

УДК 615.1/4(075.8)
ББК 52.8я73
Ф24

Фармацевтическая химия : учебник / под ред. Ф24 Г. В. Раменской. — 2-е изд., электрон. — М. : Лаборатория знаний, 2025. — 640 с. — Систем. требования: Adobe Reader XI ; экран 10". — Загл. с титул. экрана. — Текст : электронный.

ISBN 978-5-93208-911-8

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

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

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

УДК 615.1/4(075.8)
ББК 52.8я73

Деривативное издание на основе печатного аналога: Фармацевтическая химия : учебник / под ред. Г. В. Раменской. — М. : Лаборатория знаний, 2021. — 637 с. : ил.

ISBN 978-5-00101-343-3.

В соответствии со ст. 1299 и 1301 ГК РФ при устранении ограничений, установленных техническими средствами защиты авторских прав, правообладатель вправе требовать от нарушителя возмещения убытков или выплаты компенсации

© ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И. М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет), 2023
© Лаборатория знаний, 2023

ISBN 978-5-93208-911-8

ОГЛАВЛЕНИЕ

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

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

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

АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НЕОРГАНИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ

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

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

АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ОРГАНИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ

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

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

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

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

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

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

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

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