

УДК 615.014
ББК 52.8я7
В31

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

Регистрационный номер рецензии 08 от 12 февраля 2016 г. ФГАУ «ФИРО»

Автор:

Вергейчик Евгений Николаевич — доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии Пятигорского медико-фармацевтического института — филиал государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования — «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Вергейчик Е.Н.

В31 Фармацевтическая химия : Учебник / Е.Н.Вергейчик. — М.: МЕДпресс-информ, 2016. — 444 с.: ил.
ISBN 978-5-00030-329-0

Учебник составлен в соответствии с программой высшего фармацевтического образования. Описание препаратов сопровождается раскрытием способов их получения и анализа. По сравнению с другими учебниками больше внимания уделено фармакологическим свойствам веществ. Неорганические вещества рассматриваются согласно их положению в периодической системе Д.И.Менделеева. Алифатические, алициклические, ароматические и гетероциклические соединения распределены по группам, в зависимости от их структуры и наличия функциональных групп. Большинство антибиотиков выделено в отдельную группу.

Для студентов фармацевтических вузов и факультетов.

УДК 615.014
ББК52.8я7

ISBN 978-5-00030-329-0

© Вергейчик Е.Н., 2016
© Оформление, оригинал-макет, иллюстрации.
Издательство «МЕДпресс-информ», 2016

Оглавление

Предисловие.....	7
Введение.....	8
Раздел 1. Лекарственные вещества, их фармакокинетика и фармакодинамика.....	9
1.1. Физико-химические свойства лекарственных веществ и их распределение в организме.....	9
1.2. Резорбтивное действие лекарственных веществ.....	9
1.3. Взаимосвязь структуры лекарственных веществ и их действие на организм.....	11
1.4. Биотрансформация лекарственных веществ.....	12
1.5. Экскреция лекарственных веществ.....	13
Раздел 2. Общие методы анализа лекарственных веществ.....	15
2.1. Испытание на подлинность неорганических веществ.....	15
2.1.1. Идентификация неорганических катионов.....	15
2.1.2. Идентификация неорганических анионов.....	20
2.2. Определение подлинности органических лекарственных и вспомогательных веществ.....	22
2.2.1. Углеводороды.....	23
2.2.2. Спирты.....	23
2.2.3. Гликоли.....	24
2.2.4. Глицерин.....	24
2.2.5. Многоатомные спирты.....	24
2.2.6. Альдегиды.....	24
2.2.7. Кетоны.....	25
2.2.8. Сахариды.....	25
2.2.9. Карбоновые кислоты.....	26
2.2.10. Ароматические кислоты.....	27
2.2.11. Некоторые групповые реакции на функциональные группы.....	27
2.2.12. Некоторые специфические реакции.....	30
2.3. Основные методы количественного анализа лекарственных веществ.....	32
2.3.1. Химические методы.....	32
2.3.1.1. Гравиметрия.....	32
2.3.1.2. Титриметрические методы анализа.....	32
2.3.2. Метод сжигания в колбе с кислородом.....	39
2.4. Физические и физико-химические методы анализа.....	40
2.4.1. Определение температуры плавления.....	40
2.4.2. Определение плотности жидкостей.....	41
2.4.3. Рефрактометрия.....	41
2.4.4. Поляриметрия.....	42
2.4.5. Фотометрические методы анализа.....	42
2.4.5.1. Фотометрия в УФ- и видимой области спектра.....	43
2.4.5.2. Производная спектрофотометрия.....	44
2.4.5.3. Спектрофотометрия в ИК-области.....	45
2.4.6. Хроматография.....	46
2.4.6.1. Бумажная хроматография.....	46
2.4.6.2. Хроматография в тонком слое сорбента (ТСХ).....	47
2.4.6.3. Газовая и газожидкостная хроматография.....	47
2.4.6.4. Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ).....	49
2.4.6.5. Капиллярный электрофорез.....	50
2.4.6.6. Хромато-масс-спектрометрия.....	51
2.4.7. Биологические методы.....	53
Раздел 3. Лекарственные средства неорганической природы.....	55
3.1. Лекарственные вещества элементов VII группы периодической системы.....	55
3.1.1. Соединения фтора.....	55
3.1.2. Соединения хлора.....	56
3.1.3. Препараты брома.....	58
3.1.4. Препараты йода.....	59
3.2. Лекарственные вещества элементов VI группы периодической системы.....	61
3.2.1. Кислород и его соединения.....	61
3.2.2. Соединения серы.....	64
3.3. Лекарственные вещества элементов V группы периодической системы.....	65
3.3.1. Соединения азота.....	65

3.4. Лекарственные вещества элементов IV группы периодической системы.....	66
3.4.1. Соединения углерода.....	67
3.4.2. Соединения кремния.....	68
3.5. Лекарственные вещества элементов III группы периодической системы.....	68
3.5.1. Соединения бора.....	68
3.5.2. Соединения алюминия.....	70
3.6. Лекарственные вещества элементов II группы периодической системы.....	71
3.6.1. Соединения магния.....	71
3.6.2. Соединения кальция.....	73
3.6.3. Соединения бария.....	74
3.7. Лекарственные вещества висмута, серебра, меди, цинка.....	75
3.7.1. Соединения висмута.....	75
3.7.2. Соединения цинка.....	75
3.7.3. Соединения меди.....	76
3.7.4. Соединения серебра.....	77
3.7.5. Коллоидные препараты серебра.....	77
3.8. Соединения железа.....	77
3.9. Соединения платины.....	78
3.10. Радиофармацевтические препараты.....	79
Раздел 4. Лекарственные вещества органической природы.....	81
4.1. Углеводороды и их галогенопроизводные.....	81
4.1.1. Парафин, вазелин, вазелиновое масло.....	81
4.1.2. Галогенопроизводные углеводородов.....	81
4.2. Спирты алифатического ряда.....	83
4.3. Лекарственные вещества производные альдегидов.....	86
4.4. Лекарственные и вспомогательные вещества углеводов и их производных.....	87
4.4.1. Моносахариды и дисахариды.....	87
4.4.2. Полисахариды.....	89
4.4.3. Целлюлоза и ее производные.....	90
4.5. Аминопроизводные углеводов.....	91
4.5.1. Глюкозамин.....	92
4.5.2. Хондроитина сульфат.....	93
4.5.3. Гиалуроновая кислота.....	94
4.6. Лекарственные препараты карбоновых кислот алифатического ряда.....	95
4.7. Аминокислоты алифатического ряда.....	103
4.8. Производные пролина.....	112
4.9. Терпены и их производные как лекарственные вещества.....	116
4.9.1. Монотерпены.....	116
4.9.2. Дитерпены.....	123
4.10. Статины.....	124
Раздел 5. Лекарственные препараты алициклических углеводов стероидного строения.....	127
5.1. Кальциферолы.....	128
5.2. Сердечные гликозиды.....	130
5.2.1. Препараты наперстянки.....	133
5.2.2. Гликозиды строфанта.....	134
5.2.3. Препараты ландыша.....	135
5.2.4. Препараты адониса.....	136
5.3. Стероидные гормоны и их синтетические аналоги.....	136
5.3.1. Гормоны коры надпочечников кортикостероиды.....	136
5.3.2. Фторпроизводные преднизолона.....	142
5.4. Половые гормоны, их синтетические аналоги и антагонисты.....	144
5.4.1. Эстрогенные гормоны.....	144
5.4.2. Эстрогенные вещества нестероидной структуры.....	147
5.4.3. Антиэстрогены.....	150
5.4.4. Гестагенные гормоны.....	151
5.4.5. Андрогенные гормоны.....	154
5.4.6. Анаболические стероидные вещества.....	155
5.4.7. Антиандрогены.....	157
Раздел 6. Лекарственные препараты ароматического строения.....	159
6.1. Фенолы.....	159
6.2. Производные нафтохинона.....	165

6.3. Аминофенолы.....	167
6.3.1. Производные и-аминофенола.....	167
6.3.2. Производные х-аминофенола.....	168
6.4. Антибиотики производные нафтацена — тетрациклины.....	170
6.5. Ароматические карбоновые кислоты.....	172
6.6. Производные и-оксибензойной кислоты — парабены.....	179
6.7. Производные о-аминобензойной и о-аминофенилуксусной кислот.....	180
6.8. Производные фенилпропионовой кислоты.....	181
6.9. Производные бутирофенона.....	183
6.10. Аминокислоты ароматического ряда.....	184
6.10.1. Производные и-аминобензойной кислоты — местные анестетики.....	184
6.11. Местноанестезирующие вещества — производные алкиламиноациламидов ароматического и гетероароматического строения.....	189
6.12. Амиды и-аминобензойной кислоты.....	192
6.13. Производные ж-аминобензойной кислоты.....	194
6.14. Производные и-аминосалициловой кислоты.....	196
6.15. Производные арилалкиламинов.....	197
6.15.1. Катехоламины.....	197
6.15.2. Симпатомиметики — аналоги по действию катехоламинов.....	201
6.15.3. Симпатомиметики природного происхождения — производные фенилалкиламинов.....	205
6.15.4. Кислоты, производные фенилалкиламинов.....	206
6.15.5. Производные арилоксипропаноламина.....	208
6.15.6. Производные нитрофенилалкиламинов.....	211
6.15.7. Бромфенилалкиламины.....	214
6.15.8. Йодированные производные ароматических аминокислот — гормоны щитовидной железы и антитиреоидные препараты.....	216
6.15.9. Производные бензолсульфокислоты.....	218
6.15.9.1. Производные и-аминобензолсульфокислоты.....	218
6.15.9.2. Производные бензолсульфонилмочевины как противодиабетические препараты.....	226
6.15.9.3. Амиды сульфокислот как диуретические средства.....	229
6.15.9.4. Бензолсульфохлорамиды.....	231
Раздел 7. Лекарственные препараты гетероциклических соединений.....	233
7.1. Структура основных гетероциклических систем.....	233
7.2. Производные фурана.....	235
7.2.1. Производные 5-нитрофурана.....	235
7.2.2. Производные бензофурана.....	239
7.3. Производные бензопирана.....	241
7.3.1. Производные хромана.....	242
7.3.2. Производные бензо-у-пирона.....	244
7.3.3. Производные фенилхромана — флавоноиды.....	245
7.4. Производные пиррола.....	247
7.5. Производные пирролизидина.....	250
7.6. Производные пиразола.....	252
7.7. Производные индола.....	256
7.7.1. Производные индолалкиламинов.....	256
7.8. Алкалоиды — производные индола и полусинтетические аналоги.....	259
7.8.1. Производные винкаминовой кислоты.....	259
7.8.2. Производные аллоихимбана.....	260
7.8.3. Производные эрголина.....	261
7.9. Производные имидазола и бензимидазола.....	265
7.9.1. Производные имидазола.....	266
7.9.2. Гистамин и противогистаминные средства.....	274
7.9.3. Производные имидазолидина.....	278
7.9.4. Производные бензоимидазола.....	280
7.10. Производные триазола.....	283
7.11. Производные пиримидина.....	284
7.11.1. Производные пиримидин-2,4,6-триона (барбитураты).....	284
7.11.2. Производные пиримидин-2,4-диона (урацила).....	291
7.12. Производные пиперидина.....	296
7.13. Производные дигидропиперидина.....	299

7.14. Производные пиридина.....	302
7.14.1. Производные алкилпиридина.....	302
7.14.2. Производные пиридин-3-карбоновой (никотиновой) кислоты.....	304
7.14.3. Производные пиридин-4-карбоновой (изоникотиновой) кислоты.....	309
7.14.4. Производные оксиметилпиридина.....	315
7.15. Производные тропана.....	318
7.16. Производные хинолина.....	324
7.16.1. Алкалоиды - производные хинолина.....	324
7.16.2. Производные 4-аминохинолина.....	328
7.16.3. Производные 8-оксихинолина.....	329
7.16.4. Производные фторхинолона.....	332
7.17. Производные бензилизохинолина.....	335
7.18. Производные фенантренизохинолина.....	339
7.19. Синтетические аналоги морфина.....	344
7.20. Производные апорфина.....	348
7.21. Производные пурина.....	349
7.22. Производные пурина — нуклеозиды и нуклеотиды.....	359
7.23. Производные 6-меркаптопурина.....	361
7.24. Производные пиримидино-тиазола.....	364
7.25. Производные птеридина.....	368
7.26. Производные гуанина.....	371
7.27. Производные изоаллоксазина.....	373
7.28. Производные фенотиазина.....	377
7.28.1. Производные фенотиазина — нейролептики.....	377
7.28.2. Производные фенотиазина — антиаритмические препараты.....	380
7.28.3. Производные фенотиазина — противоаллергические препараты.....	383
7.29. Производные бензодиазепина.....	383
7.30. Производные бензотиазепина.....	389
7.31. Производные дибензодиазепина.....	391
7.32. Производные дибензоазепина.....	392
7.33. Производные дибензоциклогептена.....	393
7.34. Производные бензотиазина.....	395
Раздел 8. Лекарственные препараты группы антибиотиков.....	397
8.1. Антибиотики р-лактамы.....	398
8.1.1. р-лактамы группы пенициллина.....	398
8.1.1.1. Природные пенициллины.....	398
8.1.1.2. Полусинтетические пенициллины.....	403
8.1.2. р-лактамы цефалоспориновой группы.....	406
8.1.2.1. Цефалоспорины I.....	407
8.1.2.2. Цефалоспорины II.....	409
8.1.2.3. Цефалоспорины III.....	410
8.1.2.4. Цефалоспорины IV.....	411
8.1.2.5. Цефалоспорины V.....	412
8.1.3. Ингибиторы р-лактамаз и комбинированные препараты.....	413
8.1.4. Производные карбапенема.....	414
8.1.5. Монобактамы.....	415
8.2. Антибиотики аминогликозиды.....	416
8.2.1. Подгруппа стрептомицина.....	416
8.2.2. Подгруппа неомицина.....	418
8.2.3. Подгруппа канамицина.....	419
8.3. Антибиотики группы линкосамидов.....	421
8.4. Антибиотики анзамицины.....	423
8.5. Макролиды и азалиды.....	424
8.6. Противоопухолевые антибиотики.....	428
8.7. Гликопептиды.....	435
Список литературы.....	437

Предисловие

Уважаемые коллеги и прежде всего студенты!

Учебник по фармацевтической химии написан для вас. Автор предлагаемого учебника преподает фармацевтическую химию более 50 лет и понимает все трудности, которые вы испытываете при изучении этой дисциплины. Поэтому автор попытался в доступной, по мере возможности, форме изложить основные вопросы фармацевтической химии.

Фармацевтическая химия вместе с другими специальными дисциплинами формирует профессиональное мышление провизора. Методы фармацевтической химии постоянно обновляются: привлекаются новые подходы к поиску эффективных лекарственных веществ, внедряются современные методы исследования и стандартизации лекарственных средств, изучаются взаимосвязи структуры и фармакологического действия.

В предлагаемом учебнике автор попытался изложить основы фармацевтической химии в соответствии с программой для фармацевтических вузов по этой дисциплине. Современное развитие фармацевтической химии является результатом прогресса многих фундаментальных наук: общей аналитической и органической химии, биохимии, фармакологии, микробиологии и др. Поэтому фармацевтическая химия не может быть оторвана от многих смежных дисциплин. В то же время фармацевтическая химия отличается от них по своим задачам и способам их решения.

В учебнике сделан акцент на связь свойств лекарственных веществ с их химическим строением. Это находит отражение во взаимосвязи химического строения с физическими, химическими свойствами, способами получения и анализа лекарственных веществ. Такое изложение материала в определенной степени облегчает понимание биологических и химических механизмов действия лекарственных веществ и их фармакологической активности.

В учебнике сохранено разделение лекарственных веществ на неорганические и органические. Классификация органических лекарственных веществ по химической структуре также сохранена, за исключением антибиотиков. Их рассмотрение в отдельной группе оправдано тем, что современная антибактериальная терапия составляет одну из главных проблем современной медицины и такое изложение материала позволит сформировать у студентов ее лучшее понимание.

Материал в учебнике изложен по одной схеме. Вначале приводится название препарата и его формула. Все названия соответствуют международным непатентованным наименованиям лекарственных веществ. В редких случаях приведены латинские названия и в отдельных случаях наиболее употребительные синонимы. В учебнике рассмотрены наиболее важные схемы синтеза или способы получения лекарственных веществ, представлены основные методы идентификации и количественного анализа. Так как для определения органических примесей в настоящее время применяются однотипные методы, то в учебнике они не приводятся. По сравнению с другими учебниками автор уделил больше внимания фармакологическому действию, применению и форме выпуска лекарственных веществ.

При написании учебника материал собран из большого числа источников, в том числе из российских и зарубежных учебников и монографий, фармакопей и справочников. В учебнике не приводятся обзоры по каким-либо вопросам, даны лишь краткие исторические ссылки, облегчающие понимание развития химии лекарственных веществ.

Автор стремился, не увеличивая объема учебника, представить материал в строгой и ясной форме, наиболее доступной для понимания студентов.

Автор выражает благодарность коллегам и студентам, вдохновившим его на этот труд. Особая благодарность доц. В. А. Карпенко, доц. С. В. Волокитину, доц. О. М. Марковой, которые прочитали рукопись или ее фрагменты и внесли ценные предложения.

Автор с благодарностью примет все критические замечания и предложения коллег и студентов, направленные на улучшение учебника.