когда у лекарственного вещества отсутствует МНН.

Последовательность изложения сведений о группах и отдельных лекарственных веществах приведена в соответствии с общей схемой, рекомендуемой учебной программой по фармацевтической химии.

Значительно больше внимания уделено стандартизации лекарственных веществ, оценке их качества, определению различными методами содержания остаточных растворителей, специфических примесей исходных продуктов синтеза и веществ, образующихся при разложении и в процессе метаболизма.

Общие сведения об этих испытаниях подробно изложены в части первой «Общая фармацевтическая химия».

В учебное пособие включен словарь терминов, общепринятые сокращения и аббревиатуры химических, фармацевтических и фармакологических понятий, дано их толкование в соответствии с утвержденными общесоюзными стандартами.

Учебное пособие содержит сведения, нужные для подготовки провизоров и магистров фармации. В нем найдут для себя необходимую информацию практические работники, занимающиеся контролем качества лекарств, а также слушатели факультетов повышения квалификации провизорского состава.

Автор считает своим приятным долгом поблагодарить проф. Г.И. Олешко за высказанные замечания и пожелания, а также искренне признателен своим коллегам, работающим на кафедре фармацевтической химии Пятигорской государственной фармацевтической академии, за просмотр рукописи учебного пособия и кандидату фармацевтических наук А.В. Погребняку за подготовку оригинал-макета учебного пособия.

*Автор*

**ЧАСТЬ ПЕРВАЯ**

**ОБЩАЯ  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ  
ХИМИЯ**



## ГЛАВА 1.

# ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ, ОБЪЕКТЫ И ОБЛАСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ, НОМЕНКЛАТУРА И КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

### 1.1. Предмет фармацевтической химии, связь с другими дисциплинами

Фармацевтическая химия — наука, базируясь на общих законах химических наук, исследует способы получения, строение, физические и химические свойства лекарственных веществ, взаимосвязь между их химической структурой и действием на организм, методы контроля качества и изменения, происходящие при хранении.

Основными методами исследования лекарственных веществ в фармацевтической химии являются анализ и синтез — диалектически тесно связанные между собой процессы, взаимно дополняющие друг друга. Анализ и синтез — мощные средства познания сущности явлений, происходящих в природе.

Задачи, стоящие перед фармацевтической химией, решаются с помощью классических физических, химических и физико-химических методов, которые используются как для синтеза, так и для анализа лекарственных веществ.

Чтобы познать фармацевтическую химию, будущий провизор должен иметь глубокие знания в области общетеоретических химических и медико-биологических дисциплин, физики, математики. Необходимы также прочные знания в области философии, ибо фармацевтическая химия, как и другие химические науки, занимается изучением химической формы движения материи.

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

Так, фармакогнозия — наука, изучающая лекарственное растительное сырье и возможности создания из него новых лекарственных веществ. Тесно взаимосвязана фармацевтическая химия с фармацевтической технологией, изучающей методы приготовления лекарственных средств. Они являются объектами для разработки способов фармацевтического анализа. Токсикологическая химия базируется на применении целого ряда тех же методов исследования, что и фармацевтическая химия. В изучении проблем хранения лекарственных средств, а также организации контрольно-аналитической службы тесно связаны с фармацевтической химией организация и экономика фармации. В области исследования взаимосвязи между структурой молекул лекарственных веществ и их действием на организм фармацевтическая химия близко приближается к фармакологии.

Вместе с тем фармацевтическая химия занимает промежуточное положение между комплексом медико-биологических и химических наук. Объектом применения лекарственных средств является организм больного человека. Исследованием происходящих в нем процессов и лечением занимаются специалисты, работающие в области клинических медицинских наук (терапия, хирургия, акушерство и гинекология и т.д.), а также теоретических медицинских дисциплин: анатомии, физиологии и др. Многообразие применяемых в медицине лекарственных средств требует совместной работы врача и провизора при лечении больного.

Являясь прикладной наукой, фармацевтическая химия базируется на теории и законах таких химических наук, как неорганическая, органическая, аналитическая, физическая, коллоидная химия. В тесной связи с неорганической и органической фармацевтической химией занимается исследованием способов синтеза лекарственных веществ. Поскольку их действие на организм зависит как от химической структуры, так и от физико-химических свойств, фармацевтическая химия использует законы физической химии.

При разработке способов контроля качества лекарственных веществ и лекарственных форм в фармацевтической химии применяют методы аналитической химии. Однако фармацевтический анализ имеет свои специфические особенности и включает три обязательных этапа: установление подлинности, контроль чистоты (установление допустимых пределов примесей) и количественное определение лекарственного вещества.

Развитие фармацевтической химии невозможно и без широкого использования законов таких точных наук, как физика и математика, так как без них нельзя познать физические методы исследования лекарственных веществ и различные способы расчета, применяемые в фармацевтическом анализе.

### 1.2. Объекты фармацевтической химии

Объекты фармацевтической химии чрезвычайно разнообразны по химической структуре, фармакологическому действию, по массе, числу компонентов в смесях, наличию примесей и сопутствующих веществ. К числу таких объектов следует отнести:

**Лекарственные вещества (ЛВ)** — (субстанции) индивидуальные вещества растительного, животного, микробного или синтетического происхождения, обладающие фармакологической активностью. Субстанции предназначены для получения лекарственных средств.

**Лекарственные средства (ЛС)** — неорганические или органические соединения, обладающие фармакологической активностью, полученные путем синтеза, из растительного сырья, минералов, крови, плазмы крови, органов, тканей человека или животного, а также с применением биологических технологий. К ЛВ также относятся биологически активные вещества (БАВ) синтетического, растительного или животного происхождения, предназначенные для производства или изготовления лекарственных средств.

**Лекарственная форма (ЛФ)** — придаваемое ЛС или ЛРС удобное для применения состояние, при котором достигается необходимый лечебный эффект.

**Лекарственные препараты (ЛП)** — дозированные ЛС в определенной ЛФ, готовые к применению.

Все указанные ЛВ, ЛС, ЛФ и ЛП могут быть как отечественного, так и зарубежного производства, разрешенные для применения в Российской Федерации. Приведенные термины и их аббревиатуры являются официальными. Они внесены в ОСТы и предназначены для использования в фармацевтической практике.

К числу объектов фармацевтической химии относятся также исходные продукты, используемые для получения ЛВ, промежуточные и побочные продукты синтеза, остаточные растворители, вспомогательные и другие вещества. Кроме патентованных ЛС объектами фармацевтического анализа являются *дженерики (генерические препараты)*. На разработанный оригинальный ЛП фармацевтическая компания-производитель получает патент, который подтверждает, что он является собственностью компании на определенный срок (обычно 20 лет). Патент обеспечивает эксклюзивное право на его реализацию без конкуренции со стороны других производителей. После истечения срока действия патента свободное производство и реализация данного ЛП разрешается всем другим компаниям. Он становится генерическим препаратом, или дженериком, но должен быть абсолютно идентичен оригинальному. Разница состоит только в отличии наименования, которое дает компания-производитель. Сравнительная оценка дженерика и оригинального препарата производится по фармацевтической эквивалентности (равное содержание активного ингредиента), биоэквивалентности (равные концентрации накопления при приеме в крови и тканях), терапевтической эквивалентности (одинаковая эффективность и безопасность при введении в равных условиях и дозах). Преимущества дженериков состоят в значительном снижении затрат по сравнению с созданием оригинального ЛП. Однако оценка их качества производится так же, как и соответствующих оригинальных ЛВ.

Объектами фармацевтической химии являются также различные готовые лекарственные средства (ГЛС) заводского и лекарственные формы аптечного изготовления (ЛФ), лекарственное растительное сырье (ЛРС). К их числу относятся таблетки, гранулы, капсулы, порошки, суппозитории, настойки, экстракты, аэрозоли, мази, пластыри, капли глазные, различные инъекционные ЛФ, глазные лекарственные пленки (ГЛП). Содержание указанных и других терминов и понятий приведено в терминологическом словаре данного учебного пособия.

**Гомеопатические** лекарственные средства представляют собой одно- или многокомпонентные ЛП, содержащие, как правило, микродозы активных соединений, производящихся по специальной технологии и предназначенные для перорального, инъекционного или местного применения в виде различных ЛФ.

Существенная особенность гомеопатического метода лечения состоит в использовании малых и сверхмалых доз ЛС, приготовленных путем ступенчатого последовательного разведения. Это обуславливает специфические особенности технологии и контроля качества гомеопатических препаратов.

Ассортимент гомеопатических ЛС складывается из двух категорий: монокомпонентных и комплексных. Впервые гомеопатические ЛС были включены в Государственный реестр в 1996 г. (в количестве 1192 монопрепаратов). В последующем эта номенклатура расширялась и насчитывает сейчас, кроме 1192 монопрепаратов, 185 отечественных и 261 наименование зарубежных гомеопатических ЛС. В их числе 154 субстанций-настоек матричных, а также различных ЛФ: гранул, таблеток сублингвальных, суппозиториев, мазей, кремов, гелей, капель, растворов для инъекций, драже для рассасывания, оральных растворов, пластырей.

Столь большая номенклатура гомеопатических ЛФ требует высоких требований к их качеству. Поэтому их регистрация проводится в строгом соответствии с требованиями контрольно-разрешительной системы, так же как и для аллопатических ЛС с последующей регистрацией в МЗ РФ. Это обеспечивает надежную гарантию эффективности и безопасности гомеопатических ЛС.

**Биологически активные добавки (БАД)** к пище (нутрицевтики и парафармацевтики) представляют собой концентраты натуральных или идентичных им БАВ, предназначенные для непосредственного приема или введения в состав пищевых продуктов с целью обогащения рациона питания человека. Получают БАД из растительного, животного или минерального сырья, а также химическими и биотехнологическими методами. К числу БАД относятся бактериальные и ферментные препараты, регулирующие микрофлору желудочно-кишечного тракта. БАД производят на предприятиях пищевой, фармацевтической и биотехнологической промышленности в виде экстрактов, настоек, бальзамов, порошков, сухих и жидких концентратов, сиропов, таблеток, капсул и других форм. Реализуют БАД аптеки и магазины диетических продуктов питания. Они не должны содержать сильнодействующих, наркотических и ядовитых веществ, а также ЛРС, не применяемого в медицине и не используемого в питании. Экспертная оценка и гигиеническая сертификация БАД осуществляется в строгом соответствии с положением, утвержденным приказом МЗ РФ от 15 апреля 1997 г. №117 «О порядке экспертизы и гигиенической сертификации биологически активных добавок к пище».

Впервые БАД появились в медицинской практике США в 60-е гг. XX в. Вначале они представляли собой комплексы, состоящие из витаминов и минералов. Затем в их состав стали входить различные компоненты растительного и животного происхождения, экстракты и порошки, в т.ч. экзотических природных продуктов.

При составлении БАД не везде учитываются химический состав и дозировки компонентов, в особенности солей металлов. Многие из них могут вызывать осложнения. Не всегда в достаточном объеме изучается их эффективность и безопасность. Поэтому в ряде случаев БАД могут приносить вред вместо пользы, т.к. не учитываются взаимодействия их друг с другом, дозировки, побочное, а иногда даже наркотическое действие. В США с 1993 по 1998 г. зарегистрировано 2621 сообщение о побочных реакциях БАД, в т.ч. 101 со смертельным исходом. Поэтому принято решение ВОЗ об ужесточении контроля за БАД и предъявлении к их эффективности и безопасности требований, аналогичных критериям качества лекарственных средств.

### 1.3. Современные наименования лекарственных средств

Лекарственные средства, как правило, имеют по несколько наименований (названий). Число синонимов синтетического органического лекарственного вещества достигает нескольких десятков и даже сотен. Химическое название отражает химическую структуру ЛВ и присваивается в соответствии с правилами международной химической терминологии. Формирование химических и торговых названий ЛВ осуществляется по-разному. Металлы, соли металлов, неорганические кислоты обычно имеют название, соответствующее химической структуре (йод, калия перманганат, натрия гидрокарбонат и др.). Однозначное название, как правило, имеют алкалоиды (пилокарпин, морфин, атропин). Они даются исходя из наименований производящих растений. Аналогично происхождение названий других БАВ растительного и животного происхождения, в т.ч. гликозидов, ферментов, гормонов (инсулин, кортизон, тестостерон). Наименования ЛС из числа антибиотиков происходят от их продуцентов (пенициллин, цефалоспорин). Целый ряд названий синтетических ЛС формируется из слогов их полного химического названия (парацетамол, промедол, хлорпромазин, нифедипин и др.). Нередко название присваивается на основе терапевтического действия (панadol, спазмолитин, апрессин, анальгин и др.). Иногда сочетаются в названии элементы химического строения и терапевтического действия. Некоторые производители включают в наименование часть названия фирмы.

Одним из важнейших направлений стандартизации ЛС, которые регистрируются в Российской Федерации, является правильность присвоения им названий.

Комиссия по международным названиям ВОЗ с целью упорядочения и унификации названий ЛС во всех странах мира разработала международную классификацию, в основу которой заложена определенная система формирования терминологии ЛВ. Принцип этой системы INN — МНН (*International Nonproprietary Names* — международные непатентованные наименования) заключается в том, что в названии ЛВ ориентировочно дается его групповая принадлежность. Это достигается за счет включения в название частей слов, соответствующих фармакотерапевтической группе, к которой относится данное ЛВ.

Решением 46-й Всемирной ассамблеи здравоохранения государства — члены ВОЗ обязаны признавать наименования субстанций, рекомендованных ВОЗ в качестве МНН, и запретить их регистрацию в качестве торговых знаков или торговых наименований. Такой порядок теперь соблюдается и в Российской Федерации.

МНН (INN) для зарубежных ЛС приводятся в принятой за рубежом англо-американской транскрипции — с окончанием «е» или без него (*Nifedipine, Neomycin*) и читаются в соответствии с правилами орфографии английского языка. В отечественных справочниках, кроме того, дается МНН в переводе на русский язык (нифедипин, неомицин). В научной и справочной современной литературе, а также в нормативной документации (ФС, ФСП) первыми приводятся указанные МНН. Этот же порядок предусмотрен для составления новой Государственной фармакопеи Российской Федерации XII издания.

Многим отечественным ЛВ также присвоено МНН. Однако целый ряд из них имеют традиционную для России латинскую терминологию (*Resorcinum, Mentholum*), которая сохранилась в НД. Поэтому при изучении фармацевтической химии будет использована в основном номенклатура МНН, а при ее отсутствии — сохранившиеся латинские названия. В качестве основного синонима будут также приводиться торговые названия, под которыми ЛС зарегистрировано или производится в Российской Федерации.

### 1.4. Методологические основы классификации лекарственных средств

Количество ЛС в мире непрерывно возрастает. На фармацевтическом рынке в России в настоящее время обращается более 18 000 наименований ЛС, что в 2,5 раза больше, чем в 1992 г. Большие трудности для врачей и провизоров создает стремление фармацевтических фирм выпустить одни и те же ЛС под разными названиями. Это относится не только к вновь создаваемым, но и к давно известным ЛС, пользующимся большим спросом. Так, например, кислота ацетилсалициловая имеет 439 синонимов, метамизол-натрий — 431, парацетамол — 370, циннаризин — 169, стрептоцид — 150, кислота аскорбиновая — 130, сибазон — 120, анаприлин — 140 и т.д. Запомнить все эти названия и синонимы практически невозможно; вместе с тем нельзя не учитывать, что каждое ЛС может поступать в аптечную сеть под разными «торговыми» названиями. Единой системы составления этих названий пока не существует, однако различные подходы при этом используются.

Классификация огромного арсенала ЛС имеет очень большое значение не только для создания рациональной системы информации о ЛС, но и проведения исследований по созданию новых ЛВ. Любая классификация не может быть постоянной. Создание новых ЛС, прогресс в области фармации и фармакологии требует совершенствования и пересмотра классификации ЛС. По динамике классификации ЛС, существовавшей в разные годы, можно судить о характере изменений, процессе исключения устаревших и включения в номенклатуру новых ЛВ, различных по химическому строению и фармакологическому действию. Проводя анализ номенклатуры ЛВ и их классификации, оценивая диапазон существующих ЛС, насыщенность и эффективность ЛС в каждой фармакологической группе, можно составлять прогнозы о целесообразности пополнения номенклатуры ЛВ в той или иной группе, о создании принципиально новых ЛВ для лечения сердечно-сосудистых, онкологических, инфекционных и других заболеваний.

Существуют два основных типа классификации ЛВ: химическая — по химической структуре и фармакологическая — по характеру действия ЛВ на организм. Каждая из этих классификаций имеет свои положительные стороны и недостатки. Фармакологическая классификация отражает принципы преимущественного действия ЛВ на ту или иную физиологичес-

кую систему (сердечно-сосудистую, центральную нервную и т.д.). Однако в одну и ту же группу при этом попадают ЛВ, различные по химическому строению. Химическая классификация позволяет очень четко распределить все ЛВ по группам и классам соединений в соответствии с их химической структурой. Но в одной и той же группе могут оказаться ЛВ с различным фармакологическим действием.

Для специалистов, работающих в области фармацевтической химии, более приемлемой является химическая классификация. Она имеет важное значение для проведения исследований в области синтеза, получения ЛВ из растительного и животного сырья, установления связи между их химической структурой и фармакологическим действием, для разработки методов фармацевтического анализа, основанных на различных физических и химических свойствах ЛВ, обусловленных особенностями химической структуры.

Все ЛВ в соответствии с химической классификацией подразделены на две большие группы: неорганические и органические. Неорганические классифицируют в соответствии с положением элементов в Периодической системе Д.И. Менделеева и по основным классам: оксиды, кислоты, гидроксиды, соли, комплексные соединения. Органические ЛВ 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 ЛВ подразделяют на алифатические (ациклические) и циклические, последние в свою очередь — на карбоциклические и гетероциклические соединения. Карбоциклические соединения объединяют два ряда веществ — алициклические и ароматические. Органические ЛВ, структура которых включает только атомы углерода и водорода (углеводороды), классифицируют как производные углеводородов, в молекуле которых один или несколько атомов водорода замещены на функциональные группы. По второму классификационному признаку в зависимости от наличия в молекуле той или иной функциональной группы алифатические и ароматические углеводороды подразделяют на галогенопроизводные, спирты, фенолы, простые и сложные эфиры, альдегиды и их производные (имины, оксимины, гидразоны, семикарбазоны, тиосемикарбазоны), кетоны, сульфокислоты, карбоновые кислоты и их производные (соли, ангидриды, амиды, гидразиды и др.), нитро- и нитрозосоединения, амины, гидразины и азосоединения. Гетероциклические соединения классифицируют по числу атомов, образующих цикл, природе гетероатомов и их количеству, а также по числу гетероциклов или характеру конденсированной системы, включающей гетероциклы и ароматические циклы.

Классификация имеет важное значение для обеспечения машинной обработки при планировании, организации производства и учета, стандартизации, ценообразовании ЛС. Она используется в автоматизированных системах управления в народном хозяйстве, является составной частью Единой системы классификации и кодирования технико-экономической информации. С этой целью разработан 93-й класс Общероссийского классификатора продукции (ОКП) «Лекарственные, химико-фармацевтическая продукция и продукция медицинского назначения». Он введен в действие в РФ с 1 июля 1994 г. Объектами классификации в 93-м классе ОКП являются лекарственные средства, изделия медицинского назначения, полупродукты, вспомогательные вещества.

Разобраться в применении огромного многообразия арсенала современных ЛС может помочь фармакотерапевтическая классификация. *В соответствии с существующими требованиями ЛС в ней должны распределяться по классам, затем по входящим в каждый из них группам и подгруппам. Каждое ЛС с его основным названием и синонимами должно иметь в подгруппах точную локализацию.* В 1996 г. ВОЗ опубликовала предложенный вариант «Анатомо-терапевтическо-химической классификации лекарственных субстанций» (АТХ). По ней все субстанции классифицируются на 14 групп в зависимости от органа или системы, на которые они действуют. Каждая группа включает терапевтические и фармакологические, а в некоторых случаях химические подгруппы. Каждая субстанция и лекарственная форма имеет свой буквенный и цифровой индекс.

Таким образом, АТХ представляет собой «банк данных», в котором четко индексировано каждое ЛС. Этот классификационный документ рассчитан, в первую очередь, на использование органами здравоохранения при планировании лекарственного обеспечения населения. Для использования врачами и провизорами АТХ представляет значительную сложность.

Широкое признание у врачей и провизоров получила фармакотерапевтическая классификация, разработанная проф. М.Д. Машковским, в наиболее современном виде представленная в последних изданиях пособия для врачей «Лекарственные средства». Она помогает установить, к какой группе относится ЛС, является ли оно новым или аналогом существующих, каковы его синонимы, состав. По этой классификации ЛС распределены по характеру действия на системы, органы, процессы по 13 основным классам. Эти классы разделены на группы, а последние — на подгруппы исходя из следующих признаков: основные фармакологические свойства, основные области медицинского применения, сходство в химической структуре. Это дает представление о существовании связи между химической структурой и фармакологическим действием субстанций. В каждой группе (подгруппе) первыми представлены ЛС — «родоначальники», характеризующие основные черты данной группы. Описание остальных дополняет и развивает представление о группе в целом. Ориентацию в «потоке» названий дает включение, помимо основных названий, большого количества синонимов.

В 1998 г. МЗ РФ выпущено официальное четвертое издание «Государственного реестра лекарственных средств», включающего перечень уникальных номеров (штрих-кодов) ЛС. Реестр и его электронная версия — «Клифар-госреестр» составлен на основании выданных МЗ РФ регистрационных удостоверений, приказов о разрешении к применению, ФС, нормативных документов на зарубежные ЛС. Реестр включает 5551 регистрационный номер на отечественные лекарственные, лечебно-профилактические и диагностические средства, разрешенные к медицинскому применению и промышленному выпуску в России, и 7227 — на зарубежные ЛС и средства медицинского назначения, в том числе стандартные образцы, вспомогательные вещества, ЛРС и препараты из них, МИБП, гомеопатические средства, поливитамины, а также лечебно-диагностические (в т.ч. радиоизотопные), медико-профилактические, дезинфекционные, лечебно-профилактические средства, средства для энтерального питания. Наличие электронной версии дает возможность ежемесячного внесения дополнений и изменений в информацию о регистрации ЛС.

Все дополнения и изменения были учтены при издании в 2001 г. очередного издания «Государственного реестра лекарственных средств», номенклатура которого значительно расширена и включает также биологические активные добавки (БАД) к пище. *Информация, приведенная в реестре, служит основой для формирования различных перечней и списков ЛС. В их числе «Перечень жизненно необходимых и важнейших ЛС», списки А и Б, списки безрецептурного и льготного отпуска. Указанные сведения необходимы также при обмене информации по контролю качества и сертификации ЛС.* Новое издание Государственного реестра значительно пополнило Единую информационную систему МЗ РФ, которая располагает теперь актуальной, полномасштабной и достоверной базой данных о зарегистрированных ЛС.

Ежегодно в России и за рубежом издается большое количество справочников, содержащих информацию о ЛС. Наиболее полным отечественным справочником является «Регистр лекарственных средств России» (РЛС), выдержавший пять изданий. Это — своеобразная национальная энциклопедия ЛС, производимых 335 отечественными и зарубежными фирмами и предприятиями. В основу 5-го издания РЛС положена анатомо-терапевтическо-химическая классификация ЛС. *По терминологическим спискам и классификациям РЛС совместим с Государственным реестром ЛС. РЛС содержит несколько перечней, с помощью которых можно установить торговые названия ЛС, список МНН (на русском языке), перечень производителей, а также указателей: алфавитный, предметный, нозологический по фармако-терапевтическим группам.* В 5-е издание РЛС включены описания 4050 ЛС.

В последние годы была выпущена целая серия регистров ЛС, в частности: «РЛС — Аптекарь 2000», «РЛС — Доктор 2000», «РЛС — Пациент 2000», а также «Энциклопедия лекарств 2002». Как это следует из названий, каждый такой регистр имеет свой круг пользователей. «РЛС — Аптекарь 2000» — второе переработанное и дополненное издание справочника для провизоров и фармацевтов, содержащее подробное описание ЛС, синонимов, аналогов фармакологического действия, способов применения, а также дозы, ЛФ. В «РЛС — Аптекарь 2000» включено более 1500 индивидуальных ЛВ. Он является ведущим отечественным источником информации о новейших ЛС. «РЛС — Доктор 2000» *выпущен уже третьим изданием. Представляет собой карманный справочник для практикующих врачей. Он содержит сведения о более 1500 современных ЛВ с подробной информацией об их применении.* «РЛС — Пациент 2000» — новое, не имеющее аналогов иллюстрированное популярное издание для пациентов, описывающее мир ЛС.

«Энциклопедия лекарств 2002» — первая российская энциклопедия ЛС, подготовленная ведущими фармакологами России. Содержит подробную новейшую информацию об отечественных и зарубежных ЛС, которые продаются в аптеках страны начиная с 2000 г. Включает описания, химическую структуру ЛС, синонимы и аналоги, а также нозологический указатель, впервые построенный по международной классификации болезней МКБ-10. «РЛС-CD: Энциклопедия лекарств 2002» — выпущена на компакт-диске. Это первый российский сертифицированный МЗ РФ электронный справочник о ЛС и их производителях. Он обеспечивает быстрый поиск всеобъемлющей, достоверной и актуальной информации обо всех ЛС, разрешенных к применению в России. Содержит сведения о 1500 ЛВ и содержащих их более чем 30 000 лекарственных форм.

Для достижения структурной и номенклатурной совместимости с международными каталогами — классификаторами ЛС во ВНИИФ разработан и зарегистрирован Госстандартом РФ №844213 от 24 февраля 1998 г. «Классификатор лекарственных средств». Он представляет собой словарь-справочник по номенклатуре отечественных и зарубежных ЛС, участвующих в торговом обороте на фармацевтическом рынке России. Положение о введении классификатора утверждено приказом МЗ РФ №167 от 19 мая 1998 г. Он широко используется в работе Центров фармацевтической информации в различных регионах России.

Создание новых отечественных ЛС, расширение номенклатуры ЛС, закупаемых по импорту, настоятельно требуют определенной их дифференциации и установления степени важности в лекарственной терапии. Эта работа была проведена Межведомственным научным экспертным советом по ЛС в 1989–1991 гг. Ведущими учеными и специалистами проведен экспертный анализ около 3000 наименований ЛС. В результате были выделены наиболее эффективные, имеющие стабильную перспективу дальнейшего использования 784 важнейших ЛС, 149 иммунобиологических препаратов, потребности в которых населения и учреждений здравоохранения должны удовлетворяться полностью. Указанные средства включены в «Перечень жизненно необходимых и важнейших препаратов», который утвержден 3 января 1992 г. МЗ РФ в качестве нормативного документа. Этот перечень систематически пересматривался. В 1998 г. в него были включены 394 ЛС, в 2000 г. — около 350 ЛС.

Новый «Перечень жизненно необходимых и важнейших ЛС» был утвержден распоряжением Правительства Российской Федерации от 20 марта 2003 г. №357-Р. Он включает около 500 ЛС, их номенклатура значительно дополнена и претерпела определенные изменения по сравнению с предыдущими перечнями. Кроме ЛС в перечень включены также вакцины, сыворотки, иммуноглобулины, диагностикумы, тест-системы. Учреждение перечисленных перечней имеет основную цель — улучшить лекарственное обеспечение населения России. Вошедшие в них ЛС должны в первую очередь закупаться для государственных нужд и включаться в нормативные документы, регистрирующие лекарственное обеспечение медицинских учреждений и льготных категорий населения регионов Российской Федерации. Составлен перечень по фармакологической классификации. Все ЛС распределены по 19 фармакотерапевтическим группам. В соответствии с рекомендациями ВОЗ в основу перечня положено международное непатентованное наименование (МНН) лекарственного средства. После названия индивидуального ЛВ приведены важнейшие ЛФ.

## 1.5. Структура управления и основные направления фармацевтической науки

Центром развития научных исследований в области медицины и фармации в нашей стране является Российская академия медицинских наук (РАМН). В состав РАМН входят отделения: клинической медицины, медико-биологических наук, профилактической медицины, Сибирское отделение. Каждое из них имеет свою систему управления и научно-исследова-

тельские учреждения (НИИ). **В отделении медико-биологических наук представлены** действительные члены и члены-корреспонденты по фармацевтическим специальностям: биофармации, фармацевтической химии.

Кроме НИИ, работающих в составе РАМН, ряд отраслевых институтов подчинены МЗ РФ. Оно осуществляет организационное руководство научной деятельностью подведомственных НИИ и вузов. Координацию научных исследований в области здравоохранения осуществляет Ученый совет МЗ РФ, в состав которого входят ведущие ученые страны, представляющие все отрасли медицинской и фармацевтической науки. Ученый совет включает около 50 секций по различным разделам медицинской науки, в том числе секцию по фармации.

До 50-х гг. в СССР не было единого центра, координирующего деятельность НИИ и учебных институтов фармацевтического профиля. В 1957 г. Пленум Всесоюзного научного общества фармацевтов принял решение о создании союзной проблемной комиссии по фармации «Основы развития фармации и изыскание новых способов изготовления лекарств и методов их анализа». Председателем ее был назначен заслуженный деятель науки РСФСР проф. П.Л. Сенов. На разных этапах существования проблемная комиссия находилась в подчинении АМН СССР, Совета по координации НИР, Научно-технического совета и Ученого медицинского совета МЗ СССР. С декабря 1970 г. она была переименована в союзную проблемную комиссию №35 «Фармация» при отделении медико-биологических наук АМН СССР. Ее председателем в 1976 г. была утверждена член-кор. АМН проф. А.И. Тенцова. В этот период комиссия объединяла научные коллективы 29 НИИ и учебных институтов (факультетов).

В связи с возрастанием роли фармацевтической науки в решении актуальных задач здравоохранения в мае 1990 г. президиум АМН СССР принял решение о создании самостоятельного Научного совета по фармации №48 при АМН СССР. Он осуществляет свою деятельность на базе головного Всесоюзного научно-исследовательского института фармации (переименованного в НИИФ), функцией которого является организационное, материальное, кадровое и финансовое обеспечение деятельности Научного совета. В состав совета входят видные ученые, возглавляющие основные направления фармацевтической науки.

До 2000 г. НИИФ совместно с Научным советом осуществлял прогнозирование, комплексное планирование, экспертизу и координацию научных исследований по фармации в РФ. В 2001 г. научно-исследовательский институт фармации был передан в структуру Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова.

В научно-исследовательских институтах и вузах есть свои проблемные комиссии по различным направлениям, в области которых осуществляется научная деятельность коллектива. В задачи внутривузовской проблемной комиссии по фармации входят планирование научной работы, рассмотрение отчетов по науке, утверждение тем докторских и кандидатских диссертаций, контроль за ходом научных исследований и внедрением их результатов в практическую деятельность аптекных и других учреждений здравоохранения, а также медицинской промышленности.

В настоящее время в России научные исследования в области фармации проводятся в трех фармацевтических академиях (Пятигорск, Санкт-Петербург, Пермь), в Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова и на 28 фармацевтических факультетах медицинских университетов и академий, а также в ряде НИИ фармацевтического и медицинского профиля.

Современная фармацевтическая наука в последние годы развивается с учетом изменившейся социально-экономической ситуации в России, обеспечивая потребности фармации и практического здравоохранения. К факторам, определяющим развитие фармацевтической науки, следует отнести прежде всего достижения смежных наук (химии, физики, биологии, медицины, экономики), а также сырьевые, материальные, финансовые, кадровые ресурсы, состояние законодательной базы, информационный потенциал.

Научные исследования в области фармации в России проводятся по 4 основным направлениям: организационно-экономические исследования, фармацевтическая технология и биофармация, фармацевтическая химия, изучение лекарственных растений. Эти направления тесно связаны между собой.

Исследования в области фармацевтической химии направлены на изыскание ЛВ синтетического и природного происхождения, разработку методов фармацевтического и биофармацевтического анализа. Основная практическая цель общих проблем фармацевтической химии — создание и обеспечение качества ЛС.

Расширение производства и номенклатуры ЛС, повышение требований к их качеству, необходимость оперативного получения результатов контроля настоятельно требуют использования современных достижений в области химии, физики, математики для развития исследований в области фармацевтического анализа. Причем результаты этих исследований чрезвычайно важны не только для теории и практики фармацевтической химии. Они совершенно необходимы для дальнейшего развития целого ряда других фармацевтических наук, т.к. невозможно вести исследования на современном уровне в области технологии лекарств, биофармации, фармакогнозии, фармакокинетики, токсикологической химии без предварительной разработки высокочувствительных, точных, быстровыполнимых, специфичных, экономичных способов анализа ЛВ и ЛФ.

Основным гарантом высокого качества ЛС при серийном производстве, обеспечения их эффективности и безопасности применения является стандартизация. Постоянное пополнение номенклатуры ЛС за счет создания отечественных и зарубежных ЛП, непрерывно возрастающие требования к качеству обуславливают необходимость постоянного совершенствования системы государственной стандартизации. Особо важное значение имеет стандартизация в нашей стране в связи с коренным реформированием экономики, переходом к рыночным отношениям. Выпуском и реализацией ЛС стали заниматься предприятия различных форм собственности, в т.ч. из отраслей, далеких от фармацевтической деятельности; возрастает поток зарубежных ЛП от малоизвестных фирм, недостаточен уровень требований НД к качеству ЛС. Все указанные и другие факторы настоятельно требуют новых подходов к оценке качества ЛС, обеспечивающих их высокую терапевтическую активность и безопасность. Вот почему стандартизация лекарственных средств — это одно из важнейших направлений фармацевтической науки.

ких соединений. По этим признакам можно провести направленный синтез новых соединений, обладающих заданным спектром фармакологического действия, т.е. оптимизированный процесс поиска новых ЛВ.

В последние годы для прогнозирования биологической активности химических соединений используют систему Интернет. Разработана Интернет-версия программы PASS, обеспечивающая с помощью имеющейся базы данных возможность получения по структурной формуле химического соединения прогноза спектра биологической активности, включающего более 700 фармакологических эффектов и механизмов действия.

Разработан и отлажен сервер прогноза биологической активности химических соединений. При входе на сайт программы PASS пользователь может получить информацию о программе и выполнить прогноз спектра биологической активности интересующего его вещества. Для этого он посылает на прогноз структуру молекулы и принимает результаты прогноза.

## ГЛАВА 3.

# ИСТОЧНИКИ И МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

### 3.1. Источники получения лекарственных веществ

Источником получения неорганических ЛВ является минеральное сырье, причем используют либо сами минералы, либо отдельные элементы.

Для получения синтетических органических ЛВ применяют продукты сухой перегонки каменного угля, дерева, горючих сланцев, а также различные фракции нефти. Переработкой этих видов сырья занимается коксохимическая, лесохимическая и нефтеперерабатывающая промышленность. Продукты переработки широко используются в самых различных отраслях народного хозяйства, в том числе в медицинской промышленности.

Каменноугольная смола представляет собой сложную смесь, которая включает более 480 различных ароматических и гетероциклических соединений. С помощью ректификационных колонок каменноугольную смолу подвергают разделению на фракции. В табл. 3.1 указаны температурные интервалы (пределы выкипания) и основные продукты, содержащиеся в каждой фракции.

Затем каждую фракцию перегоняют в более узком температурном интервале, выделяя индивидуальные вещества. Для их очистки используют адсорбцию, обработку серной кислотой (сульфирование), щелочами (выделение фенолятов) и т.д. Выделенные индивидуальные вещества служат исходными продуктами для основного и тонкого органического синтеза различных соединений, в том числе ЛВ.

Аналогично перерабатывают древесину, которая при сухой перегонке образует древесный уголь и две фракции жидко-стей (древесную смолу). Одна из них содержит метиловый спирт, ацетон и уксусную кислоту, а другая (древесный деготь) — фенолы, фенолокислоты, жирные кислоты, углеводы и некоторые другие органические вещества. Древесина является также источником получения фурфурола, крезоло, эфиров пирокатехина и пирогаллола.

#### 3.1. Фракции каменноугольной смолы

Фракции	Пределы выкипания, °С	Основные компоненты
Легкая	80-160	Бензол, толуол, ксилол, тиофен, сероуглерод, пиридин и др.
Фенольная	165-210	Фенол, крезолы, нафталин, азотистые и сернистые соединения (инден, кумарон и др.)
Нафталиновая	216-230	Нафталин, метилнафталин, тионафтен, индол и др.
Поглотительная	235-300	Производные нафталина, ацетанафтен, флуорен, индол и др.
Антраценовая	280-360	Антрацен, фенантрен, карбазол, их аналоги, парафины и др.
Пек каменноугольный	Выше 360	Парафины, пирен, хризен и др.

Используют в качестве исходных веществ для синтеза ЛВ продукты переработки нефти, которая представляет собой смесь около 1000 соединений — главным образом углеводов различных классов, а также сернистых и азотистых соединений (производные пиррола, пиридина, хинолина, индола, карбазола). В медицине и фармации применяют смеси жидких и твердых предельных углеводов и азотистые соединения, получаемые при перегонке нефти.

Более 40% ЛС, используемых в медицине, имеют растительное происхождение. Как правило, их отличают малая токсичность и отсутствие побочных эффектов при длительном применении. В настоящее время, по данным ВОЗ, в 73 странах мира для лечебных целей применяют около 10 000 видов лекарственных растений, но в официальные издания 38 стран входит только около 2000 видов. *Экспертами ВОЗ составлен «Перечень наиболее широко используемых во всем мире видов лекарственных растений», в который вошли 235 наименований. В нашей стране применяют примерно 170 видов растений и получают из них более 100 ЛВ.*

Растительное сырье — листья, цветки, корки, семена, плоды, корни растений — само по себе может представлять лекарственные средства. В растениях обнаружено более 12 000 химических соединений различных классов. Из ЛРС выделяют эфирные и жирные масла, смолы, белки, углеводы, которые либо прямо используют как ЛС, либо в качестве исходного сырья для их получения. ЛРС является источником получения природных БАВ: алкалоидов, терпенов, гликозидов, витаминов. Выделенные в виде индивидуальных соединений, они представляют собой ЛВ. Путем экстракции из растительного сырья получают также галеновые препараты.

Из сырья животного происхождения получают индивидуальные вещества — гормональные препараты. К этому виду сырья относят органы, ткани, железы убойного скота. Продуцентами антибиотических веществ являются микроорганизмы. Они стали источниками получения ценнейших ЛП — антибиотиков.

Большие перспективы имеет использование гидробионтов (морских организмов) для получения ЛВ. Гидробионты оказались носителями азотсодержащих, алифатических веществ, галогенсодержащих соединений ароматического ряда (производных бензола), гетероциклических производных, содержащих гетероатом азота, полиеновых кислот, терпеноидов и др.

Одной из общих тенденций развития химико-фармацевтической промышленности в стране был переход от выделения индивидуальных ЛВ из труднодоступного растительного и другого сырья к осуществлению их полного синтеза. Уже в 30-х гг. осуществлен промышленный синтез пилокарпина, в последующие годы — кофеина, теофиллина, теобромина, затем левомицетина, эфедрина, атропина, гоматропина и др.

### 3.2. Основные направления создания новых лекарственных веществ

Научные принципы создания ЛС стали формироваться в начале XX в. До этого их обнаруживали случайно или, используя опыт народной медицины, среди растений. Случайно было обнаружено наркотизирующее действие хлороформа, этанола, закиси азота, снотворное действие барбитуратов, сосудорасширяющий эффект нитратов и т.д. *Но уже в конце XIX в. ряд ЛВ был создан в результате эмпирического поиска. Исследуя жаропонижающую активность производных анилина, получили ацетанилид и фенацетин, из фенола и салициловой кислоты был получен сложный эфир — фенилсалицилат, проявляющий после гидролиза в кишечнике антисептическое и противовоспалительное действие более «мягкое», чем исходные компоненты и т.д.*

Несмотря на то что в последующие годы все шире стали применять научные подходы создания ЛВ, эмпирический поиск своего значения полностью не потерял. И сейчас продолжают им пользоваться, подвергая скринингу как вновь синтезированные органические соединения, так и продукты природного происхождения, выделенные из растений, грибов, животного сырья. Исходя из рассмотренных предпосылок создания новых ЛВ, можно выделить следующие основные направления в решении этой проблемы.

**Выделение и изучение биологически активных веществ** (алкалоидов, гормонов, терпенов, гликозидов, сапонинов, кумаринов). Это один из важнейших принципов получения ЛВ, имеющий уже вековую историю. Так были получены кокаин, морфин, хинин, пилокарпин, платифиллин и др.

**Химическая модификация структуры известных синтетических и природных ЛВ.** Сущность ее заключается в изменении химического строения известного ЛВ с целью получения нового, более активного. Примером может служить модификация структуры природных пенициллинов или цефалоспоринов с целью получения более активных синтетических аналогов. Используется также прием получения структурных аналогов с новой направленностью фармакологического действия. Например, в результате исследования побочного диуретического действия у сульфаниламидов создан целый ряд диуретических средств, производных сульфонилмочевины.

**Воспроизведение биогенных физиологически активных веществ.** Получение витаминов, гормонов, ферментов, аминокислот из растительного и животного сырья сопряжено с рядом трудностей. Основной из них является малое их содержание и сложность выделения. Поэтому более эффективной является разработка способов синтеза этих веществ химическим, микробиологическим, генноинженерным путем. Так получают рибофлавин, кислоту никотиновую, ряд гормональных препаратов и др.

**Введение фармакофора известного ЛВ в молекулу нового органического соединения.** Фармакофором называют фрагмент молекулы, обуславливающий фармакологическую активность ЛВ. Так, например, получение многочисленных противоопухолевых ЛВ было осуществлено путем введения в молекулу дихлорэтиламинового фрагмента.

**Принцип молекулярного моделирования,** сущность которого состоит в предварительном установлении стереохимических особенностей молекулы ЛВ и биорецептора. Например, измерение с помощью рентгеноструктурного анализа расстояний между атомами или зарядами у стероидных соединений и синтез на этой основе аналогов с заданными на молекулярном уровне параметрами. На основе этого принципа созданы синтетические аналоги эстрогенных гормонов, не имеющие стероидной структуры.

**Создание ЛВ на основе естественных метаболитов** используется в различных направлениях. Способность возмещать необходимое физиологически активное вещество при недостатке его поступления или образования в организме открывает большие возможности заместительной терапии. Вместе с тем полученное на основе естественного метаболита ЛВ может оказывать при наличии определенного патологического состояния выраженный фармакологический эффект. Он возникает за счет активации или корреляции биохимических процессов и физиологических реакций и направлен на ликвидацию патологических сдвигов. Это позволило создать на основе метаболитов ЛВ — антидепрессанты, антиконвульсанты, антиаритмики, анальгетики, иммуномодуляторы, ноотропы и др. Особенно важно, что эти ЛВ отличаются безопасностью и быстрым проявлением указанной активности (в течение нескольких минут).

**Использование антиметаболитов** основано на создании синтетического ЛВ, сходного по химической структуре с метаболитом. При применении такого антиметаболита происходит процесс подмены метаболита в естественных биологических реакциях. Возникает нарушение (торможение) функции ферментных систем имитаторами метаболита. Этот принцип лежит в основе действия сульфаниламидных, многих противоопухолевых и противовирусных средств. Как правило, антиметаболиты не вызывают побочных эффектов благодаря сходству химической структуры с биогенными веществами.



**Использование комбинаторной химии**, сущность которой состоит в совмещении химических и биологических методов. Создана эта методология в 1990-х гг. и основана на параллельном синтезе и биологических испытаниях большого числа новых соединений в очень малых количествах. На твердых подложках в миниатюрных реакционных ячейках получают до нескольких тысяч соединений в день и тут же тестируют их в виде смесей или после выделения индивидуальных веществ. В совокупности с автоматизацией параллельного синтеза целых семейств веществ значительно сокращаются затраты реагентов при очень большом росте производительности.

Поиск экономичных схем синтеза осуществляется также блочным методом, позволяющим получать БАВ малым числом стадий из крупных фрагментов молекул или блоков, которые связывают между собой. Уже в самой химической структуре многих сложных природных соединений заложена информация о возможных путях их синтеза. Извлечь ее помогает блочный метод на основе деструктивного подхода, позволяющего осуществить подбор блоков, необходимых для последующего синтеза.

**Генная фармакология** возникла на основе достижений современной генетики в последние годы. Суть ее заключается в использовании для лечебных целей и для управления действием ЛС «клонированных» генов и других генетических приемов. Эти исследования находятся на начальной стадии и требуют еще серьезного изучения с точки зрения безопасности для больного.

Таким образом, в настоящее время используются самые разнообразные принципы создания новых ЛВ от различных вариантов скрининга до выявления и исследования биологически активных веществ растительного и животного происхождения, воспроизведения их синтетическим путем и получения различных модификаций молекул.

### 3.3. Получение лекарственных веществ из растительного и животного сырья

#### 3.3.1. Общие методы выделения биологически активных веществ

Основой для проведения исследований в области выделения новых ЛВ из растений обычно являются сведения, имеющиеся в народной медицине, или другие предпосылки, позволяющие считать, что в растении содержатся БАВ. Обязательным условием является наличие необходимых ресурсов для исходного сырья. Если его в природе недостаточно, то оно вводится в культуру, что требует проведения необходимых испытаний.

Для получения ЛС перспективные растения подвергают химическим исследованиям. При этом изучается процесс накопления БАВ в зависимости от климатических, возрастных, сезонных, суточных изменений. Это позволяет выбирать оптимальные условия выращивания или заготовки дикорастущего ЛРС. Затем осуществляют разработку оптимальных условий выделения суммы и последующего разделения БАВ.

Выделение БАВ из растительного и животного сырья, их разделение и очистка представляют собой сложную задачу. Несмотря на многообразие видов сырья, физических и химических свойств извлекаемых соединений, процесс их выделения состоит в основном из следующих стадий: измельчение исходного сырья, приведение его в тесный контакт с растворителем, отделение экстракта от сырья, удаление и регенерация растворителя из экстракта и исходного сырья, выделение и очистка биологически активного вещества.

Экстракция природных веществ из растительных или животных тканей может быть осуществлена либо извлечением комплекса содержащихся в них соединений с последующим разделением на отдельные компоненты, либо последовательной экстракцией отдельных соединений или классов соединений. Обычно в растениях содержится несколько биогенетически связанных соединений, сходных по химической структуре и свойствам, что значительно усложняет задачу. Вот почему чаще всего извлекается сумма БАВ с примесью других сопутствующих природных соединений, содержащихся в исходном сырье.

Из ранее не исследованного растительного или животного сырья экстракцию последовательно проводят растворителями с повышающейся полярностью. Если объектом служат сухие ткани, то проводят возгонку или перегонку с водяным паром с последующей экстракцией следующими растворителями: петролейным эфиром, эфиром, хлороформом, этанолом, водой (последовательно — холодной, теплой, подкисленной, подщелоченной). В случае необходимости создают более узкие интервалы pH водных растворов. Нередко из полученных водных извлечений БАВ экстрагируют растворителем, не смешивающимся с водой (эфиром, хлороформом). Затем после отделения экстракта и отгонки растворителя получают выделяемое вещество.

При выделении БАВ необходимо учитывать возможность их разложения под влиянием растворителей, температуры, условий выполнения экстракции, а также воздействия ферментов, содержащихся в растительном или животном сырье. Особенно важно учитывать эти обстоятельства при проведении перекристаллизации, возгонки, различных видов перегонки. Поэтому для очистки лабильных органических веществ обычно пользуются перегонкой в вакууме при  $13,33-19,99 \cdot 10^2$  Па (10-15 мм рт. ст.) или высоком вакууме при  $1,33-0,133$  Па (0,01-0,001 мм рт. ст.).

Главную массу растительного сырья составляют клетчатка, белки, хлорофилл, смолы, слизи, дубильные и другие вещества. Поэтому очень сложно отделить БАВ от этих сопутствующих веществ. В химико-фармацевтической промышленности для этой цели пока еще широко используются различные варианты экстракции (непрерывная, полунепрерывная, реэкстракция и др.). Применяют также более современные методы разделения, например метод многократного фракционного экстрагирования, или метод противоточного экстрагирования, а также электрофорез, диализ, позволяющие разделять сложные смеси высокомолекулярных веществ. Недостатками указанных методов являются возможная дезактивация БАВ вследствие низкой их стабильности и недостаточная степень очистки.

Наряду с этими методами все шире используют различные варианты хроматографии. Для выделения, разделения и очистки от примесей органических соединений пользуются колоночной и ионообменной хроматографией.

Более перспективно использование для выделения метода гелепроникающей хроматографии, позволяющего разделять смеси на составляющие компоненты, различающиеся по молекулярной массе. Химическая инертность используемых при этом неподвижной и подвижной фаз исключает возможность дезактивации выделяемых веществ. В случае необходимости хроматографический процесс разделения нестабильных веществ можно проводить в холодильной камере.

Выделенное соединение подвергают структурному химическому исследованию, а затем изучают его фармакологическое действие.

### **3.3.2. Получение лекарственных веществ методом культуры тканей высших растений**

В нашей стране заготавливаются десятки тысяч тонн ЛРС. Однако потребность в БАВ, содержащихся в растениях, с каждым годом возрастает, а природные запасы лекарственных растений снижаются вследствие интенсивной урбанизации, освоения новых пахотных земель, сокращения лесных угодий и т.д.

Указанные обстоятельства потребовали изыскания новых путей получения БАВ. Одним из них является принципиально новый метод получения этих веществ, основанный на использовании в качестве сырья изолированных тканей и клеток, растущих на искусственных питательных средах. Доказано, что в этих условиях растительные клетки способны синтезировать различные БАВ подобно тому, как это происходит при выращивании самого растения. Кроме того, клетки культуры тканей могут быть использованы для биотрансформации ряда БАВ. Все это дает возможность разработки технологии получения БАВ, обладающих различным фармакологическим действием.

Исследования в области культуры тканей и клеток различных растений проводятся в последние десятилетия во многих странах, особенно в США, Англии, Японии. Основные направления исследований — получение штаммов культур лекарственных растений и скрининг выделяемых ими БАВ, полученных в условиях культур тканей растений, для выявления наиболее эффективных ЛВ.

Научные основы метода культуры тканей высших растений начали разрабатываться в нашей стране в 1959 г. в Институте физиологии растений АН СССР им. К.А. Тимирязева. Здесь проведены исследования культуры ткани мака снотворного — источника морфиновых алкалоидов. Учитывая сложность синтеза этой группы алкалоидов и ликвидацию посевов мака снотворного, культура его ткани остается единственным путем получения алкалоидов группы морфина.

Систематические исследования культуры ткани раувольфии змеиной и жень-шеня проведены в С.-Петербургской химико-фармацевтической академии. Разработана оригинальная технология выращивания тканей. Активизируются работы в ВИЛАР по культивированию тканей таких ЛР, как крестовник ромболоистный, скополия гималайская, наперстянка шерстистая и красная, паслен дольчатый, диоскорея дельтовидная, стефания гладкая и др. Экстракцию алкалоидов можно производить как из высушенной (выход до 88%), так и из сырой (до 80%) биомассы. Технология выделения алкалоидов из биомассы мало отличается от их получения из ЛРС.

Конечно, культура растительных тканей не всегда может заменить традиционные способы выращивания ЛРС. В тех случаях, когда сырьевая база может быть легко обеспечена за счет гарантированных запасов дикорастущих видов в природе или в условиях сельскохозяйственного производства, не имеет смысла заниматься клеточной промышленной технологией. Однако несомненный интерес такая технология представляет для эндемичных видов, многих тропических и субтропических растений, выращивание которых в силу климатических условий невозможно в нашей стране (строфант, пилокарпус, физостигма, ипекакуана, чилибуха и др.).

## **3.4. Получение лекарственных веществ на основе применения биологического синтеза**

### **3.4.1. Общие представления о биотехнологии и ее основные отрасли**

Одним из перспективных путей получения ЛВ является биотехнология с использованием методов генной инженерии. Ее основу составляют генетические ресурсы, заложенные в клетках растений, животных и микроорганизмов. Современный уровень развития химии, биологии и других наук позволяет изменять молекулы, входящие в состав биологических систем, и создавать их варианты, которые не могли появиться в процессе естественной эволюции.

Биотехнология — это технология получения различных продуктов из живых клеток различного происхождения. Успешное развитие биологии значительно обогатило такие направления биотехнологии, как техническая биохимия, микробиология, и привело к возникновению принципиально новых, перспективных направлений — генетической и клеточной инженерии. Объектами биотехнологии являются культивируемые ткани и клетки животных и растений (высших организмов), а также микроорганизмы, созданные методами генной инженерии, т.е. путем переноса генетического материала от одних организмов к другим, в том числе от высших к одноклеточным.

Понятие «клеточная инженерия» включает использование либо самих культивируемых клеток, либо различных манипуляций с ними для создания новых технологий. Клеточное конструирование осуществляют гибридизацией или введением в них чужеродного генетического материала (клеточных органелл, бактерий). Результатом клеточного конструирования является улучшение клеток-продуцентов в культуре или получение клеточных систем с новыми свойствами, а в случае растительных клеток — получение растений с новыми свойствами.

Биотехнология обеспечивает самые прогрессивные методы получения новых ЛВ. Начиная со второй половины 70-х гг. в нашей стране и за рубежом, особенно в США, Японии, ФРГ, создана отрасль биотехнологии, обеспечивающая получение ЛВ на основе использования генной инженерии. С помощью генной инженерии были разработаны новые штаммы микроорганизмов, позволившие получить гормональные вещества, осуществить микробиологический синтез инсулина, интерферона и других ценных веществ, синтезируемых только организмом человека.

Чрезвычайно важно, что в качестве источников сырья для биотехнологии все шире используются непищевые растительные ресурсы и отходы сельского хозяйства, пищевой промышленности. Это позволяет превратить биотехнологию в безотходное производство. Сравнительная оценка продолжительности традиционных и биотехнологических методик убедительно подтверждает преимущества последних.

Наибольший интерес для фармации представляют такие отрасли биотехнологии, как производство вторичных метаболитов, протеиновая технология, получение моноклональных антител, инженерная энзимология.

Традиционная методика получения ЛВ путем выращивания растений на опытном поле требует длительного времени (1-6 мес.). Более экономично использование биотехнологической методики, основанной на выращивании каллусных и меристемных клеточных культур (7-14 дней). При получении биологически активных веществ из животных тканей традиционный способ разведения животных требует 1-9 мес., выращивание культуры клеток ткани на твердой фазе — 7-10 дней. Меньше всего времени, всего 1-3 дня, требуется для получения БАВ путем культивирования микроорганизмов, так как они растут быстрее клеток растений и животных и требуют простых питательных сред.

Сущность протеиновой технологии заключается в применении генетически измененных микроорганизмов. Это позволяет значительно снизить стоимость дорогостоящих ЛВ, например таких, как инсулин или интерферон, требующих для производства дефицитного природного сырья.

Так, наиболее продуктивными для получения интерферона являются дрожжевые клетки. Введение в них чужого гена осуществляют с помощью вектора, которым служат минихромосомы (плазмиды), содержащиеся во многих бактериях и состоящие из маленьких кольцевых молекул ДНК. Технология введения гена состоит в его выделении из бактерии, создании рекомбинантных ДНК, встройке их в микробную или животную клетку — реципиент, которая приобретает новое свойство — продуцировать заданный белок.

Получение моноклональных антител — метод иммунной биотехнологии. Он основан на создании гибридов, продуцирующих моноклональные антитела ко многим антигенам бактерий, вирусов, животных и растительных клеток. Метод позволяет получать чистые ферменты и белки.

Важной составной частью современной биотехнологии является инженерная энзимология. Одно из ее достижений — создание иммобилизованных ферментов — нового типа биокатализаторов. В отличие от природных ферментов они обладают термостабильностью, работают в широком интервале рН, могут использоваться многократно, легко отделяются от продуктов реакции. В химико-фармацевтической промышленности иммобилизованные ферменты используются для разделения рацемических смесей аминокислот, биосинтеза ряда природных веществ и их полусинтетических аналогов, в частности 6-аминопенициллановой (6-АПК) и 7-аминодезацетоксицефалоспоровановой кислот и др.

### 3.4.2. Микробиологический синтез

Промышленный способ получения химических соединений и других продуктов, осуществляемый благодаря жизнедеятельности микробных клеток, известен под названием микробиологического синтеза. Такие его продукты, как пекарские дрожжи, известны давно, однако широкое использование микробиологического синтеза началось с 50-х гг. XX в. в связи с освоением производства пенициллина. С этого времени начала бурно развиваться микробиологическая промышленность.

В процессе микробиологического синтеза происходит образование сложных веществ из более простых в результате функционирования ферментных систем микробной клетки. Этим он отличается от брожения, в процессе которого также образуются продукты обмена веществ микроорганизмов (спирты, кислоты и др.). Однако брожение сопровождается, наоборот, ферментативным распадом органических веществ. Микробиологический синтез использует способность микроорганизмов размножаться с большой скоростью и выделять избыточные количества продуктов обмена веществ (аминокислот, витаминов и др.), во много раз превышающие потребности микробной клетки. Такие микроорганизмы-продуценты выделяют из природных источников или получают мутантные штаммы, более активные, чем природные. В последние годы в качестве продуцентов применяют культуры, полученные методами генной инженерии, в которых функционирует чужеродный для них ген. Исходным сырьем для микробиологического синтеза органических соединений служат дешевые источники азота (нитраты) и углерода (углеводороды, углеводы, жиры).

Микробиологический синтез включает ряд последовательных стадий, основными из которых являются: подготовка необходимой культуры микроорганизма-продуцента, выращивание продуцента, ферментация (культивирование продуцента в заданных условиях) или собственно процесс синтеза, фильтрация и отделение биомассы, выделение и очистка полученного продукта, высушивание.

В настоящее время микробиологический синтез широко используют для промышленного получения аминокислот, витаминов, провитаминов, коферментов и ферментов, нуклеозидфосфатов, алкалоидов и ряда других ЛВ.

Микробиологический синтез витаминов и коферментов все шире включается в новые технологические схемы. Использование достижений в области физиологии микроорганизмов — продуцентов БАВ — позволяет оптимизировать биосинтез и увеличивать их выход. Использование в промышленности указанных методов дает возможность применять более дешевые источники сырья, увеличивать выход продукции, заменять дорогостоящие и трудоемкие стадии химического синтеза.

Изучение химии и биохимии микробных ферментов не только расширяет возможности получения, но и позволяет выявить существование новых витаминов и ферментов. Это открывает пути создания новых ЛВ природного происхождения.

Большинство органических кислот получают химическими методами из продуктов переработки нефти и сухой перегонки древесины. Однако, когда кислота используется для пищевых или медицинских целей или синтез ее является сложным, целесообразно использовать микробиологические методы. Сейчас лимонную, глюконовую, кетоглуконовую и итаконную кислоты получают только микробиологическим путем, а молочную и уксусную — как химическим, так и микробиологическим методами. Многие из этих кислот либо сами являются ЛВ, либо используются в качестве исходных продуктов их синтеза или получения солей. Основным сырьем для производства органических кислот ранее служили углеводы (глюкоза, сахароза, крахмал). Начиная с 60-х гг. XX в. для этой цели все шире используется непищевое сырье — нормальные парафины нефти в сочетании со специально селекционированными штаммами дрожжей.

Микроорганизмы являются продуцентами аминокислот, используемых в медицинской практике, или полупродуктами синтеза ЛВ. Производство аминокислот в настоящее время — широко развитая отрасль биотехнологии. В нашей стране широко развито промышленное производство триптофана, лизина, лейцина, изолейцина, пролина и других аминокислот. Технология производства основана на управляемом процессе ферментации с использованием методов традиционной селекции. С этой целью предварительно производится отбор мутантов для создания штаммов — продуцентов той или иной аминокислоты. Такие штаммы являются активными продуцентами аминокислот, в том числе применяемых в медицине.

При получении ряда ЛВ используется микробиологическая трансформация органических соединений, т.е. превращение одних органических соединений в другие, осуществляемое ферментами микроорганизмов. Преимущество микробиологической трансформации по сравнению с органическим синтезом заключается в специфичности действия ферментов и выполнении биосинтеза в «мягких» условиях (в водной среде при температуре не выше 100°C), что значительно упрощает технологию. При этом существенно уменьшается образование побочных продуктов и вредных отходов.

Микробиологическая трансформация может быть применена для превращений органических соединений с помощью таких процессов, как окисление, восстановление, аминирование, декарбоксилирование, дезаминирование, гидролиз, метилирование, конденсация, этерификация, галогенирование, изомеризация, расщепление на оптические антиподы, синтез нуклеотидов из предшественников и др.

Установлена таксономическая специфичность ряда микробиологических трансформаций. Так, например, гидрокселирование стероидов происходит в присутствии ряда грибов, а восстановление стероидов — мукобактерий. Окислению аминокислот способствует наличие стрептомицетов, а дезаминированию и восстановлению — дрожжи; окисление различных углеводов и расщепление ароматического кольца происходит под влиянием псевдомонад, а гидрокселирование ароматического ядра — в присутствии артробактерий и т.д.

Сущность биохимического окисления заключается в использовании изолированных органов животных. Так, например, получают 11-окистероиды, пропуская через изолированные надпочечники или их гомогенаты раствор соответствующего стероида.

Для микробиологического окисления стероидных соединений (например, прогестерона в положении 11) используют микроорганизмы некоторых видов *Rhizopus*. Такого типа окисление отличается от биохимического сравнительно более простой технологией выделения, очистки и значительным выходом (30-60%) конечного продукта.

В нашей стране микробиологическая трансформация широко используется при промышленном получении стероидных гормонов, в частности преднизолона из гидрокортизона, преднизона из кортизона, гидрокортизона из кортексолона и т.д. Применение микроорганизмов в синтезе таких ЛВ, как кортизон, гидрокортизон и др., позволило во много раз снизить стоимость производства.

Ряд полисахаридов, используемых в медицине в качестве заменителя плазмы крови, также продуцируется микроорганизмами. Перспективным оказалось использование полисахаридов в качестве антисептиков. Ученые Санкт-Петербургской химико-фармацевтической академии на основе оригинального полисахарида создали ранозаживляющую губку — аубазипор, а НИИ вакцин и сывороток — новый антисептический препарат ката цел (полимерная соль на основе целлюлозы и аммонийного основания).

Большие преимущества у биотехнологии алкалоидов на основе микробиологического синтеза по сравнению с методами их получения из растительного сырья. Зная биохимические особенности микроорганизмов-продуцентов и механизм биосинтеза алкалоидов, можно направленно управлять процессом микробиологического синтеза, который к тому же не зависит от погодных условий и может быть максимально автоматизирован. Методами селекции и генетики на основе диких штаммов получают высокоактивные продуценты алкалоидов. Большой интерес представляют, например, грибы и, в частности, аскомицеты рода *Claviceps*, синтезирующие эргоалкалоиды.

Ферменты, являясь сложными по химической структуре соединениями, в большинстве случаев могут быть получены только на основе микробиологического синтеза. Ферменты все шире применяются в качестве ЛВ.

Интенсивное развитие биотехнологии открывает новые перспективы практического применения микроорганизмов для получения витаминов и коферментов, создает возможности для совершенствования технического уровня этих производств, внедрения в практику процессов управляемого непрерывного культивирования. Большие возможности создает применение в биотехнологии витаминов таких источников сырья, как углеводороды, низшие спирты и кислоты.

С помощью биотехнологии была решена проблема получения рибофлавина, широко применяемого в медицинской практике. Методы генной инженерии позволяют в бактериях размножать гены, отвечающие за биосинтез рибофлавина. В результате проведенных исследований количество продуцируемого рибофлавина возросло в 4-5 тыс. раз. Микроорганизмы служат продуцентами аскорбиновой кислоты (на ряде этапов ее получения),  $\beta$ -каротина, некоторых цитохромов и нуклеотидов, тиамина, цианокобаламина и др.

Основную часть биотехнологической продукции занимают антибиотики, потребность в которых очень велика. При этом биотехнология позволяет решить две проблемы: увеличить объем производства антибиотиков и вместе с тем уменьшить их отрицательное влияние на организм. Решению этих проблем способствовало создание научным коллективом ВНИИ антибиотиков под руководством акад. АМН С.М. Навашина так называемых «ключевых соединений» для производства новых антибиотиков. Для этой цели из микроорганизмов выделены вещества, ускоряющие процессы образования антибиотиков. Помещенные в специальные полимерные гранулы, они в течение длительного времени позволяют получать новые антибиотики в промышленном масштабе. Реакторы, в которых происходит этот процесс, отличаются высокой производительностью, занимают мало места, отходов практически не дают. Полученное новое поколение антибиотиков имеет более широкий спектр антимикробного действия. Они практически не вызывают аллергических реакций.

Очень активно исследования в области биотехнологии и генной инженерии ведутся в Государственном научном центре — ГосНИИ особо чистых биопрепаратов. Совместно с учеными других НИИ здесь разрабатываются технологии получения ЛП на основе рекомбинантных белков, полипептидов и микроорганизмов; конструируются новые формы доставки ЛС и т.д. На опытном заводе этого НИИ выпускаются генноинженерные препараты: интерлейкин 1, эритропоэтин, интерферон 2 и бактериальный препарат витафлор. Вместе со специалистами Российской военно-медицинской академии удалось создать на основе интерлейкина 1-бета ЛП для лечения последствий поражений лучевой и химической природы, а эритропоэтин оказался эффективным при железодефицитной анемии.

Ученые ГНЦ прикладной микробиологии на основе генной инженерии с использованием бактерий *E. coli* создали технологию культивирования гибридного белка-предшественника инсулина человека. Это позволит решить проблему производства отечественного инсулина.

В Новосибирском ГНЦ вирусологии и биотехнологии разработаны ЛП на основе рекомбинантных цитокинов. Один из — альнорин — перспективное противоопухолевое средство, а второй — бефнорин — прошел клинические испытания как иммуномодулятор.

Важной отраслью использования микроорганизмов является получение вакцин для медицинских целей. Вакцинам принадлежат большие перспективы в создании новых высокоэффективных ЛС для лечения таких опасных для человека заболеваний, как ВИЧ-инфекция, злокачественные и другие заболевания. Исследователи Вирусологического центра НИИ микробиологии вплотную подошли к созданию суперсовершенной вакцины. Она будет вызывать пожизненный иммунитет после однократного введения, содержать антигены максимального количества возбудителей инфекции, быть безопасной, устойчивой к положительным температурам, вводиться безопасным пероральным путем. И это не утопия, а реальный путь, в основе которого лежит создание генноинженерных, рекомбинантных вакцин. Исследования в этом направлении начались еще в 1982 г. и в результате уже создано несколько рекомбинантных конструкций, в частности вакцин против гепатита В и клещевого энцефалита. Эти вакцины показали гораздо большую безопасность и пониженную реактогенность по сравнению с вакцинами на основе «родительских штаммов».

Ученые пришли к выводу о том, что лечение ВИЧ-инфекции возможно только с помощью вакцины. Все остальные ЛС неэффективны и к тому же нарушают иммунную систему. Из 50 созданных вакцин две дошли до клинических испытаний (испытываются в США и Таиланде). Перспективными оказались вакцины на основе вирусов (в т.ч. убитых вирусов), а также на основе сальмонелл. Наиболее близки к созданию вакцины для лечения СПИДа ученые США. Предполагается ее создание в течение 5 лет, для чего имеется уже специальный фонд (1 млрд долларов). Предполагаемая стоимость такой вакцины очень высока, поэтому в другие страны она попадет не ранее чем через 15-25 лет.

### 3.5. Пути синтеза лекарственных веществ

Подавляющее большинство ЛВ представляют собой органические вещества.

Органический синтез осуществляется в лабораторных и промышленных условиях. Это раздел органической химии, в котором рассматриваются пути и методы создания новых соединений. Возникновение данного направления органической химии тесно связано с разработкой теории химического строения и накопления данных о химических свойствах органических соединений (вторая половина XIX в.).

В последние десятилетия исследования в области органического синтеза направлены на воспроизведение природных соединений и их аналогов, а также создание теории и надежных методов органического синтеза. В результате были синтезированы сложнейшие по химической структуре природные соединения (алкалоиды, гормоны, витамины, гликозиды, ферменты) и их синтетические аналоги. Синтез органического соединения с заранее заданной структурой осуществляют из относительно простых и доступных соединений, выпускаемых химической промышленностью. Из них формируется будущая молекула.

Получение органического ЛВ — сложный процесс, нередко состоящий из 10-20 стадий и более. Он включает множество технологических операций, основанных на химических, физических и физико-химических методах. Выход готовой продукции зависит от сложности технологии и других факторов. Он колеблется в очень широких пределах (от 1-2 до 50-80%).

Химические реакции, используемые для синтеза органических ЛВ, можно классифицировать на три основные группы: реакции замещения, реакции превращения заместителей и реакции окисления — восстановления.

**Реакции замещения.** Эти реакции основаны на замещении атомов водорода в алифатической цепи, ароматическом, гетероциклическом ядре или в функциональной группе различными заместителями. Реакции замещения используют для того, чтобы придать синтезируемому веществу какие-либо новые свойства или получить промежуточный продукт со свойствами, необходимыми для его дальнейшего превращения в ЛВ.

**Реакции превращения заместителей.** Эта группа реакций основана на химических превращениях заместителей, имеющих в молекуле промежуточного продукта, чтобы придать ему новые свойства или изменить его реакционную способность.

**Реакции окисления — восстановления.** Восстановление и окисление — единый процесс, в результате которого одна группа атомов восстанавливается, приобретая при этом электроны, а другая группа атомов окисляется. В окислительно-восстановительных реакциях происходит изменение не только степени окисления, но и состава молекулы.

Различают основной органический синтез и тонкий органический синтез.

Основной органический синтез — промышленное многотоннажное производство органических соединений, осуществляемое из продуктов переработки угля, нефти, природного газа. Основной синтез отличается от тонкого органического синтеза сравнительной малостадийностью. Он осуществляется на крупных производственных комплексах, мировое производство продуктов достигает 180 млн тонн/год. Продукты основного органического синтеза используются в различных отраслях химической промышленности, в т.ч. химико-фармацевтической. Некоторые из них применяют в качестве ЛВ, но главным образом это исходные продукты синтеза органических ЛВ. И в том, и в другом случаях необходима тщательная дополнительная очистка продуктов основного синтеза от различных примесей. Требования к качеству ЛВ отражены в соответствующей нормативной документации.

Тонкий органический синтез отличается от основного тем, что его продукция представляет собой результат малотоннажного производства органических веществ сложного строения. Осуществляется тонкий органический синтез из продуктов основного органического синтеза. Для него характерны многостадийность, высокие энерго- и трудозатраты, сложное оборудование, использование гибких блочно-модульных систем, автоматических систем управления, привлечение методов биотехнологии, лазерной химии и др. Большое число стадий приводит к образованию не только промежуточных, но и различных побочных продуктов синтеза, а следовательно, требует постадийного контроля качества и дополнительной очистки от примесей и отходов производства.

Поскольку современные ЛВ отличаются сложным химическим строением, тонкий органический синтез — единственный путь синтетического получения субстанций из числа алкалоидов, гормонов, антибиотиков, их аналогов, а также других органических ЛВ.

Для получения ЛВ используются различные синтетические методы. Более простые по химическому строению органические соединения, имеющие алифатическую, ароматическую, гетероциклическую структуру, получают с помощью полного органического синтеза. Его применяют и для получения ряда природных БАВ: алкалоидов (атропин, кофеин), витаминов (кислота никотиновая), антибиотиков (левомицетин) и др. Исходными продуктами синтеза служат главным образом продукты сухой перегонки каменного угля.

Широкое применение в медицинской промышленности нашел частичный синтез (полусинтез) на основе природных веществ, имеющих сходную с ЛВ химическую структуру. Так получают многие ЛВ, являющиеся синтетическими аналогами алкалоидов, витаминов, продуктами гидролиза гликозидов, полусинтетические антибиотики, а также аналоги андрогенных, гестагенных, эстрогенных гормонов, анаболические стероидные препараты и др.

Синтез лекарственных веществ — важнейшая составная часть фармацевтической химии. Вместе с тем фармацевтический синтез — составная часть органической химии. Развитие исследований в области фармацевтического синтеза (первый этап) берет свое начало с работ Д.Л. Романовского, И.И. Мечникова и П. Эрлиха после открытия и становления принципов химиотерапии. Затем в 30-х гг. последовала эра создания сульфаниламидов (Г. Домагк, О.Ю. Магидсон, М.В. Рубцов и др.), а в 40-х гг. — эра антибиотиков (Э. Чейн, Э. Ваксман, А. Флеминг и др.).

Второй этап развития фармацевтического синтеза связан с установлением химической структуры и получением синтетическим путем витаминов, кортикостероидов, анаболических, противотуберкулезных, противоопухолевых, холинолитических, анестезирующих и других средств (Р. Вудворд, С.А. Гиллер, М.Н. Шукина, Н.А. Преображенский, И.Я. Постовский и др.).

Третьим этапом явилось создание простагландинов и нейrogормонов. После классических исследований лауреатов Нобелевской премии Р. Елоу, Р. Гиллемена, А. Шеллы была установлена структура нейrogормонов и синтезированы различные пептиды (Г.И. Чиппенс).

Благодаря успехам современной органической химии удалось осуществить полный синтез многих природных соединений, в том числе таких сложных, как витамин В<sub>12</sub>. Некоторые из таких природных БАВ синтезируют в промышленных масштабах. Однако сложность технологических процессов, многостадийность синтеза сдерживают расширение указанного пути получения ряда ценных ЛВ. Это вызывает необходимость разработки направленного органического синтеза, поиска рациональных синтетических схем.

Вторая половина XX в. характеризуется бурным ростом числа работ по синтезу ЛВ и созданием новых синтетических аналогов антибиотиков, стероидных гормонов, ЛВ для лечения нервной и сердечно-сосудистой систем. Были синтезированы и исследованы тысячи БАВ, десятки из них пополнили арсенал ЛВ.

Создание нового, оригинального ЛВ — чрезвычайно сложный и длительный процесс. Из нескольких тысяч синтезированных веществ отбирается лишь около 500 для тестирования на органолептических препаратах, из которых до 250 изучаются на животных, 5 допускаются к клиническим испытаниям и только один становится полноценным лекарственным веществом. На его создание уходит от 8 лет (60-е гг.) до 15 лет (90-е гг.). Соответственно растут затраты на разработку ЛС, которые в 90-е гг. XX в. достигли 300-500 млн долл. США.

Разработка новых методов синтеза ЛВ, необходимость их тщательной очистки тесно взаимосвязаны с проблемами исследования качества. Большие перспективы в решении этих проблем создает использование комплекса современных физико-химических методов. Применявшиеся ранее химические методы давали лишь ориентировочное представление о наличии тех или иных примесей в ЛВ. Различные хроматографические методы и их сочетание с абсорбционными и другими современными физико-химическими методами позволяют не только идентифицировать, но и количественно определить содержание малых количеств (десятых долей процента) примесей исходных и промежуточных продуктов тонкого органи-

ческого синтеза. Отраженное в нормативной документации (ФС, ФСП) допустимое содержание примесей устанавливают при проведении доклинических испытаний. Фармакопейный анализ должен подтверждать требования НД к качеству лекарственного средства. От степени чистоты ЛВ во многом зависит терапевтический эффект и наличие побочных явлений.

К вновь создаваемым синтетическим ЛВ предъявляются разносторонние жесткие требования. Как и ЛВ, полученные иными путями, они прежде всего должны обладать более высокой активностью, избирательностью, продолжительностью фармакологического действия по сравнению с уже имеющимися аналогами. Они не должны иметь нежелательных побочных эффектов и токсичности, быть достаточно стабильными при хранении и не содержать недопустимых примесей иных веществ. Эти ЛВ должны иметь достаточно низкую себестоимость и приносить прибыль на фармацевтическом рынке. Только при соблюдении всех указанных требований новое ЛВ будет пользоваться достаточным спросом.

## ГЛАВА 4.

# ГОСУДАРСТВЕННЫЕ ЗАКОНЫ И ПОЛОЖЕНИЯ, РЕГЛАМЕНТИРУЮЩИЕ КАЧЕСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

### 4.1. Закон о лекарствах

Функционирование системы здравоохранения в Российской Федерации осуществляется в соответствии с Конституцией страны и «Основами законодательства в РФ об охране здоровья граждан», принятыми 22 июля 1993 г. Решающую роль в создании законодательной базы для специалистов, осуществляющих фармацевтическую деятельность в России, сыграли Федеральный закон «О лекарственных средствах», «Основные положения о стандартизации в здравоохранении» и «Система сертификации лекарственных средств Системы сертификации ГОСТ Р», утвержденные МЗ РФ. Многие положения Закона «О лекарственных средствах» имеют непосредственное отношение к проблемам обеспечения государственной системы контроля качества, безопасности и эффективности ЛС.

Федеральный закон Российской Федерации «О лекарственных средствах» был принят Государственной Думой и одобрен Советом Федерации в июне 1998 г. Этот закон создает правовую основу, устанавливает систему государственных органов и распределяет полномочия исполнительных органов в сфере обращения ЛС. Закон регулирует отношения на территории РФ во всей сфере обращения ЛС, начиная от их создания и до применения больными для лечения. В закон включено все, что связано с разработкой, производством, изготовлением, доклиническими и клиническими исследованиями ЛС, контролем их качества, эффективности, безопасности, реализацией и другими действиями в сфере обращения лекарств. Необходимо отметить, что закон устанавливает приоритет государственного контроля производства, качества, эффективности и безопасности ЛС.

В Законе «О лекарственных средствах» определены структура государственной системы контроля качества, эффективности и безопасности ЛС, порядок проведения исследований в области разработки ЛС, их производства и изготовления, регулирования отношений в сфере обращения ЛС, государственной регистрации. Указанные положения федерального закона имеют непосредственное отношение к профессиональной деятельности провизора, занимающегося контролем качества ЛС.

**В главе I** Закона «О лекарственных средствах» сформулированы основные термины и понятия, использованные при изложении закона. Ряд терминов являются общими: лекарственные средства (ЛС), лекарственные препараты (ЛП), иммунобиологические (МИБС), наркотические ЛС, психотропные вещества, патентованные ЛС, оригинальные ЛС, воспроизведенные ЛС. Другая группа терминов и понятий используется для характеристики качества ЛС: качество ЛС, безопасность ЛС, эффективность ЛС, фармакопейная статья (ФС), государственная фармакопея (ГФ), регистрационный номер, сертификат качества ЛС. Третья группа терминов отражает сферу обращения ЛС: обращение ЛС, субъекты обращения ЛС, фармацевтическая деятельность, предприятие, организация, аптечное учреждение. (Содержание терминов указано в «Словаре терминов».)

Термины и понятия, приведенные в тексте закона, используются при последующем его изложении. Ими следует пользоваться в практической деятельности, при написании различных документов, научно-методических рекомендаций, при выполнении организационно-методических и других фармацевтических исследований, в учебном процессе, проводимом в фармацевтических высших и средних учебных заведениях.

**В главе II** закона рассматривается государственное регулирование отношений, возникающих в сфере обращения ЛС. Оно осуществляется федеральным органом исполнительной власти и органами исполнительной власти субъектов РФ, наделенными правом осуществлять государственный контроль качества, эффективности и безопасности ЛС. Государственное регулирование отношений в сфере обращения ЛС осуществляется путем: государственной регистрации ЛС; лицензирования деятельности в сфере обращения ЛС, аттестации и спецификации специалистов, работающих в этой сфере; государственного контроля производства, изготовления, качества, эффективности, безопасности ЛС.

В законе разграничены полномочия федеральных и региональных исполнительных органов в сфере обращения ЛС. Правительство РФ обеспечивает проведение единой государственной политики в области обеспечения населения ЛС и развития медицинской промышленности; разрабатывает и осуществляет федеральные программы по осуществлению этой политики; устанавливает порядок социальной защиты граждан в отношении льготного или бесплатного обеспечения граждан ЛС; утверждает «Положение о деятельности федерального органа контроля качества ЛС». Органы исполнительной власти субъектов РФ разрабатывают и осуществляют региональные программы обеспечения населения регионов ЛС; проводят экспертизу экологической и санитарно-эпидемиологической безопасности производства ЛС на территории субъектов РФ.

ния не должен превышать 2°C. Температура плавления — постоянная характеристика для индивидуального ЛВ. В присутствии даже небольшого количества примесей она изменяется, что используется для подтверждения степени чистоты ЛВ.

Для ЛВ, неустойчивых при нагревании, согласно требованиям ГФ XI устанавливают **температуру разложения**, т.е. температуру, при которой происходит резкое изменение вещества (вспенивание). Если переход вещества из твердого в жидкое состояние нечеткий, то устанавливают только температуру начала или температуру конца плавления, что оговаривается в ФС или ФСП.

В ГФ XI (вып. 1, с. 17) приведены три метода определения температуры плавления. Применение того или иного метода зависит от физических свойств веществ: метод 1 и 1а применяют для легкорастираемых в порошок твердых ЛВ, устойчивых (метод 1) и неустойчивых (метод 1а) при нагревании; методы 2 и 3 используют для ЛВ, не растирающихся в порошок (жиры, воск, парафин, вазелин, смолы).

**Температура затвердевания** — наиболее высокая температура, при которой в течение короткого времени происходит переход ЛВ из жидкого в твердое состояние.

**Температуру кипения** устанавливают для жидких ЛВ. Это температура, при которой жидкость превращается в пар. Для практических целей по ГФ XI используют температурные пределы перегонки — интервал между начальной и конечной температурой кипения при нормальном атмосферном давлении 101,3 кПа (760 мм рт. ст.). Начальной считают температуру кипения, при которой в приемник перегоняются первые 5 капель жидкости, а конечной — 95% жидкости.

**Плотность** называют массу единицы объема вещества (массу 1 см<sup>3</sup>) при стандартной температуре (обычно 20°C). Определение плотности проводят с помощью пикнометра в тех случаях, когда следует установить эту константу с точностью до 0,001, или ареометра (в случае определения плотности с точностью до 0,01). Соответствующие методики описаны в ГФ XI (в. 1, с. 24-26).

**Вязкость** (внутреннее трение) — свойство текучих тел (жидкостей) оказывать сопротивление перемещению одной их части относительно другой при определенной температуре. Для подтверждения качества жидких ЛВ, имеющих вязкую консистенцию, обычно определяют относительную вязкость ( $\eta_{\text{отн.}}$ ), принимая вязкость воды за единицу. Различают также динамическую (абсолютную), удельную, приведенную, характеристическую и кинематическую вязкость. Последнюю устанавливают с помощью вискозиметра Оствальда (ГФ XI, в. 1, с. 87-94).

**Растворимость** — свойство газообразных, жидких и твердых веществ переходить в растворенное состояние. Растворимость в фармакопейном анализе рассматривают как свойство ЛВ растворяться в различных растворителях. Растворимость при постоянной температуре является одной из основных характеристик, с помощью которой подтверждают доброкачественность большинства ЛВ.

Для обозначения растворимости в ГФ XI приняты условные термины, указывающие количество растворителя (мл), необходимое для растворения 1 г ЛВ. Различают очень легко растворимые (до 1 мл), легко растворимые (от 1 до 10), растворимые (от 10 до 30), умеренно растворимые (от 30 до 100), мало растворимые (от 100 до 1000), очень мало растворимые (от 1000 до 10 000), практически нерастворимые (более 10 000 мл).

Методика определения растворимости по ГФ XI (вып. 1, с. 175-176) состоит в том, что навеска ЛВ вносится в отмеренный объем растворителя и непрерывно перемешивается в случае необходимости до 10 мин. при 20 ± 2°C. Растворившимся ЛВ считают в том случае, если в растворе при наблюдении в проходящем свете не наблюдается частиц вещества. Отклонения от этого общего правила: образование мутных растворов, растворение более продолжительное, чем в течение 10 мин. (такие ЛВ называют медленно растворимыми). Показатели растворимости в различных растворителях указываются в ФС. В качестве растворителей, кроме воды, используются растворы кислот и щелочей (карбонатов), а также различные органические растворители (этанол, метанол, хлороформ, эфир, ацетон, гексан, дихлорэтан, этилацетат) и масла.

**Метод фазовой растворимости** основан на правиле фаз Гиббса, которое устанавливает зависимость между числом фаз и числом компонентов в условиях равновесия. Суть установления фазовой растворимости состоит в последовательном прибавлении увеличивающейся массы ЛВ к постоянному объему растворителя при постоянной температуре и непрерывном встряхивании. Затем с помощью диаграмм количественно определяют массу растворенного ЛВ, устанавливая процентное содержание в нем примеси. Таким образом, метод фазовой растворимости позволяет осуществить количественную оценку степени чистоты ЛВ путем точных измерений значений растворимости. Он применим ко всем соединениям, которые образуют истинные растворы, и используется для изучения стабильности и получения очищенных (до 99,5%) образцов ЛВ.

## 6.4. Химические методы установления подлинности

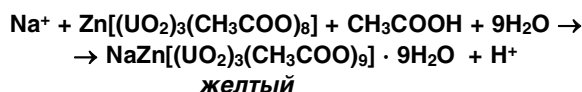
### 6.4.1. Идентификация неорганических лекарственных веществ

Установление подлинности неорганических ЛВ основано на обнаружении с помощью химических реакций катионов и анионов, входящих в состав их молекул. С точки зрения приемов выполнения испытаний и получаемых при этом результатов можно выделить несколько общих способов.

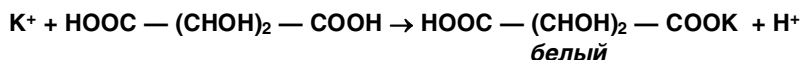


Реакции осаждения основаны на образовании нерастворимых в воде продуктов реакции, аналитический эффект можно охарактеризовать по окраске или по растворимости осадков (в органических растворителях, кислотах, щелочах).

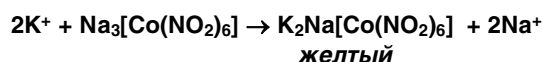
Ионы натрия осаждают цинкуранилацетатом:



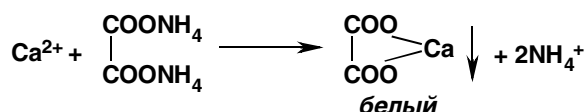
Ионы калия осаждают винной кислотой:



Ионы калия можно осадить раствором гексанитрокобальтата (III) натрия:

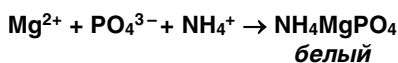


Ионы кальция осаждают оксалатом аммония:



Некоторые реакции осаждения можно использовать для обнаружения и катионов, и анионов.

Ионы магния образуют в присутствии фосфат- и аммоний-ионов осадок фосфата магния-аммония:



Эту же реакцию используют для обнаружения фосфат-ионов.

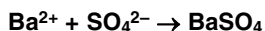
Арсенат-ионы дают аналогичные результаты:



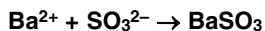
Фосфат-ионы образуют с раствором молибдата аммония желтый осадок фосфор-молибдата аммония:



Ионы бария образуют белый осадок с сульфат-ионами:

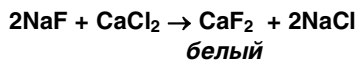


Аналогичную реакцию дают сульфиты:

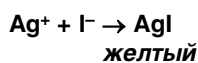
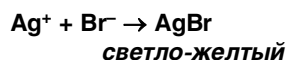
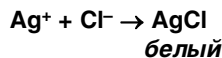


Сульфит бария, в отличие от сульфата бария, растворим в хлороводородной кислоте.

Ионы фтора открывают реакцией осаждения из раствора хлорида кальция:

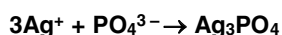


Ионы серебра образуют осадки с хлоридами, бромиды, йодидами:

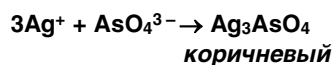
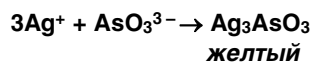


Образующиеся галогениды различаются по растворимости в растворе аммиака.

Желтый осадок образуют ионы серебра с фосфатами:



Образует осадки ион серебра также с арсенит- и арсенат-ионами:



**Ионы магния** с растворами карбонатов образуют белый осадок основного карбоната магния:

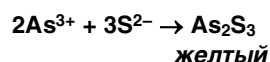
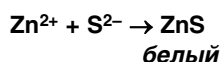
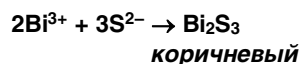
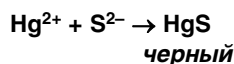


**Ионы железа (III)** в растворе приобретают красное окрашивание в присутствии роданид-ионов, образуя малодиссоциирующее соединение:

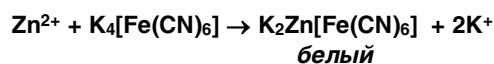
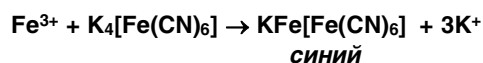


Ряд реактивов образуют белые или окрашенные осадки с несколькими катионами.

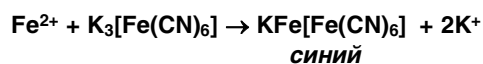
**Ионы ртути, цинка, висмута, мышьяка** взаимодействуют с сульфидами:



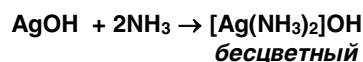
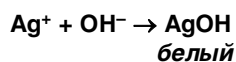
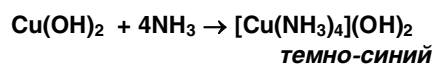
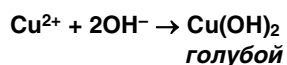
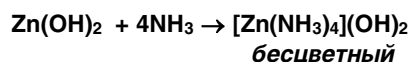
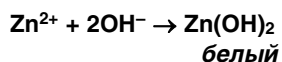
**Ионы железа (III) и цинка** осаждаются растворами гексацианоферрата (II) калия:



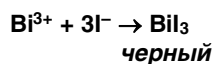
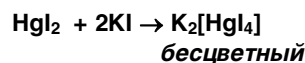
**Ионы железа (II)** дают аналогичные результаты с гексацианоферратом (III) калия:



**Ионы цинка, меди и серебра** осаждаются гидроксидом аммония с образованием осадков, растворимых в избытке реактива:

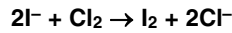
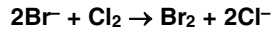


**Ионы ртути (II) и висмута (III)** осаждаются йодидами, осадки растворяются в избытке реактивов:



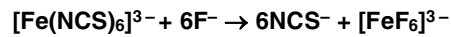
Окислительно-восстановительные реакции, используемые для испытаний подлинности, сопровождаются изменением окраски образующихся продуктов взаимодействия.

**Бромид- и йодид-ионы** окисляют хлором (хлорамином, другими окислителями):

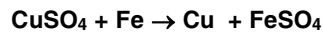
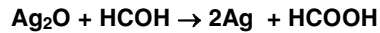


Выделившийся бром окрашивает слой хлороформа в оранжевый цвет, а йод — в фиолетовый. Йод обнаруживают также по синему окрашиванию крахмального клейстера.

**Фторид-ионы** обесцвечивают красную окраску раствора роданида железа:

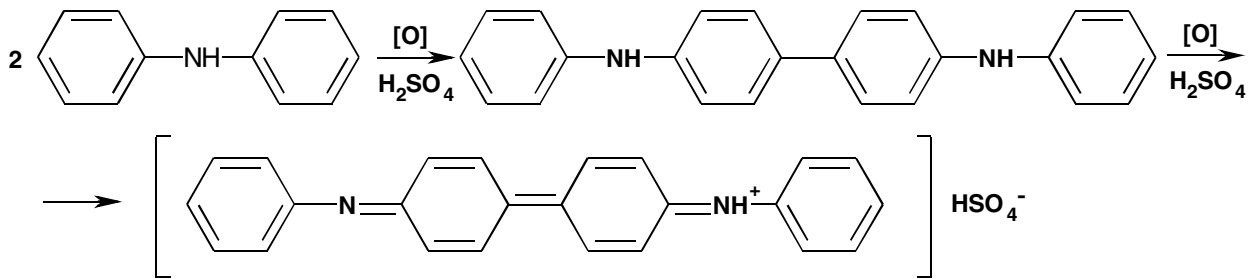


**Ионы меди, серебра** восстанавливаются из оксидов и солей до свободных металлов:

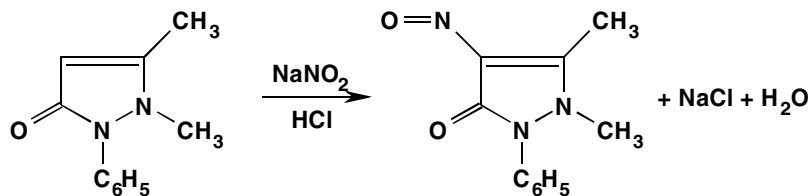


**Нитрат- и нитрит-ионы** обнаруживают путем окисления дифениламина до дифенилбензидина, а затем до дифенилдифенохинондиимина гидросульфата (синее окрашивание) в присутствии концентрированной серной кислоты:

**Нитрит-ионы** (в отличие от нитратов) обесцвечивают раствор перманганата калия, подкисленный серной кислотой:

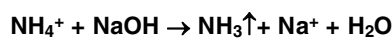


Взаимодействуя с антипирином (феназоном), нитриты образуют продукт замещения — нитроантипирин (зеленое окрашивание):



Реакции разложения сопровождаются образованием газообразных продуктов, которые обнаруживают органолептически (запах, окраска).

**Ионы аммония** разлагаются под действием растворов гидроксидов (запах аммиака или изменение окраски красной лакмусовой бумаги):



Карбонат-ионы под действием насыщенного раствора сульфата магния образуют белый осадок, а гидрокарбонат образует осадок только при кипячении смеси (см. реакцию на магний).

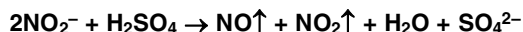
Карбонат- и гидрокарбонат-ионы образуют газ — диоксид углерода под действием минеральных кислот:



Сульфит-ионы в тех же условиях образуют диоксид серы (резкий запах):



**Нитрит-ионы**, в отличие от нитрат-ионов, под действием кислот выделяют оксиды азота (диоксид азота имеет красно-бурую окраску):



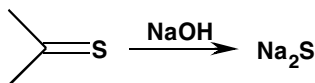
Превращения, происходящие при нагревании и прокаливании некоторых ЛВ. Йод кристаллический, соединения мышьяка, ртути возгоняются (испытания выполнять под тягой!). Цинка оксид при прокаливании желтеет (после охлаждения окраска исчезает). Висмута нитрат основной разлагается с образованием оксида висмута (желтое окрашивание) и диоксида азота (желто-бурые пары). Соли алюминия при прокаливании с нитратом кобальта образуют плав синего цвета, представляющий собой алюминат кобальта (тенарова синь). Соли цинка в этих условиях образуют плав зеленого цвета (зелень Ринмана).

Установить наличие ряда элементов в неорганических и элементарноорганических ЛВ можно по изменению окраски бесцветного пламени горелки. Так, соль натрия, внесенная в пламя, окрашивает его в желтый цвет, калия — в фиолетовый, кальция — в кирпично-красный, лития — в карминово-красный. Соли бора, смоченные этанолом, окрашивают кайму пламени в зеленый цвет.

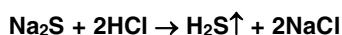
#### 6.4.2. Идентификация элементарноорганических лекарственных веществ

Поскольку атомы у большинства элементарноорганических соединений связаны ковалентно, необходимым условием испытания их подлинности является предварительная минерализация. При этом происходит частичное или полное разрушение органической части молекулы до оксида углерода (IV) и воды. Другие элементы образуют соответствующие ионы. Последние идентифицируют с помощью рассмотренных выше или иных реакций.

**Серу** обнаруживают либо путем восстановления до сульфид-ионов, либо окислением до сульфат-ионов. Образование сульфида происходит также из соединений, содержащих тиоэфирную или тиокетонную серу, при нагревании с 10% раствором гидроксида натрия:



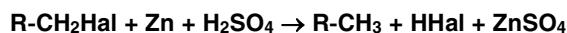
Образовавшийся при восстановлении органически связанной серы сульфид натрия идентифицируют цветной реакцией с нитропруссидом натрия (красно-фиолетовое окрашивание), осаждением раствором соли свинца (черное) или по выделению сероводорода:



Окисление органически связанной серы осуществляют действием концентрированной азотной кислоты или сплавлением со смесью нитрата и карбоната калия. Образовавшийся сульфат-ион открывают реакцией с солями бария.

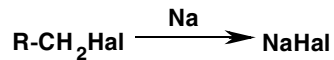
**Фосфорсодержащие соединения** минерализуют смесью концентрированных серной и азотной кислот до фосфат-ионов, которые обнаруживают реакциями образования фосфата магния-аммония или фосфор-молибдата аммония (см. реакции на фосфат-ион).

**Галогенсодержащие соединения** под действием цинковой пыли в кислой или щелочной среде образуют галогениды:

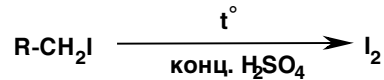


Затем обнаруживают образовавшиеся галогенид-ионы с помощью рассмотренных выше реакций. Проба Бейльштейна основана на образовании окрашенных в зеленый цвет галогенидов меди при внесении в бесцветное пламя медной проволоки с галогенсодержащим соединением.

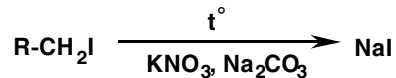
**Фтор и хлор** открывают аналитическими реакциями на соответствующие ионы после разрушения органической части молекулы расплавленным металлическим натрием:



**Йод** обнаруживают либо нагреванием йодпроизводного в пробирке на пламени горелки, либо действуя концентрированной серной кислотой:



Наблюдают выделение фиолетовых паров йода или фиолетовую окраску хлороформного извлечения. Можно также применить спекание со смесью нитрата калия и карбоната натрия:



Затем обнаруживают йодид-ионы.

Метод спекания можно использовать при наличии в одном соединении хлора и серы с последующим обнаружением образовавшихся хлорид- и сульфат-ионов.

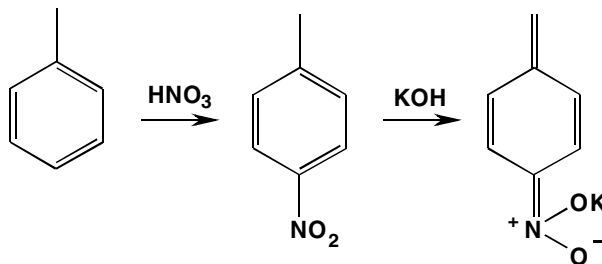
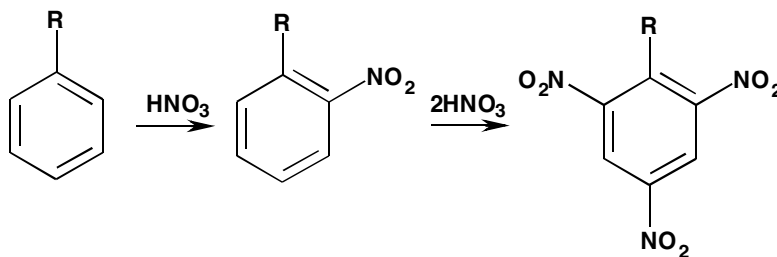
**Кобальт** обнаруживают в виде ионов реакцией с нитрозо-R-солью (динатриевой солью 1-нитрозо-2-нафтол-3,6-ди-сульфокислоты) после спекания кобальтсодержащего соединения с гидросульфитом калия (красное окрашивание).

### 6.4.3. Идентификация органических лекарственных веществ

#### 6.4.3.1. Общие химические реакции

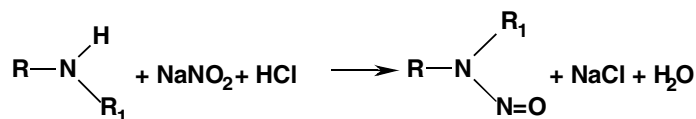
В фармацевтическом анализе используются различные химические реакции органических соединений, которые дают определенный аналитический эффект (выпадение осадка, выделение газа, образование окрашенного раствора и т.д.).

**Реакции нитрования** сопровождаются образованием окрашенных в желтый цвет моно-, ди- и тринитропроизводных ароматического ряда:

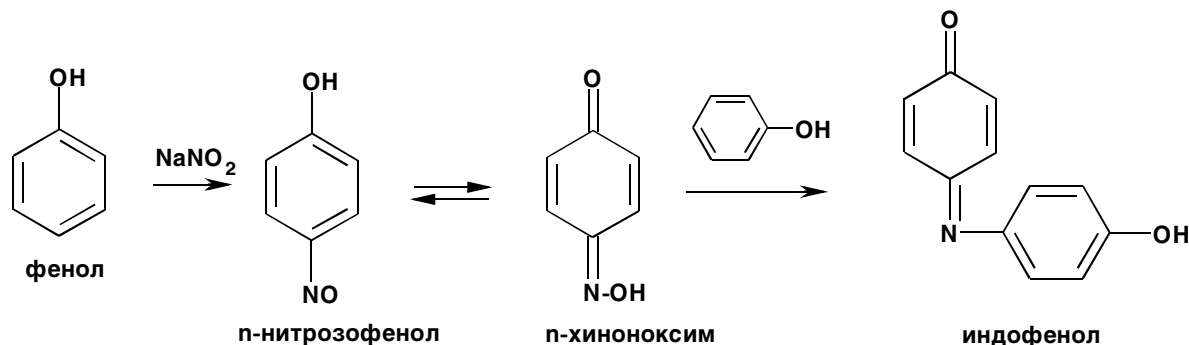


Под действием гидроксидов калия (натрия) продукты нитрования образуют окрашенные ацисоли:

**Реакции нитрозирования** приводят к образованию окрашенных, флюоресцирующих или имеющих стабильную температуру плавления нитрозосоединений:

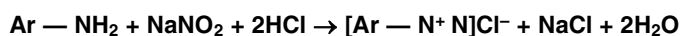


Фенолы образуют нитрозосоединения, бесцветные или окрашенные в сине-зеленый (фенол), сине-фиолетовый (резорцин) цвет. При нитрозировании фенолов с последующим окислением образуются индофенолы (интенсивно-синее окрашивание):

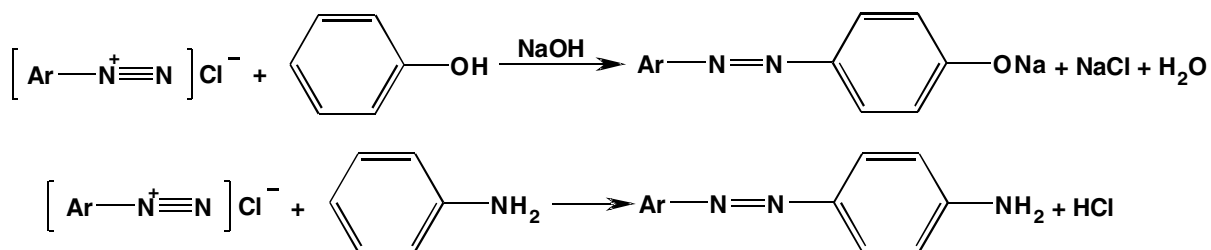


**Реакции диазотирования и азосочетания** используют для идентификации производных первичных ароматических аминов и фенолов. Азосоединения — окрашенные (в красный, коричневый и оранжевый цвет) продукты, получаемые в две стадии:

1. Диазотирование (получение соли диазония):



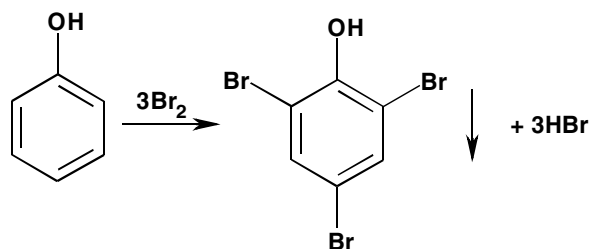
2. Азосочетание (взаимодействие соли диазония с фенолом или ароматическим амином). Сочетание происходит в *орто*- или *пара*-положениях по отношению к гидроксильной или аминогруппе, но идет легче в *пара*-положении:



Азосочетание с фенолами (нафтолами) происходит в слабощелочной (pH 9,0-10,0), а с аминами — в слабокислой среде. Процесс азосочетания обусловлен наличием в этих соединениях электронодонорных -OH и -NH<sub>2</sub> групп, создающих частично отрицательные заряды в орто- и пара-положениях ароматического ядра. В этих положениях происходит электрофильное замещение водорода катионом диазония и образуется азосоединение.

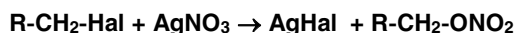
Реакцию азосочетания используют также для идентификации сложных эфиров фенолов, ацилированных первичных ароматических аминов (после гидролиза) и нитропроизводных (после гидрирования).

**Реакции галогенирования** (бромирования и йодирования) по типу реакции электрофильного замещения используют для обнаружения производных фенолов и первичных ароматических аминов. Наличие в их молекулах заместителей первого рода (окси- и аминогруппы) обуславливает происходящий процесс образования трибромфенола или триброманилина (белый осадок):

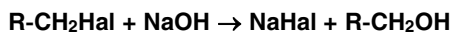


Аналогично происходит процесс образования трийодпроизводных. При наличии в молекулах фенола и анилина радикалов в пара- или орто-положениях образуются моно- или дигалогенпроизводные.

**Реакции дегалогенирования** можно выполнять без предварительной минерализации (если галогены связаны с углеродом непрочной ковалентной связью). Отщепление галогена при этом происходит под действием раствора нитрата серебра:

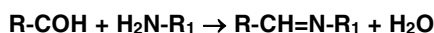


Дегалогенируют также, используя щелочное отщепление, путем нагревания галогенпроизводного в присутствии цинковой пыли (бромкамфора) или в спиртовом растворе гидроксида натрия:

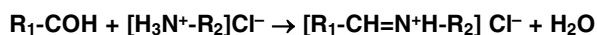


Затем обнаруживают галогенид-ион.

**Реакции конденсации** альдегидов и кетонов с первичными аминами, гидроксиламином, гидразинами используются для идентификации всех указанных групп органических соединений по общей схеме:

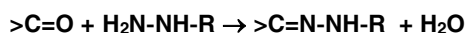


Альдегиды, конденсируясь с первичными аминами, образуют окрашенные в желтый, красный или оранжевый цвет соли оснований Шиффа:

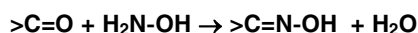


Эта реакция лежит в основе лигниновой пробы на первичные ароматические амины, которые взаимодействуют с лигнинами, содержащимися в бумаге.

Кетопроизводные образуют гидразоны:



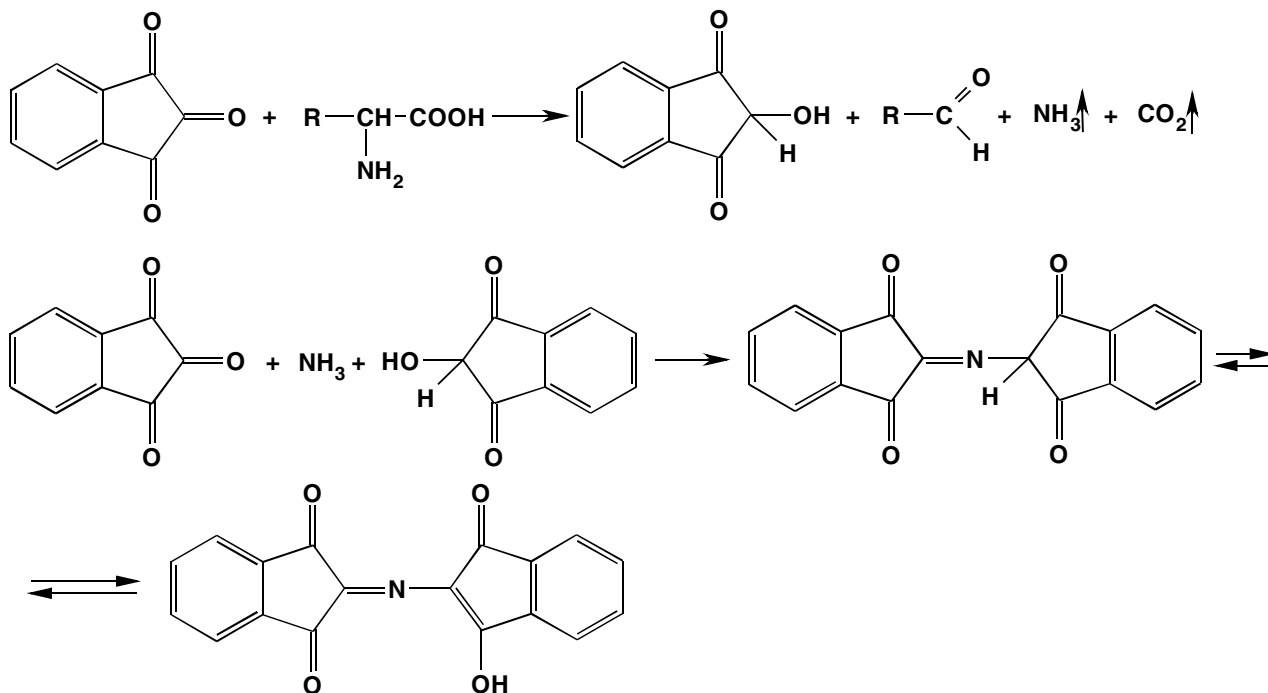
и кетоксимы:



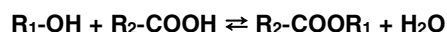
Гидразоны и кетоксимы — белые или окрашенные нерастворимые в воде соединения со стабильной температурой плавления. По этим признакам можно идентифицировать исходные для их получения соединения.

Окислительная конденсация с участием альдегидов лежит в основе таких широко применяемых в фармацевтическом анализе реакций, как образование ауринового красителя, нингидриновая реакция, мурексидная проба, проба Ле Розена и др.

Нингидриновая реакция является общей для  $\alpha$ -аминокислот, иминокислот, полипептидов. Нингидрин (1,2,3-трикетогидринденгидрат) образует с аммиаком, выделившимся из этих соединений, продукт конденсации — ион дикетогидриндидилдендикетогидрамина, имеющий сине-фиолетовое окрашивание:

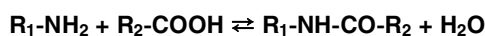


**Реакции этерификации, ацилирования и гидролиза.** Для подтверждения подлинности спиртов и карбоновых кислот широко используют реакцию этерификации, а подлинность сложных эфиров подтверждают с помощью обратного процесса — гидролиза:



Этерификацию проводят в присутствии дегидратирующих веществ (концентрированная серная кислота), а гидролиз — в кислой или щелочной среде.

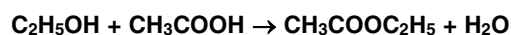
Сходен с этерификацией процесс ацилирования (особенно ацетилирования) аминокислот:



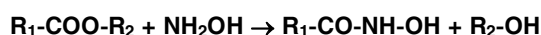
а также обратный процесс — гидролиз ацильных производных.

Образовавшиеся в результате этерификации, ацилирования, гидролиза продукты идентифицируют по аналитическому эффекту (цвету, запаху, образованию газа или осадка, температуре плавления осадка и др.).

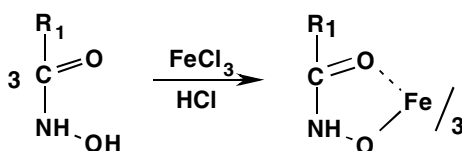
Очень широко используют, например, реакцию образования этилацетата, имеющего своеобразный фруктовый запах. Этилацетат образуют органические соединения, выделяющие при гидролизе этанол или уксусную кислоту:



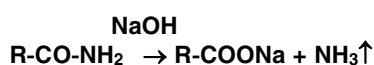
Общим способом испытаний ЛВ, содержащих в молекуле сложноэфирную, лактонную, лактамную, амидную, имидную группы, является реакция, основанная на образовании гидроксамовых кислот (гидроксамовая проба):



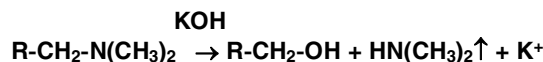
Гидроксамовые кислоты, взаимодействуя с ионами железа (III) или меди (II), образуют окрашенные соли:



**Реакции разложения амидов** происходят при нагревании в растворах едких щелочей с образованием аммиака или алкиламинов, имеющих характерный запах:

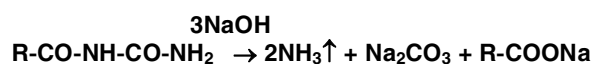


Первичные, вторичные и третичные амины в тех же условиях образуют соответственно метиламин, диметиламин и триметиламин, например:



Указанные химические реакции используют для испытания подлинности солей первичных аммониевых оснований, амидов ароматических и гетероциклических кислот, производных уретанов.

Ациклические и циклические уреиды, алкилуреиды сульфокислот, производные гуанидина и семикарбазона, имеющие в молекуле уреидную группу, гидролизуются в щелочной среде с образованием аммиака. Например, уреиды:

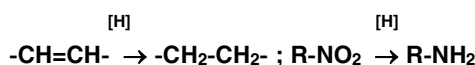




К этой группе реакций можно отнести используемый в фармацевтическом анализе пиролиз (термическое разложение в сухой пробирке). Используют пиролиз для идентификации сульфаниламидов, производных бензодиазепина, пиридина и других ЛВ, которые образуют плавы с различной окраской и выделяют газообразные продукты с характерным запахом.

#### Реакции окисления-восстановления.

Процесс гидрирования осуществляют, как правило, водородом в момент выделения (при взаимодействии металлического цинка с хлороводородной кислотой). Эту реакцию используют для идентификации непредельных соединений, превращая их в предельные, или для восстановления нитросоединений до аминопроизводных:



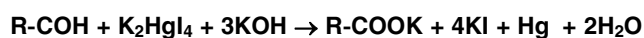
Широко используются в фармацевтическом анализе реакции окисления. Первичные спирты идентифицируют, последовательно окисляя до альдегидов и кислот, которые затем обнаруживают с помощью характерных реакций:



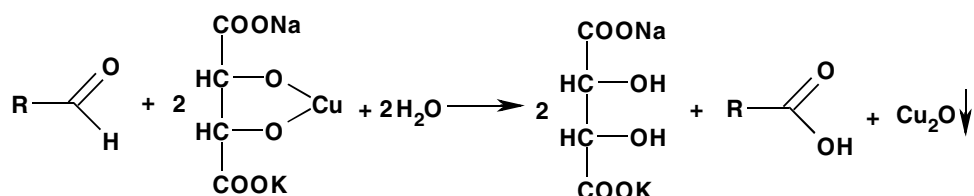
Так, например, восстановительные свойства альдегидов устанавливают с помощью реакции образования «серебряного зеркала»:



Этот же процесс лежит в основе взаимодействия реактива Несслера с альдегидами:



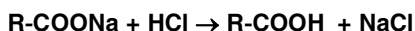
Реакция окисления альдегидов лежит в основе использования реактива Фелинга, представляющего собой смесь отдельно приготавливаемых растворов сульфата меди и калий-натриевой соли винной кислоты. В щелочной среде при нагревании в присутствии альдегидов образуется красный осадок оксида меди (I). Общая схема этой реакции:



#### 6.4.3.2. Реакции образования солей и комплексных соединений

Соли органических кислот идентифицируют по наличию катионов натрия, калия, кальция и др. (с помощью рассмотренных выше реакций), а также по наличию анионов органических кислот (ацетат-, бензоат-, салицилат-, тартрат-, цитрат- и других ионов).

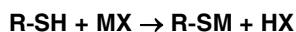
Широко пользуются при испытаниях на подлинность реакцией нейтрализации натриевых (калиевых) солей органических кислот (бензойной, салициловой и др.):



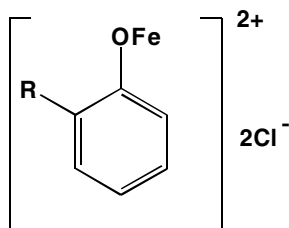
Нерастворимые в воде кислоты при этом осаждаются, и их идентифицируют по температуре плавления.

Нерастворимые в воде или окрашенные соли и комплексные соединения образуют с ионами тяжелых металлов органические ЛВ, содержащие в молекуле: спиртовый и фенольный гидроксил, вторичную аминогруппу, имидную группу и др. В качестве реактивов при этом используют соли железа (III), меди (II), ртути (II), кобальта, свинца, кадмия, серебра, сурьмы и др.

Меркаптаны с солями этих металлов (M) образуют меркаптиды:

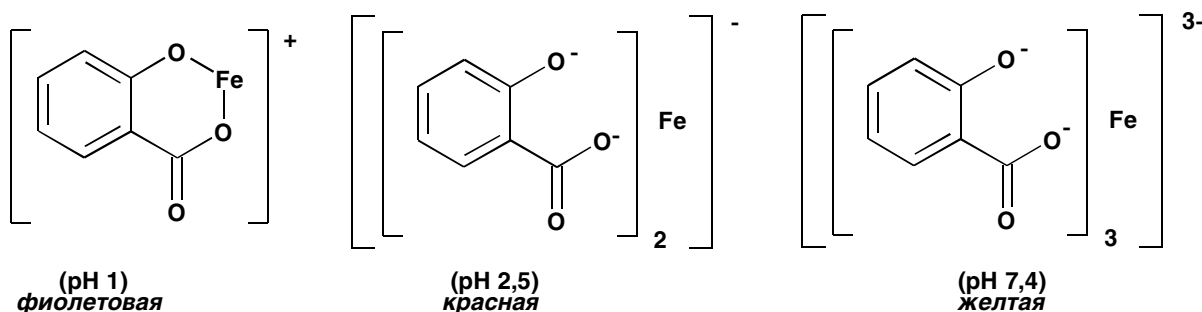


**Ион железа (III)** — наиболее широко используемый в фармацевтическом анализе реактив. Взаимодействуя с фенолами, он образует ионы феноксидов железа, окрашенные в синий, фиолетовый или красный цвет, например:



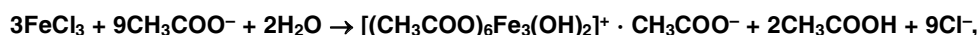
Окрашенные комплексы с ионами железа (III) образуют практически все органические соединения, содержащие в молекуле фенольный гидроксил. Если он связан в сложноэфирную группу, то реакцию выполняют после гидролиза.

Различную окраску в зависимости от pH среды имеют комплексные соединения иона железа (III) и салицилат-иона:

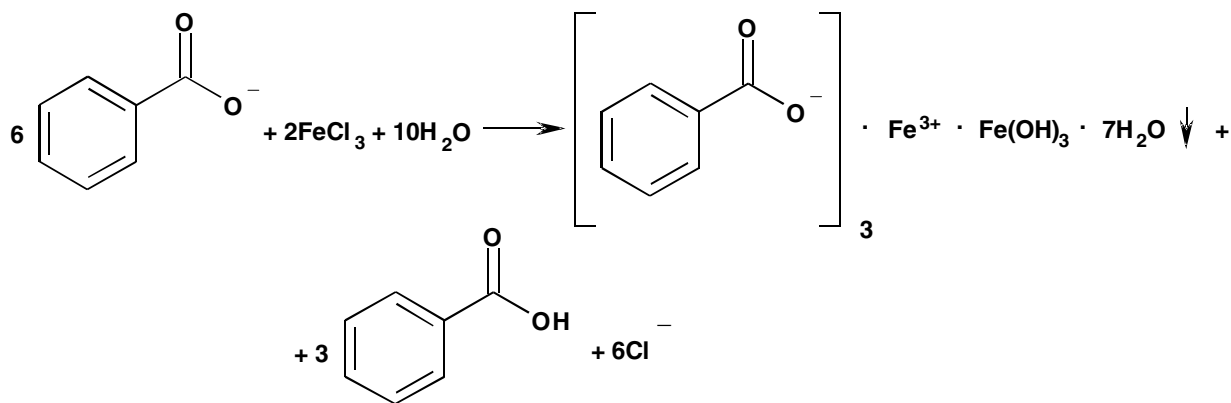


Структура этих комплексов обусловлена наличием у салицилат-иона не только фенольного гидроксила, но и карбоксильной группы.

Ионы железа (III) образуют окрашенные в красный цвет соли с ацетат-ионом:

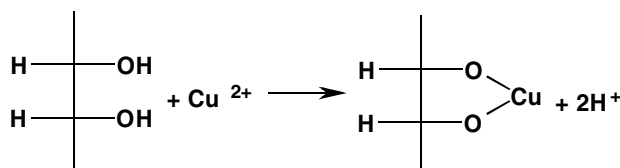


а с бензоат-ионом — бензоат железа (розовато-желтый осадок):



Окрашенные комплексные соли образуют с ионами железа (III) также глюконат-, аминсалицилат-ионы, кислота аскорбиновая, производные пиразолона, 8-оксихинолина, 4-оксикумарина, аминфенолы, флавоноиды и др.

**Ион меди (II)** образует окрашенные комплексные ионы с многоатомными спиртами (глицерол, аминспирты):



**Владимир Георгиевич Беликов**  
**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ**

*Учебное пособие*

ISBN 5-98322-585-5



Лицензия ИД №04317 от 20.04.01  
Подписано в печать 21.09.09. Формат 60×90/8.  
Бумага офсетная. Усл. печ. л. 77.  
Тираж 3000 экз. Заказ №1969

Издательство «МЕДпресс-информ».  
119992, Москва, Комсомольский пр-т, д. 42, стр. 3.  
E-mail: office@med-press.ru  
www.med-press.ru

Отпечатано с готовых диапозитивов  
в ОАО «Типография «Новости»  
105005, Москва, ул. Фр. Энгельса, 46