

ОНТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHISTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		044 -55/15-() стр. 1 из 24

ТУПНҰСҚА

Дисциплина	Химия и технология синтетических лекарственных веществ
Код дисциплины	HTSLV - 4202
ОП	6B07201- «Технология фармацевтического производства»
Объем учебных часов	120 часов (4 кредита)
Курс	4

Шымкент, 2023

QONTUSTIK KAZAKHSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»	
044 -55/15-(стр. 2 из 24	

Обсуждено на заседании кафедры

Протокол №18 от «15» 05. 2023 г.

Заведующий кафедрой, профессор

 Ордабаева С.К.

ОҢТҰСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.3 из 24

Лекция №1.

Тема: Классификация и номенклатура синтетических лекарственных веществ. Основные направления поиска синтетических лекарственных препаратов.

Цель: формирование у обучающихся знаний о классификации и номенклатуре лекарственных средств, стадии разработки лекарственных средств, взаимосвязи структуры ЛС с их фармакологической активностью.

Тезисы лекции

План:

- 1.Понятие о химии и технологии лекарственных средств.
- 2.Основные проблемы химии и технологии синтетических лекарственных средств (ЛС).
- 3.История развития химико-фармацевтической промышленности.
- 4.Стадии разработки ЛС.
- 5.Взаимосвязь структуры ЛС с их фармакологической активностью.

Химия и технология лекарственных средств (ЛС) – это наука, исходящая из общей химической технологии, изучает технологические процессы производства промежуточных продуктов и ЛВ, их физические, химические и фармакологические свойства, а также контроль качества ЛС.

Основные проблемы химии и технологии синтетических ЛС:

А) выбор оптимального технологического процесса производства ЛС, исходя из химического строения, свойств исходного сырья, промышленных продуктов и лекарственных средств, а также из особенностей химико-фармацевтической промышленности;

Б) обеспечение постадийного контроля производства и качества конечного продукта (ЛС).

Решение поставленных задач может быть осуществлено следующими путями:

- Определением основных направлений поиска синтетических химико-фармацевтических препаратов;
- Установлением взаимосвязей между строением(физико-химическими свойствами) и фармакологической активностью ЛС;
- Изысканием и изучением путей и средств наиболее целесообразного проведения технологического процесса производства с максимальной экономией и безопасностью;
- Ознакомление с современным аппаратно-технологическим оформлением производственных процессов .
- Организацией контроля качества ЛС (анализ исходных веществ, промышленных производств, готовой продукции и отходов производства).

Основной ассортимент ЛП производится химико-фармацевтической промышленностью.

Химико-фармацевтической промышленности (ХФП) в дореволюционной России не существовало. В Царской России функционировали кустарные производства галеновых препаратов. Около 90% ЛП импортировались из-за рубежа.

Усилиями русских ученых (Чичибабина А.Е., Тищенко В.Е.) в 1915 г. Было налажено производство йода из морских водорослей. В этот же период времени В.М. Родионов создает 1-ую в России кафедру химии и технологии ЛП, на которой разрабатывались регламенты производства алкалоидов (морфина, антропина, теобромина), анальгетиков (антипирин, амидопирин).

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.4 из 24

В 1916 г. в Москве организован 1-ый завод салициловых препаратов

В 1917 г. – алкалоидный завод, позже в Казани-фенолосалициловый завод, в Новочеркасске – антропиновый завод, на Кавказе ланолиновый, которые пришли в упадок в годы гражданской войны.

В годы 1-х советских пятилеток были реконструированы старые и построены новые: завод «Акрихин» под Москвой, завод имени М.В. Ломоносова в Киеве.

В 1918-19 г. был создан главный фармацевтический завод для руководства фармацевтической промышленностью при Высшем Совете

В 1967- организовано Министерство медицинской промышленности, которое объединило все предприятия и учреждения, занимается разработкой и производством средств диагностики, профилактики и лечения.

В 1966-70 г. построен Курский ХФЗ, начато строительство ХФ комбината в Латвии, расширена мощность заводов «Фармакон» и «Акрихин».

В 1976-80 г. образованы ПО «Союзлексинтез», «Союзантибиотики», «Союзвитамины» и др.

1860 г- заводы Феррейна (им. Карнова).

1883 г.- завод Келлера (им. Семашко).

1882 г. -завод по производству сантонина в г. Чимкенте (ЧХФЗ им. Дзержинского).

1903 г.- «Фармакон» в Питербурге.

Многие ЛП относятся к группе ксенобиотиков (греч. *Xenos*-чужой, чуждый, чужеродный). Хотя известно терапевтическое действие таких физиологически активных веществ, как витамины, липиды, и др. свойства, образуются в организме человека.

ЛП- это биологически активное вещество эндо- и экзогенной природы, законодательно разрешенное для профилактики и лечения заболевания человека.

Оказываемый лекарственным препаратом терапевтический эффект (ТЭ, ТД) как правило имеет дозозависимый характер. Дозы, в которых ЛП оказывает ТД, называются терапевтическими (лечебными) дозами;

Дозы вызывающие токсические явления или отравление –токсическими, а дозы вызывающие смертельный исход – (*letum*-смерть) – летальными. Наиболее характерной величиной, определяющей токсичность химического вещества, в том числе и ЛП, является доза, вызывающая при однократном введении за фиксированный период времени гибель 50% животных в группе.

Эту величину, характеризующую токсичность вещества (ЛП), называют Dh_{50} (*dosisletalismedia*). Диапазон между терапевтической и токсической дозами называется «терапевтической широтой» или «широтой терапевтического действия».

Для ЛП необходима всесторонняя проверка на различные виды их воздействия на организм (острая токсичность, хроническая токсичность, тератогенность, воздействие на плод, мутагенность, канцерогенность и др.). При этом изучают фармакокинетику и фармакодинамику ЛП.

Фармакокинетика – судьба ЛП в организме. Фармакокинетические исследования включают изучение всасывания, распределения ЛП в тканях и органах, биотрансформации (или метаболизма) и выведения из организма. Изучение этих различных фаз действия ЛП может быть осуществлено с помощью физических, химических и биологических методов.

Фармакодинамика – это изменения производимые ЛП в функциях организма, остаются ли они неизменными или нарушаются.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.5 из 24

Исследуют также метаболизм ЛП в организме и действие метаболитов на органы и ткани. Иногда метаболиты более активны. Чем исходное лекарственное вещество. Необходим так же строгий контроль для выявления отдаленных последствий действия препарата на организм человека. Например, препарат талидомид, выпущенный в ФРГ в 1957 г. через 4 года был снят с производства, так как через 4 года было выявлено его вредное действие на потомство.

В связи с большим объемом фармакологических исследований и необходимостью изучения отдаленных последствий для получения рекомендации на использование того или иного ЛП требуется 5-10 лет. Такая рекомендация дается фармакологическим комитетом. Для каждого ЛП и его ЛФ разрабатывается фармакологическая статья с указанием реакции на подлинность, чистоту и методов количественного определения вещества в препарате.

Классификация ЛП.

Строгая классификация ЛП сопряжена с определенными трудностями. Медицинская классификация основана на направленность фармакологической активности этих препаратов (психотропные, с-с, гормональные, противораковые и т.д.). Существует вместе с тем и химическая классификация, в основу которой положено химическое строение вещества. При такой классификации в одной группе оказываются препараты различного действия. Например среди сульфаниламидных ЛП имеются антибактериальные, противодиабетические, антиподагрические препараты.

Обычно бывает трудно держаться в пределах только одной классификации и как правило их используют одновременно.

Превращения ЛП в биологических системах.

ЛП, попадая в организм, претерпевает ряд превращений на пути к мишени его действия. Биологические системы активно взаимодействуют с ЛП.

Взаимодействие может происходить в водной или липофильной среде. Поэтому при разработке соответствующих лекарственных форм необходимо учитывать фактор среды.

При разработке ЛП стараются добиться наибольшей селективности действия, поскольку в противном случае возможны нежелательные побочные реакции. Селективность определяется химической структурой взаимодействующих веществ. При рассмотрении структуры учитывают пространственную структуру, электронные факторы и возможность взаимодействия с окружением (сольватация, гидратация, внутримолекулярные взаимодействия).

Действие ЛП складывается из 3 стадий:

1) Проникновение ЛП в место расположения мишени. («Мишень» - акцепторы, рецепторы, ферменты, клетки, органы, функциональные системы).

2) Распознавание мишени и химическое взаимодействие с ней по принципу сродства.

3) Активация мишени в результате структурных изменений путем взаимодействия ее с ЛП. Образования метаболитов или взаимодействия с другими биологическими веществами, иными, чем рецептор или фермент, приводящая к фармакодинамическому ответу.

При синтезе ЛП необходимо учитывать требования, которые предъявляются к ним медициной.

Основные этапы поиска ЛВ.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.6 из 24

Создание нового лекарства - чрезвычайно сложная проблема, требующая затрат, значительных средств и труда больших коллективов научных и практических работников.

Разработка ЛП включает следующие стадии:

- 1) Замысел создания нового ЛП. Он возник при совместной работе фармакологов и химиков-синтетиков. На этой стадии отбираются синтетические соединения. Которые по их мнению могут быть биологически активными веществами.
- 2) Синтез предварительно отобранных структур обладающих БА.
- 3) Фармакологический скрининг. Основной этап, во время которого отсеиваются неперспективные вещества, и синтезированные на предыдущем этапе.
- 4) Клиническая проверка БАВ, которые прошли все этапы фармакологического скрининга.
- 5) Разработка технологии производства нового ЛП и наиболее рациональной ЛФ.
- 6) Подготовка НТД, включающей способы контроля качества ЛП и его ЛФ.
- 7) Внедрение ЛП в промышленное производство и отработка всех стадий его получения в заводских условиях.

Все эти этапы тесно связаны между собой, каждый из которых является итогом совместной работы химиков, синтетиков, химиков-аналитиков, биохимиков, технологов, фармацевтов.

Терапевтическая ценность нового ЛП окончательно оценивается в результате клинических испытаний, проводимых в клиниках и НИИ медицинского профиля. По результатам клинических испытаний дается заключение о целесообразности применения ЛП в медицине. На препарат, прошедший клинические испытания, готовится регламент производителя, отражающий технологию проведения и аналитический контроль каждой стадии получения препарата. Кроме того, как уже было сказано выше, разрабатывается НТД на субстанцию-конечный продукт производства.

Документом в который вносятся сведения о разрешенных к производству и применению ЛС является государственный реестр. Каждое новое вещество получает свой регистрационный номер (шифр).

Прелпосылками создания нового вещества является накопленные теоритические и эмпирические представления характере связи между структурой, физическими свойствами и фармакологической активностью химических соединений.

Идея о наличии связи между химическим строением органических соединений и их биологической активностью была впервые высказана еще в 1869 году. С тех пор иными поколениями ученых удалось установить лишь некоторые закономерности этой идеи. Эти результаты были достигнуты империческим путем при изучении связи между фармакологической активностью и химической структурой целого ряда алифатических и ароматических соединений. Тем не менее они дают ориентировочное представление о том какие изменения претерпевает действие вещества на организм при введение в его молекулу той или иной функциональной группы. Многочисленные исследования показали, что ненасыщенные соединения более активны, чем насыщенные, что связано с реакционной способностью непредельных соединений по сравнению с предельными.

Введение галогенов усиливает фармакологическую активность (ФА или ФЭ) алифатических и ароматических соединений. В ароматических соединениях галогены повышают токсичность. -Cl и Br-производные оказывают наркотическое действие и снижают кровяное давление. I-производные менее активны, но обладают антисептическими свойствами.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.7 из 24

Спиртовый –ОН (гидроксил) усиливают ФА, а накопление ОН групп снижает наркотическое действие алифатических спиртов.

Фенольный –ОН усиливает ФА и токсичность. Он обладает антисептическими свойствами.

Альгедидо- и кетогруппы усиливают ФЭ за счет повышенной реакционной способности. Карбоксильная группа ввиду наличия 2-х атомов О снижает активность и токсичность и улучшает растворимость.

Функциональные группы, соединения N, усиливают ФЭ ЛП, влияющих на отделы нервной системы. –NO₂ группы усиливают влияние на продолговатый мозг. Алифатические сложные эфиры HNO₃ и NO₂- производные оказывают сосудорасширяющее действие. –NH₂ группа резко повышает токсичность. NH₃ и его соединения раздражают нервные центры и гладкую мускулатуру, вызывая спазм и судороги.

Переход третичных аминов к четвертичным меняют ФА – из судорожных ядов они переходят в ганглиоблокаторы.

Алкильные радикалы снижают токсичность цианидов и соединений As.

–CH₃ группы дают по-разному. При введении ее в молекулу NH₃ или аминогруппы, в –ОН группу, в COOH группу снижает ФА. Такая молекула приобретает способность взаимодействовать с биологическим субстратом.

–C₂H₅ радикал отличается от –CH₃, так как первая имеет большее сродство к действию веществ, влияющих на ЦНС. При удлинении алифатической цепи до 6 углеродных атомов активность увеличивается, дальнейшее наращивание изменяет физические свойства (растворимость), а следовательно, всасываемость.

Фенильный R меняет активность веществ, но определенная закономерность пока еще не достаточна.

–SH группа весьма реакционноспособна, легко окисляется, взаимодействует с тяжелыми Me и с соединениями с = связью. Поэтому тиолы используются как антидоты, противоопухолевые препараты.

Бензол обладает в виде паров резко возбуждающим двигательные центры эффектом и приводит к отравлению с летальным исходом.

Введение алкильного R в бензол усиливает токсичность, чем длиннее цепь, тем токсичнее. А вторая алкильная группа снижает токсичность, особенно если они расположены в о- или п-положении.

Галоген усиливает токсичность бензола. NO₂ группа не снижает токсичность бензола. ОН-группа в бензоле придает антисептические свойства. Карбонильная группа усиливает ФА бензола. Ароматические альдегиды и кетоны более токсичны, чем бензол. –COOH снижает токсичность бензола. NH₂ группа в бензоле токсична в отношении ЦНС и сосудов, но одновременно проявляет жаропонижающее и анальгезирующее действие (анилин).

Большое значение для проявления ФА имеет стереохимия органических соединений. Стереохимию вызывают гетероатомы в цикле, введенные алифатические цепи, увеличение звеньев цикла. Нередко перемещение функциональных групп из одного положения в другое приводит к резкому снижению ФА, вплоть до полного исчезновения (например, никотиновая кислота и изоникотиновая кислота).

ФА зависит от цис-транс изомерии, оптической активности (сердечные гликозиды). Оптическая активность по-разному включает на ФА. Чаще всего ФА обладают

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.8 из 24

левовращающие изомеры. Иногда изомеры действуют равноценно. Очень редко ФА не зависит от оптической активности.

Химическая структура молекулы является далеко единственным фактором, влияющим на ФА ЛП. Необходимо ЛП обеспечить комплексом физических и химических свойств для оптимального распределения его в организме.

Физические и химические свойства ЛВ являются функцией его химического строения. Механизм первичной фармакологической реакции сводится к физическому или физико-химическому взаимодействию между клеткой или молекулой ЛВ. Это взаимодействие по Н.В. Лазареву выражается схемой:



Иллюстративный материал:

- таблицы;
- презентация Microsoft Power Point.

Литература

на русском языке:

основная:

1. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2008.-Том1.-592с.
2. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2009.-Том 2.-804с.
3. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».- 2014.- Том 3. - 864 с.
4. Ордабаева С.К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений: Уч.пос.-Шымкент.-2012.-270с.
5. Машковский М.Д. Лекарства XX века.- М.: Новая волна, 1998.-319с.
6. Рубцов М.В., Байчиков А.К. Синтетические химико-фармацевтические препараты. М.: Медицина, 1971.-281с.
7. Майофис Л.С. Химия и технология химико-фармацевтические препараты. Л.: Медицина, 1964. - 668с.
8. Дайсон Г., Мей П. Химия синтетических лекарственных веществ. - М.Мир, 1964.- 660с.
9. Яхонтов Л.Н., Глушков Р.Г. Синтетические лекарственные средства. - М.: Медицина, 1983.- 272с.
10. Пассет Б.В., Воробьева В.Я. Технология химико-фармацевтических препаратов и антибиотиков. М.: Медицина, 1977.-189с.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.9 из 24

11. Пассет Б.В. Основные процессы химического синтеза биологически активных веществ. М.: изд.дом «ГЗОТАР-МЕД», 2002.-367
12. Граник В.Г. Лекарства. Фармакологический, биохимический и химический аспекты. Монография. М.: «Вузовская книга», 3-е изд.-2015.- 408с.
13. Фармацевтическая химия: учебник/ под редакцией Г.В.Раменской.- М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015.- 467с.
14. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: практикум/ под редакцией Г.В.Раменской.- М.: Лаборатория знаний, 2016.-352с.

на казахском языке:

1. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы».- 2008.-Том 1.592б.
2. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. - Алматы: «Жібек жолы».- 2009.-Том 2.-792б.
3. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. - Алматы: «Жібек жолы».- 2014.-Том 3.- 864б.
4. Дәріс кешені "Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы" пәні бойынша: дәріс кешені = Лекционный комплекс по дисциплине "Химия и технология синтетических лекарственных веществ":лекционный комплекс/Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы. - Шымкент: ОҚМФА, 2015. - 223 бет с

электронные ресурсы:

1. Дайсон, Г. Химия синтетических лекарственных веществ [Электронный ресурс] : пер. с англ. / Г. Дайсон, П. Мей. - Электрон. текстовые дан. (14,3 Мб). - М. : Мир, 1964. - 1 эл.

дополнительная:

1. Новикова Е.В., Иозеп А.А. Интенсификация процессов химического синтеза биологически активных веществ: методические указания для студентов IV курса ФПТЛ. - Санкт-Петербург: Изд.СПХФА. 2008.- 84с.
2. Флисюк Е.В., Смехова И.Е., Русак А.В. и др. Консерванты в технологии лекарственных препаратов: учебно-методическое пособие.- СПб.: Изд-во СПХФА - 2013. - 64 с.

Контрольные вопросы:

- 1.Химия и технология синтетических лекарственных средств. Предмет и содержание.
- 2.Возникновение и развитие химико-фармацевтической промышленности. Производство фармацевтических препаратов в г.Шымкенте завод им.Дзержинского, развитие химико-фармацевтической промышленности в РК.
- 3.Аналитические исследования в процессе создания новых лекарств. Виды контроля лекарственных веществ. Особенности выполнения работ в лаборатории технического анализа. Отбор проб для анализа.
4. Классификация лекарственных средств и организация контроля качества ЛС в химико-фармацевтической промышленности.

Лекция №2. Химия и технология неорганических лекарственных средств.

Цель: формирование у обучающихся знаний о физических и химических свойствах неорганических лекарственных средств, их методах синтеза, методах их исследования.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.10 из 24

Тезисы лекции

План:

1. Развитие химии неорганических лекарственных веществ.
2. Основные предпосылки и способы получения, источники синтеза неорганических лекарственных средств.
3. Получение, физические, химические свойства, хранение, применение неорганических лекарственных веществ.

Йод, калия и натрия иодиды, калия и натрия хлориды, калия и натрия бромиды.

Источниками получения неорганических ЛС является минеральное сырье – это воды озер, морей, руды, газы, продукция основной химической промышленности. Источниками получения I_2 служат буровые воды и морские водоросли (в доле последних до 0,5% I_2). До 0,3 % йода содержится в виде примесей иодатов в чилийской силитре. Разработкой способа получения I_2 из морских водорослей в воды римской первой мировой войны занимались русские ученые Л.В.Писаржевский, Н.Д.Аверхиев, В.Е. Тищенко и др. Долгое время I_2 импортируется из Чили.

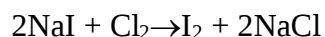
О.Ю.Магидсон с сотрудниками ВНИХФИ разработали впервые в мире оригинальную технологию получения I_2 из буровых вод (1924-1926 год). Процесс состоит из ряда последовательных стадий:

- очистки буровых вод от примесей нефти и нафтеновых кислот;
 - отстаивание от механических примесей;
 - окисление I^- ионов до свободных I_2 нитритом натрия в присутствии H_2SO_4 :
- $$2 NaI + 2 NaNO_2 + 2 H_2SO_4 \rightarrow I_2 + 2 NO \uparrow + 2 H_2O + 2 Na_2SO_4$$

Выделившийся йод адсорбируется активированным углем. Это наиболее важный процесс, т.к. происходит концентрирование (в 200-300 раз) малых количеств I_2 , затем I_2 десорбирует с помощью $NaOH$ или $Na_2 SO_3$:



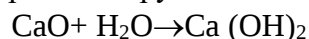
Следующий этап окисления йодидов до свободных I_2 с помощью различных окислителей. Наиболее часто используется Cl_2 :



ОКИСЛЕНИЕ ведут при t 40-50°C и при медленном перемешивании в течении нескольких часов, в результате чего выделяется свободный I_2 , который оседает на дне. Йод- сырец собирают на фильтрах, промывают водой и прессуют в виде плиток по 5-7 кг., содержащих 75-90% I_2 . Йод - сырец возгоняют в чугунных ретортах. Возгон осаждают в конденсаторах. Содержание I_2 после возгонки достигает уже 99% и выше.

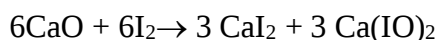
Угольный метод получения I_2 по Магидсону выгодно отличается от других, давая высокий выход продукта, но он также громоздок, количество потребных адсорберов исчисляется десятками. Недостаток метода – периодичность метода, большие емкости реакторов и значительный расход энергии на перемешивание.

Возгонку (сублимацию) I_2 ведет в аппаратуре из нержавеющей стали. Так как давление паров твердого I_2 довольно велико, он при тобычно возгоняется. Для охлаждения паров I_2 , выходящих из аппарата, используют керамиковые или асбоцементные трубы длиной 2 м., диаметром 30см. I_2 -сырец перед загрузкой измельчают и в случае влажности I_2 поверх его загружают слой негашеной извести:



CaO одновременно может реагировать с I_2 :

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.11 из 24

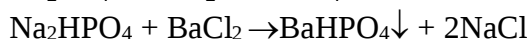
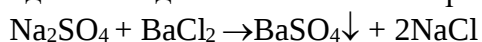


Первоначально t поддерживают при 100-110 °С (удаление H_2O), а затем ее повышают до 120-140°С в течении первых 4-5 часов. Пары I_2 (фиолетовые), охлаждаясь, оседают на холодных частях керамиковых труб в виде красивых черно-фиолетовых кристаллов-листочков с металлическим блеском. Выгружают готовый продукт деревянными скрепками, предварительно охлаждая аппарат до 90-100°. После 3-4 операций, аппарат очищают от остатков I_2 и из остатков вещества.

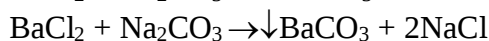
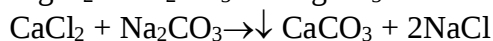
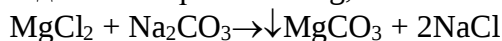
Процесс окисления может быть осуществлен электролизом. Заключительный этап - процесс очистки I_2 от примесей. Для этого I_2 сырец подвергается сублимации в стальных, чугунных или керамических ретортах. Существуют и другие способы получения I_2 из буровых вод. В медицинской практике I_2 применяется в качестве антисептического средства. Спиртовые 5% и 10% растворы I_2 используем для обработки ран, подготовки операционного поля.

Препараты Cl^- , Br^- , I^- имеют много общего в способах получения, физико-химических свойствах и методах испытания.

NaCl получают из воды озер и морей выпариванием. Очистку от примесей производят последовательно. Вначале раствором BaCl_2 осаждают сульфаты и фосфаты:



Раствор NaCl отделяют декантацией, нагревают и обрабатывают избытком Na_2CO_3 для осаждения от примесей Mg , Ca и Ba :



Раствор вновь декантируют и нейтрализуют HCl до удаления карбонатов:



Производство KI

Производство KI оно осуществляется в 3 стадии:

1) получение раствора йодистого железа FeI_2 . В стальной аппарат с мешалкой загружают чугунные или железные стружки и вносят йод-сырец. Через некоторое время начинается реакция, реакционная масса разогревается. Во избежание сильного поднятия температуры и бурной реакции, массу периодически охлаждают льдом, не допуская повышения температуры 70°С. К концу реакции раствор обесцвечивается. Продолжительность процесса - несколько часов.

2) Получение раствора KI . В чугунный котел с мешалкой загружают раствор KOH и технический I_2 подогревают острым паром, после растворения всего I_2 постепенно добавляют раствор FeI_2 и доводят реакционную массу до кислой реакции на бром-тимоловый синий (БТС - желтый цвет).

Затем осаждают SO_2^{-2} раствором Ba(OH)_2 . После этого раствор подщелачивают техническим поташом до щелочной реакции на фенолфталеин, а затем отстаивают от шлама (Fe_2O_3 , Fe_3O_4) в течении 3-5 часов. Раствор передают на фильтрацию, а оставшийся шлам многократно промывают водой. Промывные воды поступают в отделение фильтрации и упаривания.

3) Обработка раствора KI . Раствор KI (с уравненным весом не выше 1,5 г/см³) проверяем на SO_4 и в случае их наличия подкисляют раствором FeI_2 до слабокислой реакции на БТС (от зеленого к желтому), добавляют активированный уголь и Ba(OH)_2 .

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.12 из 24

После повторной проверки полноты осаждения раствор кипятят в течении 30-60 мин. и после отстаивания фильтруют на вакуум фильтре через двойной слой бумаги. Чистый раствор передают в кристаллизаторы. По охлаждении раствора выпадают кристаллы KI. Их передают на центрифугу, и маточники используют в соседнем отделении для получения йодоформа. Кристаллы KJ поступают на центрифугу, где их промывают холодной дистиллированной водой, помещают на противни из нержавеющей стали и сушат при $t\ 100^{\circ}\text{C}$.

ТБ и защита аппаратуры

Наиболее вредными моментами является отделение FeI_2 и KI. При этом сильно корродирует и аппаратура. Необходимы мощные вентиляционные отделения, трубопроводы должны быть из винилпласта, а металлические части покрыты перхлорвиниловым лаком. Работу с I_2 производят в спец. Одежде, перчатках, очках, при вентиляции. I_2 вызывает дерматиты, кашель, насморк, слезоточивость, конъюнктивит. После работы следует принять душ.

Физико – химические свойства и методы анализа препаратов-галовенов и их соединений.

В ГФ X включены препараты I_2 , раствор I_2 , спиртовой 5%-й и раствор I_2 спиртовой 10%-й:

Iodum,

Sol.Iodi spirituosus 5%

Sol.Iodi spirituosus 10%

Йод представляет собой серовато-черные с металлическим блеском пластинки или сrostки кристаллов с характерным запахом. Летуч при обычной температуре, при t возгоняется, образуя фиолетовые пары. Температура плавления $113-114^{\circ}\text{C}$. Очень мало растворим в воде, растворим в органических растворителях. В водных растворах йодидов I_2 растворяется с образованием комплексной соли-полийодида (их состав может быть различным: $\text{K}^+[\text{I}^- \cdot \text{I}_4]^-$; $\text{K}^+[\text{I}^- \cdot \text{I}_2]^-$; $\text{K}^+[\text{I}^- \cdot \text{I}_8]^-$).

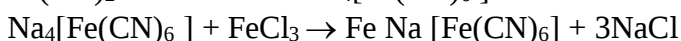
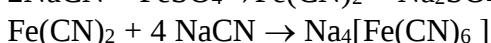
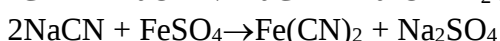
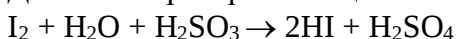
Подлинность I_2 в субстанции и ЛФ устанавливают с помощью специфичной реакции: образование синего цвета при взаимодействии с крахмалом. При кипячении окраска исчезает и появляется вновь при охлаждении. I_2 можно идентифицировать по окраски его растворов в различных растворителях. В H_2O эфире он имеет темно-бурую окраску, а в CHCl_3 фиолетовую.

Чистота

Токсичной примесью при получении препарата является цианид йода: $\text{I}_2 + 2\text{C} + \text{N}_2 \rightarrow 2\text{ICN}$

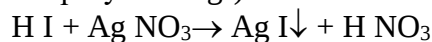
Его обнаруживают по реакции образования берлинской лазури:

Для этого препарат обесцвечивают раствором H_2SO_3 :



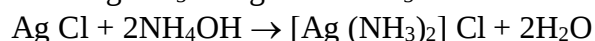
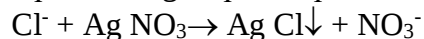
ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.13 из 24

Обнаруживание примеси Cl^- . Для этого после обесцвечивания раствором H_2SO_3 йодид-ион осажденным раствором AgNO_3 в присутствии NH_4OH (нерастворимый в NH_4OH образуется AgI):



Осадок отфильтровывают.

Примесь AgCl растворяется с образованием аммиаката Ag и остается в фильтрате:



Фильтрат подкисляют HNO_3 и определяют содержание примесей Cl^- по образованию AgCl в виде опалесценции:



Количественное содержание

I_2 титруют $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (индикатор-крахмал) навеску предварительно разогревают в водном растворе КУ.

Препараты списка Б, хранятся с предосторожностью в стеклянных банках с притертыми пробками в прохладном, защищенном от света месте.

Препараты I_2 применяются как антисептические средства.

К ЛП галогенидов щелочных Ме относятся:

Natrii chlomidum

Kalii chlomidum

Natrii bromidum

Kalii bromidum

Natrii iodidum

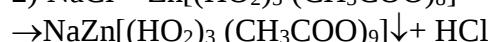
Kalii iodidum

Физико-химические свойства и методы анализа

По физическим свойствам препараты галогенидов представляют собой белые кристаллические вещества без запаха, соленого вкуса, легко (особенно иодиды) растворимые в воде. Йодиды легко растворимы в этаноле и глицерине, Cl^- и Br^- менее растворимы в этих растворителях.

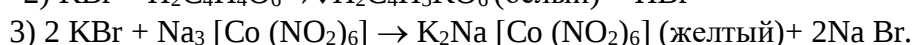
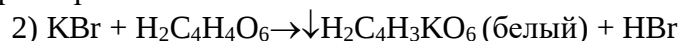
Подлинность устанавливают по реакции распадаемости на катионы и анионы:

Na^+ : 1) пламя окрашивается в желтый цвет



(желто-зеленый)

K^+ : 1) пламя окрашивается в фиолетовый цвет, через синее стекло – пурпурно-красный.



Галогениды обнаруживают раствором AgNO_2 в среде HNO_3 . Образуется AgHal , отличается растворимостью в растворе NH_4OH и по окраске.

AgCl – белый – растворим в NH_4OH

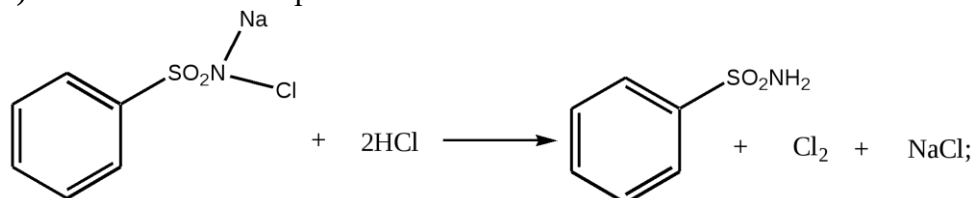
AgBr – светло-желтый – мало растворим в NH_4OH

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		044 -55/15-() стр.14 из 24

AgI – желтый – нерастворим в NH_4OH .

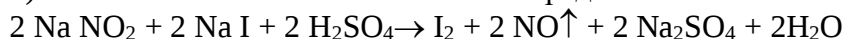
Br^- и I^- обнаруживают по реакции [O] до свободных галогенов, которые извлекают, затем CHCl_3 и наблюдают окраску хлороформного слоя (ГФ X):

1) Br^- окисляется хлорамином



$2\text{KBr} + \text{Cl}_2 \rightarrow \text{Br}_2 + 2\text{KCl}$ слой CHCl_3 окрашивается в желто-бурый цвет.

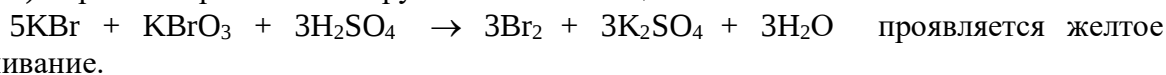
2) I^- окисляется NaNO_2 в кислой среде:



слой CHCl_3 окрашивается в фиолетовый цвет.

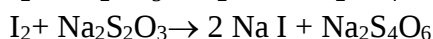
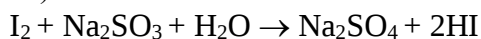
Чистота препарата устанавливается определением допустимых примесей BrO_3^- , IO_3^- , CN^- , $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$, SO_3^{2-} и NO_3^- -ионов.

1) Примесь броматов обнаруживают с помощью H_2SO_4 :



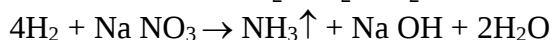
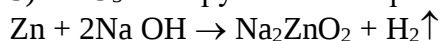
Аналогично устанавливают примеси IO_3^-

2) Примеси $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ и SO_3^{2-} обнаруживают реакцией с раствором I_2 (в присутствии крахмала):



Синее окрашивание должно появляться после добавления не более одной капли 0,1н. I_2 , что свидетельствует об отсутствии примеси указанных ионов.

3) NO_3^- обнаруживают по реакции с Zn или Fe опилками в щелочной среде:



При наличии примесей NO_3^- выделяется NH_3 окрасит красную лакмусовую бумагу в синий цвет

Количественное определение препаратов галогенидов проверяют аргентометрическим методом.

Препарат NaCl входит в состав плазмозаменяющих жидкостей. Существуют гипертонические (3, 5, 10%) и изотонические (0,9%) растворы.

Препарат KCl – антиаритмическое средство, также входит в состав плазмозаместителей.

NaBr и KBr – седативные средства (5, 10, 20% ампульные растворы).

Йодиды применяют при эндемическом зобе, и некоторых воспалительных заболеваниях.

В настоящую программу из неорганических ЛП кроме соединений галогенов включены: NaHCO_3 , BaSO_4 для рентгенографии, соединения Ca и Mg и B .

Производство BaSO_4 и др.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.15 из 24

BaSO₄– белый рыхлый порошок без запаха и нейтральной реакции, практически не растворимый в воде, разбавленных кислотах, растворах щелочей и в органических растворителях. В медицине применяется, как рентгеноконтрастное вещество внутренних органов, т.к. задерживает рентгеновские лучи. Растворимые соли Ba²⁺ легко всасывается в кишечник и вызывает тяжелое отравление. Смертельной дозой растворимых солей Ba является ~0,8г. антидотом при отравлении соединениями Ba служат растворы MgSO₄ или Na₂SO₄ (20г. соли на 150г. воды).

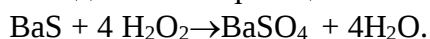
Процесс производства BaSO₄ сводится к приготовлению растворов: H₂SO₄,

Na₂SO₄, BaCl₂, затем к получению пасты BaSO₄, ее промывке, отжиманию, сушке, размолу, фасовке препарата.

В выложенную кислотоупорными плитками стальную коробку заливают водопроводную воду и при перемешивании медленно добавляют рассчитанное количество H₂SO₄ (доводя раствор до удельного веса 1,11). Этот раствор H₂SO₄ передают при помощи вакуума в мерник, откуда его расходуют на подкисление Na₂SO₄.

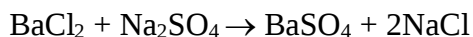
В настольный бак заливают воду и при работающей мешалке загружают Na₂SO₄. Обогрев ведут острым паром до 40-50°. После полного растворения сульфата проверяют реакцию и делают пробы на отсутствие Fe и сульфидов.

Раствор BaCl₂ готовится в стальном чане, куда предварительно заливают воду, нагревают до кипения острым паром, загружают BaCl₂ и при работающей мешалке доводят (путем добавления BaCl₂ или воды) до удельного веса 1,29-1,3. Раствор испытывают на наличие Fe и в случае нахождения осаждают его раствором NaOH. В случае примесей сульфидов бария раствор охлаждают до 25-30° и при пергидролом окислении до SO₄⁻² по реакции:



После проверки полноты осаждения раствор отстаивают. Удельный вес его должен быть 1,25.

В деревянный бак центробежным насосом перекачивают раствор Na₂SO₄ по стехиометрическому расчету, из мерника добавляют некоторое количество H₂SO₄ (до кислой реакции на бумаге конго) и при работающей мешалке, также центробежным насосом, закачивают раствор BaCl₂ в нагретый до 60-80° раствор Na₂SO₄. BaSO₄ образуется по реакции:



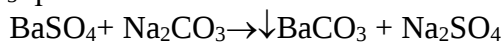
По достижении полноты осаждения осадок отстаивают и 5-6 раз промывают горячей водопроводной водой до нейтральной реакции на метилоранж. Промывная вода проверяется на отсутствие ионов Cl⁻, SO₄⁻², Fe³⁺. Отмытую пасту BaSO₄ плунжерным насосом перекачивают на вакуум-фильтр. После отжатия пасту выкладывают на противни из нержавеющей стали или Al и сушат в течении 10-12 часов на стальных плитах, внутри которых циркулирует пар под давлением в 2,5-3 атм. Каждую полученную серию продукта проверяют на содержание ионов Cl⁻, SO₄⁻², Fe³⁺, сульфидов и веществ, растворимых в HCl. После химического контроля полученный BaSO₄ измельчают, просеивают через шелковистое сито и вновь анализируют. Фасуют BaSO₄ по 100 г. в бумажные двойные пакеты из пергамента.

Физико-химические свойства и методы анализа BaSO₄

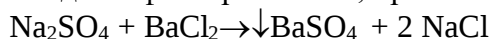
Barii sulfas proroentgeno –это белый, тонкий рыхлый порошок без запаха и вкуса.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.16 из 24

Подлинность устанавливается после предварительной обработки с помощью Na_2CO_3 при кипячении:



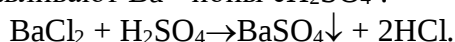
Осадок отфильтровывают, промывают водой и фильтрат испытывают на наличие SO_4^{2-}



Осадок BaCO_3 обрабатывают HCl :



Раствор фильтруют для отделения непрореагировавшего препарата и устанавливают Ba^{2+} ионы с H_2SO_4 :



Чистоту препарата устанавливают на примеси сульфидов, растворимых солей Ba^{2+} и не растворимого в H_2O , но растворимого в кислотах BaCO_3 . Растворимые соли Ba^{2+} вызывают очень тяжелые отравления организма.

Определяют кислотность или щелочность, ионы Fe и тяжелых Me , Cl^- , SO_4^{2-} , PO_4^{3-} , SO_3^{2-} и др. восстанавливающих веществ.

Определяют степень дисперсности препарата, которое основано на проверке скорости оседания взвеси, состоящей из 5г. препарата и 50 мл. воды в мерном цилиндре определенного объема.

Тщательная проверка чистоты препарата позволяет не проверять количественное определение, к тому же препарат практически не растворим в жидкости организма. Высокие требования к чистоте связано с приемом большого количества препарата внутрь (~100г.) в виде суспензии и токсичностью растворимых солей Ba^{2+} .

Иллюстративный материал:

- таблицы;
- презентация Microsoft Power Point.

Литература

на русском языке:

основная:

1. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2008.-Том1.-592с.
2. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2009.-Том 2.-804с.
3. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».- 2014.- Том 3. - 864 с.
4. Ордабаева С.К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений: Уч.пос.-Шымкент.-2012.-270с.
5. Машковский М.Д. Лекарства XX века.- М.: Новая волна, 1998.-319с.
6. Рубцов М.В., Байчиков А.К. Синтетические химико-фармацевтические препараты. М.: Медицина, 1971.-281с.
7. Майофис Л.С. Химия и технология химико-фармацевтические препараты. Л.: Медицина, 1964. - 668с.
8. Дайсон Г., Мей П. Химия синтетических лекарственных веществ. - М.Мир, 1964.-660с.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.17 из 24

9. Яхонтов Л.Н., Глушков Р.Г. Синтетические лекарственные средства. - М.: Медицина, 1983.- 272с.
10. Пассет Б.В., Воробьева В.Я. Технология химико-фармацевтических препаратов и антибиотиков. М.: Медицина, 1977.-189с.
11. Пассет Б.В. Основные процессы химического синтеза биологически активных веществ. М.: изд.дом «ГЗОТАР-МЕД», 2002.-367
12. Граник В.Г. Лекарства. Фармакологический, биохимический и химический аспекты. Монография. М.: «Вузовская книга», 3-е изд.-2015.- 408с.
13. Фармацевтическая химия: учебник/ под редакцией Г.В.Раменской.- М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015.- 467с.
14. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: практикум/ под редакцией Г.В.Раменской.- М.: Лаборатория знаний, 2016.-352с.

на казахском языке:

1. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы».- 2008.-Том 1.592б.
2. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. - Алматы: «Жібек жолы».- 2009.-Том 2.-792б.
3. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. - Алматы: «Жібек жолы».- 2014.-Том 3.- 864б.
4. Дәріс кешені "Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы" пәні бойынша: дәріс кешені = Лекционный комплекс по дисциплине "Химия и технология синтетических лекарственных веществ":лекционный комплекс/Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы. - Шымкент: ОҚМФА, 2015. - 223 бет с

электронные ресурсы:

1. Дайсон, Г. Химия синтетических лекарственных веществ [Электронный ресурс] : пер. с англ. / Г. Дайсон, П. Мей. - Электрон. текстовые дан. (14,3 Мб). - М. : Мир, 1964. - 1 эл.

дополнительная:

2. Новикова Е.В., Иозеп А.А. Интенсификация процессов химического синтеза биологически активных веществ: методические указания для студентов IV курса ФПТЛ. - Санкт-Петербург: Изд.СПХФА. 2008.- 84с.
3. Флисюк Е.В., Смехова И.Е., Русак А.В. и др. Консерванты в технологии лекарственных препаратов: учебно-методическое пособие.- СПб.: Изд-во СПХФА - 2013. - 64 с.

Контрольные вопросы:

- 1.Химия и технология синтетических лекарственных средств. Предмет и содержание.
- 2.Возникновение и развитие химико-фармацевтической промышленности. Производство фармацевтических препаратов в г.Шымкенте завод им.Дзержинского, развитие химико-фармацевтической промышленности в РК.
- 3.Аналитические исследования в процессе создания новых лекарств. Виды контроля лекарственных веществ. Особенности выполнения работ в лаборатории технического анализа. Отбор проб для анализа.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.18 из 24

4. Классификация лекарственных средств и организация контроля качества ЛС в химико-фармацевтической промышленности.

Лекция №3. Лекарственные органические соединения алифатического ряда.

Цель: формирование у обучающихся знаний о физических и химических свойствах органических лекарственных средств, их методах синтеза, методах их исследования.

Тезисы лекции

План:

4. Препараты галогенопроизводных углеводородов.
5. Основные предпосылки и способы получения, источники синтеза органических лекарственных средств.
6. Получение, физические, химические свойства, хранение, применение органических лекарственных веществ.

Препараты галогенопроизводных углеводородов (ГПУ)

Галогенопроизводные углеводороды (ГПУ) обладают наркотическим действием. Наркотическая активность зависит от вида галогена и постепенно снижается в ряду $\text{Cl} \rightarrow \text{Br} \rightarrow \text{I}$ производные. Интенсивность и продолжительность действия возрастает с увеличением числа атомов галогена. В следующем ряду можно проследить эту закономерность:

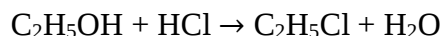
CH_4 (не облад.НА) $\rightarrow \text{CH}_3\text{Cl}$ (слаб.НА) $\rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (умерен.НА) $\rightarrow \text{CHCl}_3$ (сильн.НА) $\rightarrow \text{CCl}_4$ (сильн.НА)

Хотя CCl_4 преобладает CHCl_3 на НА, он слишком токсичен. Преимущество CHCl_3 заключается в том, что он не воспламеняем; для получения хирургического наркоза требуются малые количества хлороформа: как правило присутствие 2% CHCl_3 во вдыхаемом воздухе вызывает наркоз, глубина которого достаточна для большинства хирургических вмешательств.

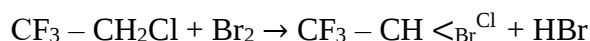
В зависимости от вида галогена препараты обладают различным агрегатным состоянием: жидкие ГПУ содержат 1-3 атомов Cl , твердые- 1-3 атомов I . Имеют все характерный запах, нерастворимы в воде, растворимы в органических растворителях. В ГФ Х включен хлорэтил, хлороформ, фторотан и йодоформ.

Получение

Получают ГПУ введением галогена в молекулу углеводорода, спирта, альдегида, кетона или др. алифатического соединения. Хлорэтил синтезируется взаимодействием этанола с конц. HCl при $t^\circ\text{C}$: в присутствии водоотнимающего средства.

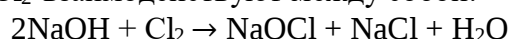


Фторотан получают бромированием 1,1,1 трифтор- 2 хлорэтан при $t = 465^\circ\text{C}$:

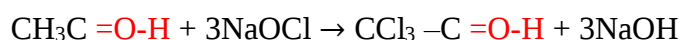


ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.19 из 24

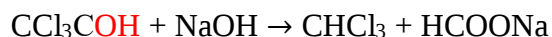
Синтез хлороформа осуществляют действием гипохлоритов или хлорной извести на ацетон, этанол или ацетальдегид. Современный промышленный способ получения CHCl_3 заключается на электролизе NaCl в присутствии Этилового спирта или ацетона. Электролиз приводит к образованию Cl_2 (анод) и H_2 или NaOH (катод) образуется NaOH и Cl_2 взаимодействуют между собой:



Гипохлорит вначале $[\text{O}]$ этанола до ацетальдегида, а затем превращается в хлораль:

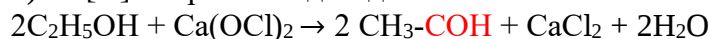


В щелочной среде происходит разложение хлораля с образованием муравьиной кислоты Na соли и CHCl_3 :

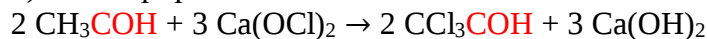


Получение CHCl_3 из этанола и $\text{Ca}(\text{OCl})_2$ протекает в 3 фазы:

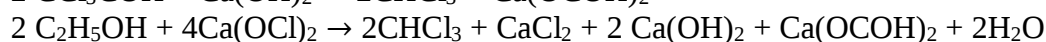
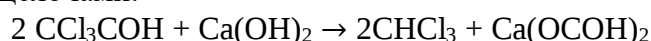
1) $[\text{O}]$ спирта в альдегид:



2) Хлорирование альдегида:



3) Образование CHCl_3 и муравьиная кислота при взаимодействии хлораля со щелочами:



Ацетон также может служить сырьем для получения.

В ГФ Х включены 2 препарата CHCl_3 : хлороформ, применяемый наружно как консервант и хлороформ для наркоза. В зависимости от назначения хлороформ подвергается очистки и к ним предъявляются соответствующие требования к чистоте.

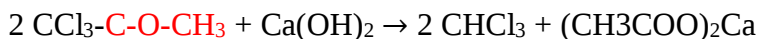
Очистку CHCl_3 проводят промывая водой, а затем конц. H_2SO_4 . Последняя растворяет или разрушает исходные и промежуточные продукты синтеза (спирт, ацетальдегид и др.). Затем кислоту нейтрализуют NaOH , промывая CHCl_3 водой и перегоняют. Сушат ЭЭЭ в осушителе, оставшуюся влагу удаляют с помощью прокаленного CaCl_2 .

CHCl_3 для наркоза подвергается дополнительной очистке фракционной кристаллизацией при низкой $t = -70^\circ\text{C}$. Кристаллы промывают и отжимают. Примеси остаются в маточнике. Очистку можно провести, предварительно получая непрочные соединения с производной салициловой кислоты. Примеси отмывают, а соединения разрушаются. Выделяемый CHCl_3 высокой степени чистоты. Способ основан на образовании ангидрида салициловой кислоты, которая кристаллизуется с 2 молями CHCl_3 :

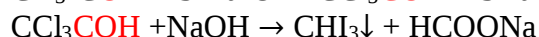
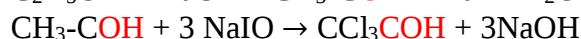
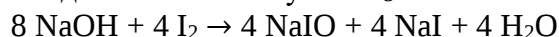
При нагревании комплекса на водяной бане происходит его разрушение на исходное соединения:

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.20 из 24

Аналогичный процесс происходит при действии на ацетон хлорной известью.



Йодоформ относится к твердым галогенопроизводным углеводородам. Получение его идентично синтезу CHCl_3 :



Через несколько часов после осаждения CHI_3 на дне посуды, остаток отфильтровывают, промывают H_2O до отрицательной реакции на I^- . Полученный препарат сушат в защищенном от света месте, а затем при t не выше $35\text{-}40^\circ\text{C}$.

CHI_3 - применяется как антисептическое средство наружно в виде присыпок и мазей. В стоматологии в виде 40% пасты с ZnO и глицерином.

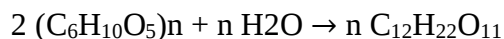
Спирты и их эфиры

Физические, химические и фармакологические свойства спиртов определяются наличием -OH группы. Введением -OH в молекулу ослабляет токсичность любого фармакологически активного соединения. Присутствие -OH группы в молекуле низкомолекулярных непредельных углеводов снижает их токсичность и усиливается наркотический эффект. Токсичность одноатомных спиртов зависит от числа C атомов. Очень токсичен CH_3OH . У спиртов с 6 углеродным атомом токсичность снижена намного и у 16 C атомов- отсутствует токсичность. Это связано с изменением растворимости, а следовательно и всасываемостью этих спиртов в организме.

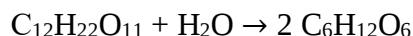
Увеличение числа OH группы у многоатомных спиртов снижает токсичность. Наркотическая активность уменьшается в ряду: первичные- вторичные- третичные. Первичные спирты с разветвленной цепью более фармакологически активны. Чем спирты нормального строения. Введение в молекулу спирта, галогена или образованных непредельных связей повышает наркотическую активность.

В медицинской и фармацевтической практике важное значение имеют одноатомный спирт- этиловый и трехатомный- глицерин.

Получение спирта из сырья содержащего крахмал заключается в том, что сырье измельчают и запаривают перегретым паром при $140\text{-}150^\circ\text{C}$ до образования густой массы в виде клейстера. К охлажденной массе + солод(измельченные проросшие зерна ячменя, содержащие ферментную амилазу). Амилаза катализирует процесс образования мальтозы из крахмала:



Добавление дрожжей, содержащих фермент мальтозу, приводящая к образованию глюкозы:



ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.21 из 24

6 Брожение завершается при 30-35°C с участием фермента зимазы, также находится в дрожжах:



Для сырья, содержащего сахар, достаточны только 2 стадии получения спирта с участием ферментов мальтозы и зимазы. Окончание этого процесса устанавливают по прекращению выделения CO_2 .

В результате брожения получают так называемую бражку, в которой содержится 14-18% спирта. Ее подвергают ректификации до образования вначале 70%, а затем 96% спирта - сырца. Он содержит примеси побочных веществ, получается при брожении:

$CH_3COCOSON$ - метилглиоксоль,
 $CH_3COCOON$ - пировиноградную к-ту,

Ацетальдегид CH_3CON , глицерин. Очистку от примесей производят активированным углем.

Спирт этиловый- один из наиболее широко употребляемых органических растворителей для получения настоек, экстрактов, лекарственных форм для наружного применения.

Spiritus aetylicus 95% (90, 70, 40%).

Прозрачная, бесцветная, подвижная жидкость, летучая, с характерным запахом и жгучим вкусом. Легко воспламеняется и горит синеватым бездымным пламенем.

Подлинность:

- 1) Реакция образования сложного эфира- этилацетата с фруктовым запахом.
- 2) Реакция образования йодоформа.



Чистота: восстанавливающие вещества; органические основания; альдегиды; сивушные масла; дубильные вещества; метиловый спирт; фурфурол;

Примесь CH_3OH :



Альдегиды: реакция Толленса;

Сивушные масла: по неприятному запаху;

Восстанавливающие вещества: при $+KMnO_4$ раствор не должен обесцвечиваться в течении 20 минут.

Органические основания: +р. $H_2SO_4 + NaOH$ - не должно быть характерного запаха;

Дубильные вещества(может быть при хранении этанола в дубовых бочках): $+ NH_4OH \rightarrow$ не должно быть окрашивание;

Допустимые примеси: тяжелые Me , Cl^- , SO_4^{-2} ;

Характерная const: Плотность. Чем меньше концентрация спирта, тем больше величина плотности.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.22 из 24

Алкильные эфиры типа R-O-R, где R- алифатический углеводородный радикал, обладающий различной устойчивостью к окислению, физиологически же они проявляют выраженное наркотическое действие, как, например, в случае обычного диэтилового эфира $C_2H_5OC_2H_5$. Таким действием обладают и др. соединения, содержащие этоксиальную группу – OC_2H_5 .

До начала развития синтетической органической химии единственными применяющимися наркотиками были различные препараты опия. Все они обладают значительными недостатками. Открытие синтетических наркотических веществ, обладающие сильной наркотической активностью и безопасных, не имеющих недостатков препаратов опия- один из наиболее ценных вкладов синтетической химии в фармакологию. Особый интерес представляют средства для общего наркоза. По химическим и фармакологическим свойствам они принципиальных отличий не имеют, но они обычно бывают летучими веществами и их можно применять путем вдыхания.

Впервые наркотические свойства эфира использовались доктором Лонгом в Америке, который осуществлял хирургические операции с его использованием в период 1842-1845 г.

Наркотические свойства алифатических углеводородов усиливаются при введении в молекулу ОН групп, т. е при превращении их в спирты. Но введение большого числа ОН- групп вызывает исчезновение НА (глицерин). Алкильные R, особенно этильные имеют важное значение для проявления НА, а не ОН- группы. Резкое возрастание НА наблюдается при алкилировании ОН- группы спиртов, т.е при образовании эфиров. НА возрастает при введении в молекулы спиртов атомов галогенов (см.выше).

Таким образом диэтиловый эфир применяется в хирургической практики как анестезирующее вещество для общего наркоза. Он входит в состав ряда фармацевтических препаратов (эфирно-валериановые капли и др.)

Диэтиловый эфир- бесцветная, легко подвижная жидкость с характерным запахом. $T_{кип} = 34,6^\circ$, $t_{застыв.} = -116^\circ$, $t_{вспышки} = -41^\circ$, $t_{воспламен.} = +188^\circ$. Пары эфира в 2,56 раз тяжелее воздуха. При испарении эфир понижает t тела. Эфир и вода плохо взаимно растворимы. С водой эфир дает смесь с постоянной точкой кипения ($34,1^\circ$) при 98,9% содержания эфира. Смешиваются во всех соотношениях с ацетоном, спиртом, бензолом, петролевым эфиром и эфирными маслами, с конц. HCl , H_2SO_4 и жидкой H_2CO_3 .

При хранении на $h\nu$ частично разлагается с образованием перекисей, винилового спирта и др. соединения, который при перегонке эфира может быть причиной взрыва.

Существует несколько методов получения эфира:

- 1) Из этилсерной кислоты с применением бензолсульфокислот;
- 2) Каталитической дегидратацией этанола;
- 3) Из этилена и серной кислоты.

Широко распространен сернокислотный метод Вильмсона. Метод состоит из 5 практических стадий:

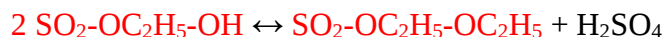
- 1) Получение этилсерной кислоты;
- 2) Эфиризация;
- 3) Нейтрализация паров сырого эфира;
- 4) Ректификация сырого эфира;
- 5) Получение наркотического эфира.

Реакция образования ДЭЭ из серной кислоты и этил.спирта протекает в 2 фазы. Вначале образуется сложный эфир спирта и серной кислоты:

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.23 из 24



Образуется ЭСК частично превращается в диэтилсульфат; при этом возникает равновесная система:



Диэтилсульфат при t 120-130° реагирует со спиртом с образованием этилсерной кислоты и эфира:



Процесс значительной сложнее и сопровождается побочными реакциями. * из В.Г. Беликова

1) Получают этилсерную кислоту в отдельном аппарате (или в эфиризаторе) из купоросного масла (с содержанием 92,5% H_2SO_4), в которое непрерывной струей спускают 95-96° этиловый спирт, подачу которого регулируют с таким расчетом, чтобы t° в эфиризаторе не превышало 50°. После 2-х суточной выдержки приступают к эфиризации.

2) Эфиризация. Паровым или центробежным насосом спирт перекачивают в напорный бак, из которого он поступает в регулятор насоса, затем t° в теплообменник до 60-70°. Подогретый спирт поступает в эфиризатор- стальной цилиндрический аппарат, выложенный свинцом, который на $\frac{2}{3}$ заполнен ЭСК. До нагревания процесса с помощью змеевика ЭСК нагревают до 120-125°. В эфиризатор спирт поступает через свинцовый барботер на дно аппарата. От скорости подачи спирта и его конц. зависит качество сырого эфира.

3) Нейтрализация паров сырого эфира. Образуются пары сырого эфира, выходя из аппарата, поступают в нижнюю часть тарельчатого нейтрализатора, где они барботируют через слой слабого раствора NaOH . Щелочь поступает в верхнюю часть нейтрализатора на тарелки, стекает вниз и при этом нейтрализуют пары H_2SO_4 , выделяется SO_2 и др. кислые продукты. Если реакция окажется кислой, необходимо увеличить приток щелочи на нейтраллизатор. Сырой эфир содержит примерно по весу: эфир 51%, спирт 22%, воды 27%. Из нейтрализатора смесь паров эфира, не конденсируясь, поступает в непрерывно действующую ректификационную колонну.

4) Ректификация сырого эфира, состоящего из тройной смеси осуществляют несколькими способами. По одному способу сначала отделяют воду, выводя ее из куба в канализацию, а оставшийся спиртово- эфирную смесь для разделения передают на другую колонну. Или же сначала отделяют легко кипящий эфир, а водно- спиртовую смесь передают для разгонки на другую колонну.

5) Получение наркозного эфира. Этот препарат для ингаляционного наркоза должен отвечать требованиям ГФ. Технология заключается главным образом в очистке эфира отмывкой от сопутствующих примесей: спирта, воды, уксусного альдегида и перекиси. Для удаления их и перевода в растворимое H_2O состояние применяют NaHSO_3 , KMnO_4 , NaOH , предварительно промыв эфир водой.

Процесс очистки проводят в аппарате с перемешиванием в течении 15 мин. И последующим разведением слоев в течении 10 мин. Промывные воды сливают в специальные сборники для дальнейшей регенерации из них спирта и эфира. Очистку эфира считают законченной, когда проба с раствором Несслера не дает кольца на границе эфира и реактива в течении 25-30 мин. В противном случае промывку повторяют. Выход эфира 98-98,5%. Ректификацию эфира д/н ведут в кубе- ректификационной колонной периодического действия. Температура в паровой фазе держится в пределе 34-35,5°. При

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.24 из 24

достижении температуры 36° в парах, а в кубе- 60°, перегонку приостанавливают. Получают 86% отгона от взятого очищенного эфира.

Сушку влажного эфира производят в осушителях твердой каустической содой. Конец сушки определяют по удельному весу эфира д/н, когда должен быть в пределе 0,714- 0,715 при температуре 15°. Выход на данной стадии примерно 96%.

Фасуют эфир д/н по 100 мл в флаконе оранжевого стекла. Закупоривают плотно корков.пробкой, обтянутой фальгой оловянной, пробку обвязывают пергаментом и заливают мастикой.

Физико- химические свойства и методы анализа

Aether medicinalis

Aether pro narcosi

Бесцветные, прозрачные, подвижные, легко воспламеняющиеся, летучие жидкости, своеобразного запаха, жгучего вкуса.

Подлинность:

1. Температура кипения (34-36 и 34-35°)

2. Плотность

Чистота:

Кислотность;

Пахучие органолептические свойства;

Нелетучие примеси;

Альдегиды;

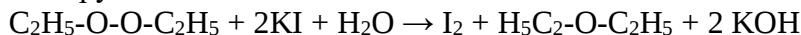
В эфире д/н: дополнительно- примесь воды.

Кислотность определяется нейтрализацией.

Пахучие органические вещества при испарении эфира с фильтровальной бумаги не должно быть запаха масел.

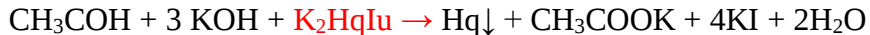
Перекисные соединения могут быть образованы в результате соприкосновения эфиры с воздухом при стоянии- т.е это продукты окисления.

Обнаружение:



Не должно быть пожелтения ни эфирного, ни водного слоя.

Альдегиды определяют с раствором Несслера



Не должно быть осадка, окраска может быть от желто- бурой до серовато- бурой.

H₂O: обнаруживается с пикриновой кислотой, которая растворяется в примеси воды и окрашивает ее в желтый цвет.

Препараты списка Б. контроль качества проводят через каждые 6 месяцев.

Введение в молекулу NO₂ или NO групп ведет в общем к заметному повышению токсичности соединения. Алифатические нитриты вызывают расширение кровеносных сосудов. Сосудорасширяющее действие нитритов используется главным образом для расслабления спазмов коронарных сосудов сердца, а также мозговых сосудов (для снижения кровяного давления нитриты не применяются). Этот эффект ослабляется с уменьшением длины углеродной цепи от амилнитрита к метилнитриту. Широко применяются в медицине в качестве сосудорасширяющих средств сложные эфиры HNO₃:

Нитроглицерин, нитросорбит, эринит. Предполагается, что их действие обусловлено освобождением нитрит- иона вследствие вос-ния. Более простые представители этого ряда

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.25 из 24

летучие и быстро действуют, соединения же с более высоким молекулярным весом начинают действовать позднее и их действие более длительно.

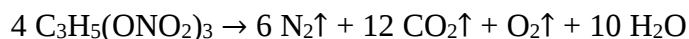
Синтез

Нитроглицерин синтезируют при - 15°C, пропуская тонкой струей безводный глицерин через смесь конц. H₂SO₄ и HNO₃

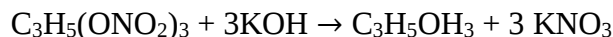
Аналогичным путем получают эринит из пентаэритрита: **из формулы**

По физическим свойствам НГ представляет собой бесцветную маслянистую жидкость, а эринит- кристаллическое вещество белого цвета. Оба препарата растворимы в спиртах и др. органических растворителях, в воде НГ- малорастворим, а эринит- практически не растворим.

Препарат списка Б следует хранить вдали от огня. При получении, хранении НГ следует соблюдать большую осторожность, т.к от удара или при t до 180°C он взрывается вследствие образования большого количества газов:



Поэтому пролитый НГ нужно сразу же залить едкой щелочью. Происходит реакция омыления:



Это так же является взрывчатым веществом. Соприкосновение НГ или его растворов (даже в малых количествах) с кожей и слизистой оболочкой можно вызвать сильные головные боли. Поэтому при работе с растворами НГ следует соблюдать осторожность. ЛФ НГ- на пролонгирующего действия- нитронг, сустак

Методы анализа

Подлинность:

- 1) NO₃ – группа обнаруж. с дифениламином
- 2) У НГ обнаружена спиртовая часть: после омыления сложного эфира глицерин нагревают с KHSO₄ → выделяется акролеин с острым запахом:

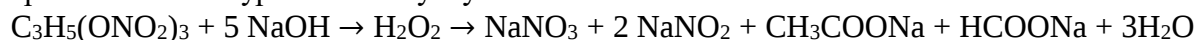
Чистота

В препарате и ЛФ НГ может быть до 10% примесей диэтиленгликольдинитрата:

Эта примесь обнаружена также в этанольных растворах НГ, которые служат исходными продуктами синтеза и получение ЛФ. Эту примесь по ФС обнаруживают с использованием ТСХ.

Количественное определение.

НГ в препарате обнаруживают нейтрализацией NaOH в присут. окислителя H₂O₂. Расходуется 5 моль NaOH : 3 из них идут на омыление, а 2- на нейтрализацию образовавшейся муравьиной и уксусной кислот:



НГ в ЛФ: ФЭК по реакции с фенол-2,4-дисульфокислотой.

Количественное определение таблеток эринита, содержащие стеариновую кислоту:

- 1) Гравиметрия эринита и стеариновой кислоты после осаждения ацетоном;
- 2) Стеариновая кислота оттитровывается щелочью и по разности вычисляется содержание эринита.

Иллюстративный материал:

ONTÜSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-() стр.26 из 24
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		

- таблицы;
- презентация Microsoft Power Point.

Литература

на русском языке:

1. **основная:**
2. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2008.-Том1.-592с.
3. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2009.-Том 2.-804с.
4. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».- 2014.- Том 3. - 864 с.
5. Ордабаева С.К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений: Уч.пос.-Шымкент.-2012.-270с.
6. Машковский М.Д. Лекарства XX века.- М.: Новая волна, 1998.-319с.
7. Рубцов М.В., Байчиков А.К. Синтетические химико-фармацевтические препараты. М.: Медицина, 1971.-281с.
8. Майофис Л.С. Химия и технология химико-фармацевтические препараты. Л.: Медицина, 1964. - 668с.
9. Дайсон Г., Мей П. Химия синтетических лекарственных веществ. - М.Мир, 1964.- 660с.
10. Яхонтов Л.Н., Глушков Р.Г. Синтетические лекарственные средства. - М.: Медицина, 1983.- 272с.
11. Пассет Б.В., Воробьева В.Я. Технология химико-фармацевтических препаратов и антибиотиков. М.: Медицина, 1977.-189с.
12. Пассет Б.В. Основные процессы химического синтеза биологически активных веществ. М.: изд.дом «ГЗОТАР-МЕД», 2002.-367
13. Граник В.Г. Лекарства. Фармакологический, биохимический и химический аспекты. Монография. М.: «Вузовская книга», 3-е изд.-2015.- 408с.
14. Фармацевтическая химия: учебник/ под редакцией Г.В.Раменской.- М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015.- 467с.
15. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: практикум/ под редакцией Г.В.Раменской.- М.: Лаборатория знаний, 2016.-352с.

на казахском языке:

1. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы».-2008.-Том 1.592б.
2. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. - Алматы: «Жібек жолы».-2009.-Том 2.-792б.
3. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. - Алматы: «Жібек жолы».-2014.-Том 3.- 864б.
4. Дәріс кешені "Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы" пәні бойынша: дәріс кешені = Лекционный комплекс по дисциплине "Химия и технология синтетических лекарственных веществ":лекционный комплекс/Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы. - Шымкент: ОҚМФА, 2015. - 223 бет с

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SKMA -1979- MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.27 из 24

электронные ресурсы:

1. Дайсон, Г. Химия синтетических лекарственных веществ [Электронный ресурс] : пер. с англ. / Г. Дайсон, П. Мей. - Электрон. текстовые дан. (14,3 Мб). - М. : Мир, 1964. - 1 эл.

дополнительная:

2. Новикова Е.В., Иозеп А.А. Интенсификация процессов химического синтеза биологически активных веществ: методические указания для студентов IV курса ФПТЛ. - Санкт-Петербург: Изд.СПХФА. 2008.- 84с.
3. Флисюк Е.В., Смехова И.Е., Русак А.В. и др. Консерванты в технологии лекарственных препаратов: учебно-методическое пособие.- СПб.: Изд-во СПХФА - 2013. - 64 с.

Контрольные вопросы:

1. Химия и технология препаратов алифатического ряда. Галогенопроизводные органические соединения, как лекарственные средства: хлороформ, фторотан, йодоформ. Способы получения хлороформа. Требования к качеству и методы анализа.
2. Химия и технология препаратов алифатического ряда. Синтез фторотана. Требования к качеству, особенности методов анализа.
3. Химия и технология препаратов алифатического ряда. Синтез йодоформа. Требования к качеству и методы анализа.
4. Химия и технология препаратов алифатического ряда. Технологическая схема синтеза эфира медицинского. Требования к качеству и методы анализа.
5. Химия и технология препаратов алифатического ряда. Спирты и их эфиры: спирт этиловый, эфир медицинский, нитроглицерин. Промышленный способ получения спирта этилового. Взаимосвязь химического строения и фармакологической активности. Требования к качеству и методы анализа.
6. Химия и технология препаратов алифатического ряда. Общая схема синтеза нитроглицерина. Требования к качеству и методы анализа.
7. Химия и технология препаратов алифатического ряда. Альдегиды и их производные. Промышленные способы получения формальдегида, гексаметиленetetрамина и хлоралгидрата. Требования к качеству и методы анализа.
8. Химия и технология препаратов алифатического ряда. Способы синтеза аскорбиновой кислоты, выбор рационального метода в промышленности.
9. Химия и технология препаратов алифатического ряда. Синтез аскорбиновой кислоты изомеризацией и лактолизацией 2-кетогексеновых кислот.
10. Химия и технология препаратов алифатического ряда. Синтез аскорбиновой кислоты по методу Рейхштейна из Д-глюкозы.
11. Химия и технология препаратов алифатического ряда. Синтез аскорбиновой кислоты микробиологическим способом.
12. Химия и технология препаратов алифатических соединений. Производные адамантана. Взаимосвязь химического строения с фармакологической активностью. Технологические схемы производства мидантана и ремантадина. Аппаратурное оформление. Требования к качеству и методы анализа.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.28 из 24

Лекция №4.

Тема: Лекарственные соединения ароматического ряда.

Цель: формирование у обучающихся знаний о физических и химических свойствах лекарственных средств ароматического ряда, их методах синтеза, фармакопейных методах их исследования.

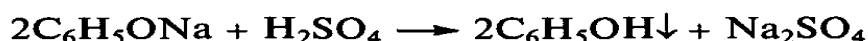
Тезисы лекции

План:

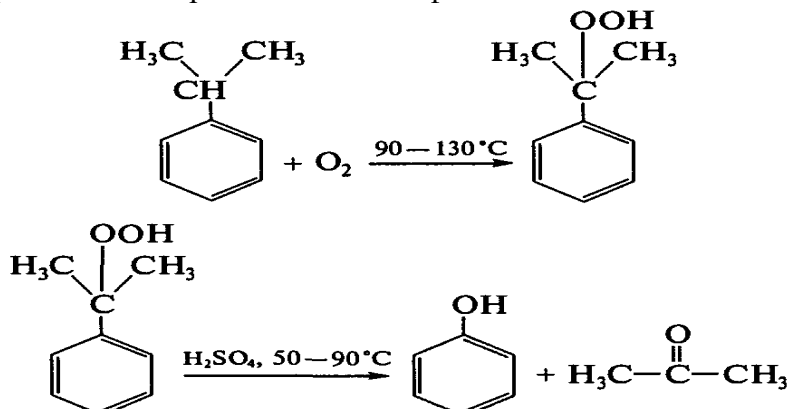
1. Общая характеристика фенолов и их производных.
2. Способы получения, источники синтеза фенолов и их производных.
3. Общая характеристика ароматических кислот.
4. Производство салициловой кислоты.
5. Получение, физические, химические свойства, хранение, применение лекарственных веществ ароматического ряда.

К классу фенолов относится большая группа лекарственных веществ, обладающих антисептическими свойствами. Антисептические свойства фенолов основаны на их способности свертывать белки. При введении в молекулу фенола таких заместителей, как алкил, алкоксил, галоген, усиливается бактерицидная активность. Увеличение длины алкильной цепи или разветвление ее приводит к усилению антисептического действия. В отличие от алифатических спиртов при увеличении числа гидроксильных групп в ароматическом ядре увеличивается токсичность соединения.

Способы синтез фенола. Фенол может быть получен сплавлением бензолсульфоновой кислоты со щелочью. Образующийся фенолят натрия обрабатывают кислотой, и фенол вследствие малой растворимости в воде выпадает в осадок:



Промышленный способ получения фенола заключается в окислении изопропилбензола (кумола) до гидропероксидного производного. Последний под действием серной кислоты расщепляется на фенол и ацетон:



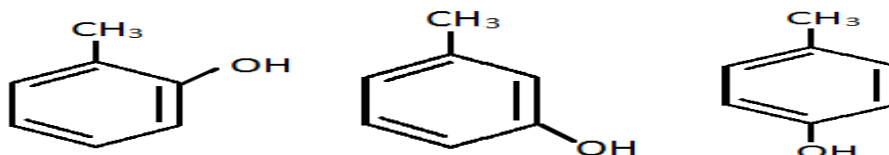
Фенол может быть также получен из каменноугольной смолы.

Кристаллический фенол применяется в стоматологии. Государственная фармакопея требует содержания чистого фенола в препарате не менее 98%. В медицинской практике

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.29 из 24

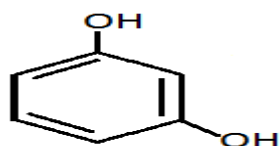
применяется также 90% раствор фенола в воде, представляющий собой бесцветную или розоватую жидкость с характерным запахом фенола и кислой реакцией на лакмус. Разбавленные (2-3%) раствора фенола применяются для дезинфекции кожи рук и хирургических инструментов. Из-за кислой реакции фенол иногда называют карболовой кислотой. Применяется фенол только как наружное средство. Фенол оказывает на кожу раздражающее и прижигающее действие, он легко всасывается через кожу и в больших дозах может вызвать токсические явления.

В качестве антисептика используется также смесь о -, п - и м - крезолов:



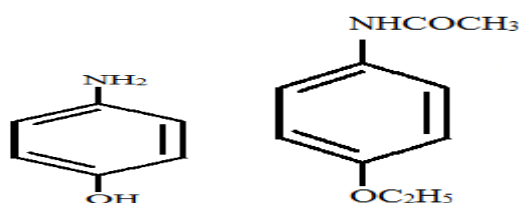
Раздражающее и токсическое действие крезолов на организм выражено слабее, что связано с их меньшей растворимостью.

Двухатомный фенол, резорцин



по токсичности близок к фенолу, но антисептические свойства у него выражены сильнее. Резорцин находят применение при лечении кожных заболеваний (наружно в виде паст и мазей).

Большое значение в медицине получило производные п - аминофенола – фенацетин:



n- Аминофенолы Фенацетин

Технология синтеза фенацетина и область его применения подробно излагались в первой части (глава 7). Принцип, положенный в основу синтеза фенацетина, т.е. изучение продуктов изменения аналина в организме и создание физиологически активных веществ путем преобразования молекулы анилина, вошел в литературу под названием «принцип фенацетина». Этот принцип, учитывающий пути обезвреживания в организме токсических веществ, находит широкое применение при создании новых лекарственных средств.

Ароматические карбоновые кислоты и их производные

Введение карбоксильной группы в молекулу ароматического соединения, как правило, снижает как токсичность, так и биологическую активность вещества, поэтому сами карбоновые кислоты редко используются в качестве лекарственных веществ. Однако

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.30 из 24

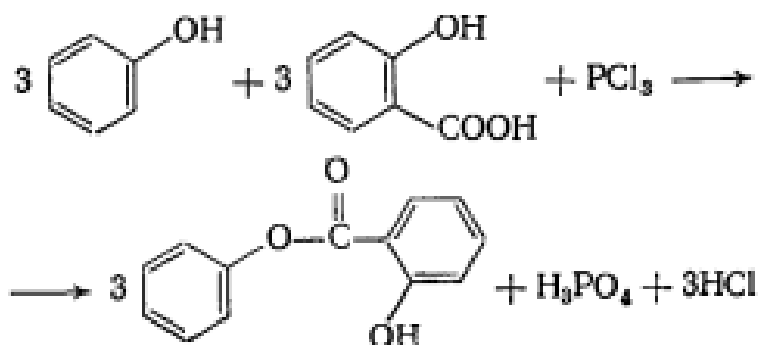
амино- и оксипроизводные карбоновых кислот широко используются в медицине благодаря их высокой биологической активности и относительно малой токсичности. Свободные ароматические карбоновые кислоты (например, бензойная) используются как слабые антисептики, а их соли – как носители специфических катионов

Большое значение имеют лекарственные вещества на основе салициловой кислоты, технология производства которой рассматривалась в главе 8. Способы получения некоторых производных салициловой кислоты (аспирин и салол).

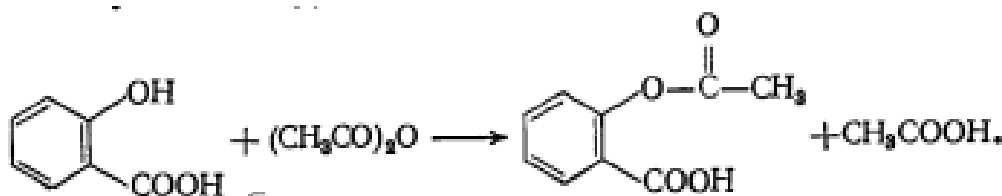
Ацилирование оксигруппы в ароматических соединениях проводится значительно реже, чем ацилирование аминогруппы.

В качестве ацилирующих агентов применяются те же вещества, что и при ацилировании аминогруппы. Поскольку реакция с оксисоединениями идет менее энергично, для связывания выделяющейся воды или хлористого водорода необходимо применять соответствующие реагенты.

В тех случаях, когда ацилирование проводится кислотой, для связывания выделяющейся воды применяют треххлористый фосфор (PCl_3) или хлорокись фосфора (POCl_3). Возможно, что в присутствии этих реагентов реакция протекает через стадию образования хлорангидрида кислоты. Примером ацилирования фенола может служить получение салола:



Часто для ацилирования оксисоединений используют ангидриды и хлорангидриды кислот. Так, ацилированием салициловой кислоты уксусным ангидридом получают аспирин (ацетилсалициловую кислоту):



Ацилирование фенолов уксусным ангидридом можно проводить также и в щелочном водном растворе при температуре около 0°C , так как уксусный ангидрид на холоду реагирует с оксисоединениями со значительно большей скоростью, нежели с водой.

При ацилировании хлорангидридами кислот для связывания выделяющегося хлористого водорода к реакционной массе добавляют едкий натр, соду или поташ. Например, фенол в бензольном растворе в присутствии избытка поташа образует с хлористым бензоилом фенолбензойный эфир:

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.31 из 24



В качестве ацилирующих средств используют также кетен, дикетен и фосген.

Производство салициловой кислоты. Салициловая кислота (о-оксибензойная) является одним из важнейших продуктов химико-фармацевтической промышленности. Сама салициловая кислота имеет весьма ограниченное применение в медицинской практике. Однако на основе салициловой кислоты производятся такие многотоннажные препараты, как ацетилсалициловая кислота (аспирин), фенолсалицилат (салол), метилсалицилат и другие.

Как уже указывалось, салициловую кислоту получают карбоксилированием фенолята натрия. Приготовленный и предварительно упаренный до концентрации 60—70% раствор фенолята натрия загружают в автоклав-карбонизатор. Аппарат снабжен мощной лопастью мешалкой специальной конструкции, лопасти которой вращаются между стальными ножами, закрепленными на стенках аппарата. Скорость вращения мешалки 0,1 об/с.

Выпарку раствора фенолята натрия производят под атмосферным давлением при нагреве реакционной массы до 170—185 °С. Пары воды и фенола отводятся в холодильники, где конденсируются и стекают в сборники. После упарки основной массы воды включают вакуум и при работающей мешалке проводят окончательное досушивание фенолята.

После окончательной досушки фенолята в автоклав подают углекислый газ. Карбоксилирование начинают при температуре 50—60 °С, постепенно повышая температуру до 180—185 °С (за 7—8 ч). Давление в аппарате при этом около 6 атм.

После окончания карбоксилирования отгонки фенола реакционную массу разбавляют водой и передавливают в аппарат для выделения. Нейтрализацию щелочного раствора салицилата натрия проводят серной кислотой. Поскольку при этом выделяется большое количество тепла, реакционную массу охлаждают водой с помощью змеевиков или рубашки. Полученную суспензию салициловой кислоты фильтруют на центрифуге. После сушки салициловая кислота может быть в случае необходимости очищена сублимацией при температуре 150—152 °С.

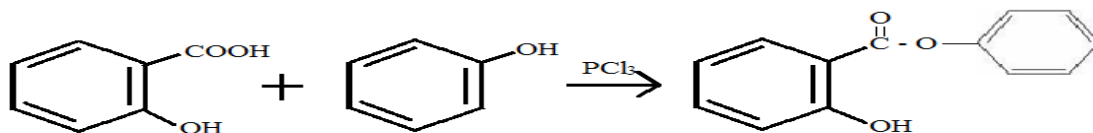
Салициловая кислота вызывает коррозию металлов. Ей хорошо противостоят алюминий и нержавеющая сталь марки 1Х18Н9Т. Из этих материалов изготавливают большую часть оборудования, работающего в среде салициловой кислоты. В производстве салициловой кислоты в больших количествах применяют растворы фенола, которые также вызывают коррозию черных металлов. Однако скорость коррозии в этой среде невелика, а потому допускается эксплуатация аппаратуры из обычной углеродистой стали.

Техника безопасности. Мероприятия по технике безопасности и охране труда при проведении процессов алкилирования и ацилирования углеводородов аналогичны технике безопасности и охране труда при проведении процессов ацилирования и алкилирования amino-и оксисоединений. Опасность процессов, проводимых в присутствии хлорокиси фосфора и хлорида алюминия. Оба эти вещества легко разлагаются водой с выделением хлористого водорода. Попадание воды в аппарат, где проводятся процессы с применением этих веществ, может вызвать выброс реакционной массы. Вследствие легкости

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.32 из 24

разложения под действием влаги перечисленные соединения хранят и транспортируют в герметичной таре.

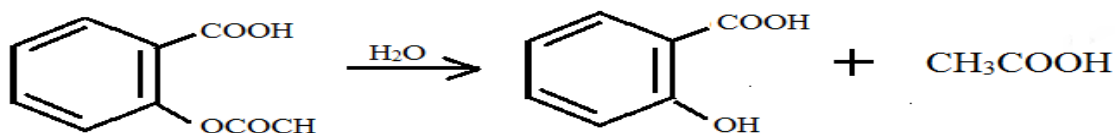
Фенилсалицилат (салол) является эфиром кислоты и фенола:



Фенилсалицилат (салол)

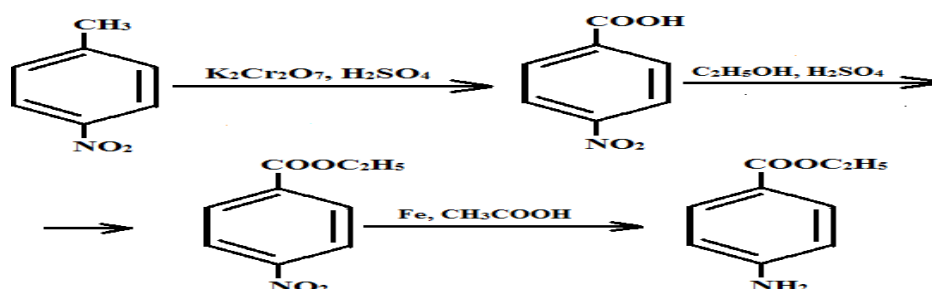
Фенилсалицилат применяется в порошках и таблетках при заболеваниях кишечника. Действие препарата основано на том, что в слабощелочном содержимом кишечника фенилсалицилат гидролизуеться на салициловую кислоту и фенол, которые угнетающе действуют на кишечную флору. Салициловая кислота и фенол частично выделяются из организма почками и могут оказывать дезинфицирующее действие в мочевых путях.

Действие ацетилсалициловой кислоты во многом сходно с действием на организм салицилата натрия, что понятно, так как ацетильное производное в желудочно-кишечном тракте гидролизуеться.



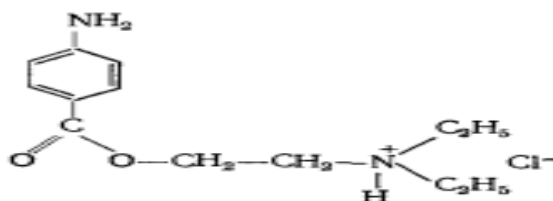
Ацетилсалициловую кислоту (аспирин) применяют внутрь при мигрени, как жаропонижающее и болеутоляющее средство. Она оказывает также противовоспалительное действие. В связи с распространенностью и доступностью этого лекарственного препарата следует отметить, что ацетилсалициловая кислота может вызвать нежелательные побочные осложнения со стороны желудка. Длительное применение аспирина может привести к диспепсии и желудочным кровотечениям; кроме того, возможны побочные явления, связанные с нарушением функций нервной системы.

Большое значение в химии лекарственных соединений имеют аминокислоты ароматического ряда, которые участвуют во многих жизненно важных процессах в качестве промежуточных веществ. В связи с этим п-Аминобензойная кислота является жизненно важным фактором для многих микроорганизмов, а также необходимым элементом для биосинтеза некоторых витаминов. Эфиры п-аминобензойной кислоты нашли применение в медицине как лекарственные вещества с местно-анестезирующим действием. Примерами таких веществ могут служить новокаин и анестезин. Этиловый эфир п-аминобензойной кислоты (анестезин) применяется как местно-анестезирующее средство более 70 лет. Получают его из п-нитротолуола по следующей схеме:

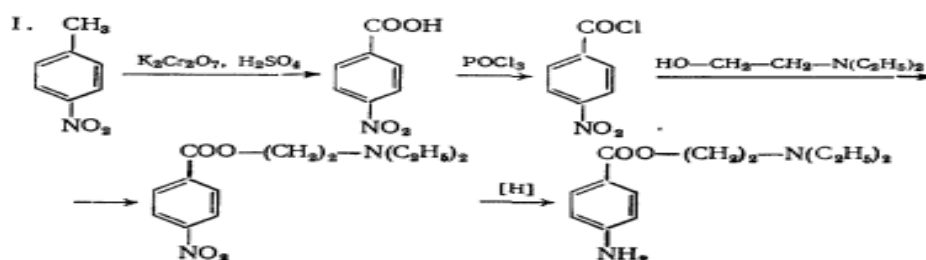


Химизм и технология реакций, составляющих процесс, были разобраны в соответствующих разделах первой части. Технический продукт очищают перекристаллизацией из спирта с активированным углем и гидросульфитом натрия. Чистый продукт представляет собой белый кристаллизацией порошок без запаха, слабо горького вкуса. Легко растворяется в эфире, хлороформе, жирах. Применяется как внутреннее и как наружное средство.

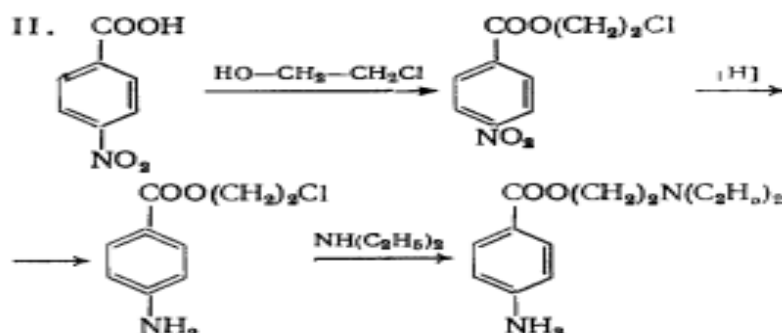
Солянокислый -диэтиламиноэтиловый эфир п-аминобензойной кислоты (новокаин) также получают из п-нитротолуола.



Синтез можно осуществлять несколькими различными способами:

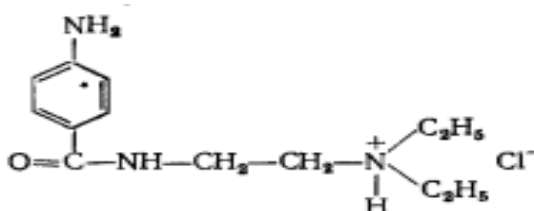


Необходимый для синтеза диэтиламиноэтанол получают при пропускании окиси этилена через спиртовый раствор диэтиламина:



QONTÜSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		044 -55/15-() стр.34 из 24

Наличие диэтиламиноэтильного остатка в молекуле новокаина усиливает анестезирующее действие препарата и делает возможным применение его в виде растворимой солянокислой соли, что очень важно для приготовления инъекционных растворов. Водные растворы новокаина имеют нейтральную реакцию. Поскольку водные растворы новокаина легко гидролизуются, для их стабилизации добавляют 0,1 н раствора соляной кислоты до pH 3,8 - 4,5. В настоящее время новокаин является одним из наиболее широко применяющихся местно-анестезирующих средств. Важным препаратом является новокаинамид:

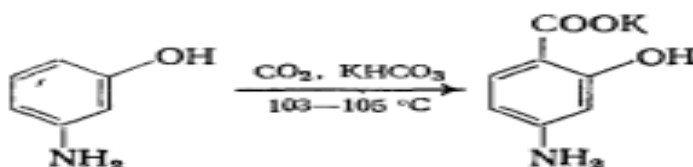


Введение амидной связи вместо эфирного изменило биологическую активность вещества. Новокаинамид не является анестезирующим веществом, а применяется при расстройствах сердечного ритма.

Если п-аминобензойная кислота является необходимым фактором для нормальной деятельности микроорганизмов, то п-аминосалициловая кислота, участвуя в обмене веществ, подавляет рост микроорганизмов. Таким образом, п-аминосалициловая кислота является антагонистом п-аминобензойной кислоты.

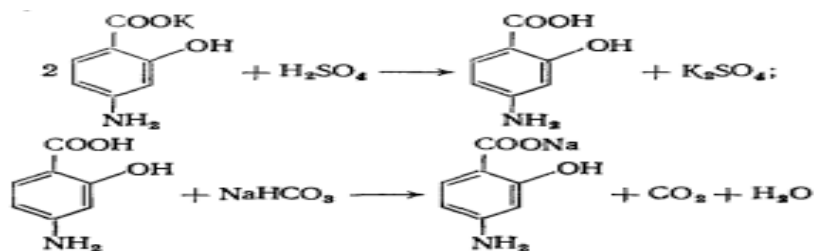
п-Аминосалициловая кислота (ПАСК) и ее натриевая соль обладает бактериостатической активностью в отношении микобактерий туберкулеза и относится к основным противотуберкулезным препаратам. При приеме внутрь ПАСК хорошо всасывается и проникает в сыворотку крови и ткани внутренних органов. П-Аминосалициловую кислоту и ее соль часто применяют в комбинации с другим противотуберкулезными препаратами.

Получают ПАСК из м-аминофенола. Первой стадией является карбоксилирование (см. главу 8):



Реакция проходит под давлением при температуре 103-105°C. Полученную калиевую соль п-аминосалициловой кислоты очищают переосаждением, продукты осмоления сорбируют активированным углем:

ONTÜSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.35 из 24



п-Аминосалицилат натрия представляет собой кристаллический белый порошок с желтоватым или розоватым оттенком. Легко растворим в воде, трудно-в спирте. Препарат выпускается также в виде гранул, состоящих из одной части п-аминосалицилата натрия и 2 частей сахара, и в виде 3% водного раствора для инъекций.

Иллюстративный материал:

- таблицы;
- презентация Microsoft Power Point.

Литература

на русском языке:

основная:

1. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2008.-Том1.-592с.
2. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2009.-Том 2.-804с.
3. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».- 2014.- Том 3. - 864 с.
4. Ордабаева С.К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений: Уч.пос.-Шымкент.-2012.-270с.
5. Машковский М.Д. Лекарства XX века.- М.: Новая волна, 1998.-319с.
6. Рубцов М.В., Байчиков А.К. Синтетические химико-фармацевтические препараты. М.: Медицина, 1971.-281с.
7. Майофис Л.С. Химия и технология химико-фармацевтические препараты. Л.: Медицина, 1964. - 668с.
8. Дайсон Г., Мей П. Химия синтетических лекарственных веществ. - М.Мир, 1964.- 660с.
9. Яхонтов Л.Н., Глушков Р.Г. Синтетические лекарственные средства. - М.: Медицина, 1983.- 272с.
10. Пассет Б.В., Воробьева В.Я. Технология химико-фармацевтических препаратов и антибиотиков. М.: Медицина, 1977.-189с.
11. Пассет Б.В. Основные процессы химического синтеза биологически активных веществ. М.: изд.дом «ГЗОТАР-МЕД», 2002.-367
12. Граник В.Г. Лекарства. Фармакологический, биохимический и химический аспекты. Монография. М.: «Вузовская книга», 3-е изд.-2015.- 408с.
13. Фармацевтическая химия: учебник/ под редакцией Г.В.Раменской.- М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015.- 467с.
14. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: практикум/ под редакцией Г.В.Раменской.- М.: Лаборатория знаний, 2016.-352с.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.36 из 24

на казахском языке:

1. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы».-2008.-Том 1.592б.
2. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. - Алматы: «Жібек жолы».-2009.-Том 2.-792б.
3. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. - Алматы: «Жібек жолы».-2014.-Том 3.- 864б.
4. Дәріс кешені "Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы" пәні бойынша: дәріс кешені = Лекционный комплекс по дисциплине "Химия и технология синтетических лекарственных веществ":лекционный комплекс/Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы. - Шымкент: ОҚМФА, 2015. - 223 бет с

электронные ресурсы:

1. Дайсон, Г. Химия синтетических лекарственных веществ [Электронный ресурс] : пер. с англ. / Г. Дайсон, П. Мей. - Электрон. текстовые дан. (14,3 Мб). - М. : Мир, 1964. - 1 эл.

дополнительная:

2. Новикова Е.В., Иозеп А.А. Интенсификация процессов химического синтеза биологически активных веществ: методические указания для студентов IY курса ФПТЛ. - Санкт-Петербург: Изд.СПХФА. 2008.- 84с.
3. Флисюк Е.В., Смехова И.Е., Русак А.В. и др. Консерванты в технологии лекарственных препаратов: учебно-методическое пособие.- СПб.: Изд-во СПХФА - 2013. - 64 с.

Контрольные вопросы:

1. Химия и технология фенолов и их производных: фенол, резорцин и тимол. Технологическая схема получения тимола. Требования к качеству и методы анализа.
2. Химия и технология нафтахинонов, хинонов и их производных: викасол, оксолин. Предпосылки для создания викасола. Технологическая схема производства викасола. Требования к качеству и методы анализа.
3. Химия и технология фенолов и их производных. Галогенопроизводные резорцина-теброфен. Применение в медицине. Промышленный способ синтеза. Требования к качеству и методы анализа.
4. Химия и технология нафтохинонов, хинонов и их производных. Технологическая схема производства оксолина.
5. Химия и технология ароматических соединений. Ароматические кислоты и их производные: бензойная и салициловая кислоты и их натриевые соли, амиды и сложные эфиры салициловой кислоты: салициламид, оксофенамид, кислота ацетилсалициловая, фенилсалицилат. Технологическая схема производства аспирина. Требования к качеству и методы анализа.
6. Химия и технология ароматических соединений. Производные п-аминофенола: фенацетин, парацетамол. Предпосылки создания препаратов, производные п-аминофенола.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.37 из 24

7. Химия и технология ароматических кислот и их производные. Выбор метода синтеза бензойной кислоты. Получение салициловой кислоты по методу Кольбе-Шмидта. Требования к качеству и методы анализа.
8. Химия и технология ароматических кислот и их производные. Принципы синтеза фенилсалицилата, принцип Ненцкого. Промышленный синтез фенилсалицилата. Требования к качеству и методы анализа.
9. Химия и технология ароматических соединений. Производные п-аминосалициловой кислоты: натрия п-аминосалицилат, бепаск. Технологическая схема производства ПАСК. Требования к качеству и методы анализа.
10. Химия и технология ароматических соединений. Пара аминобензойная кислота и ее производные: анестезин, новокаин, дикаин. Основные предпосылки для получения эфиров ПАБК. Технологическая схема производства анестезина. Требования к качеству и методы анализа.
11. Химия и технология п-аминобензойной кислоты и ее производных. Технологическая схема производства новокаина. Требования к качеству и методы анализа.
12. Химия и технология п-аминобензойной кислоты и ее производных. Технологическая схема производства дикаина. Требования к качеству и методы анализа.
13. Химия и технология ароматических соединений. Производные ацетанилида: ксикаин и тримекаин. Взаимосвязь химической структуры с фармакологической активностью. Общая схема получения ксикаина. Требования к качеству и методы анализа.
14. Химия и технология п-аминобензойной кислоты и ее производных. Схема промышленного синтеза тримекаина. Требования к качеству и методы анализа.

Лекция №5.

Тема. Сульфокислоты и их производные.

Цель: формирование у обучающихся знаний о физических и химических свойствах лекарственных средств сульфокислот и их производных, их методах синтеза, фармакопейных методах их исследования.

Тезисы лекции

План:

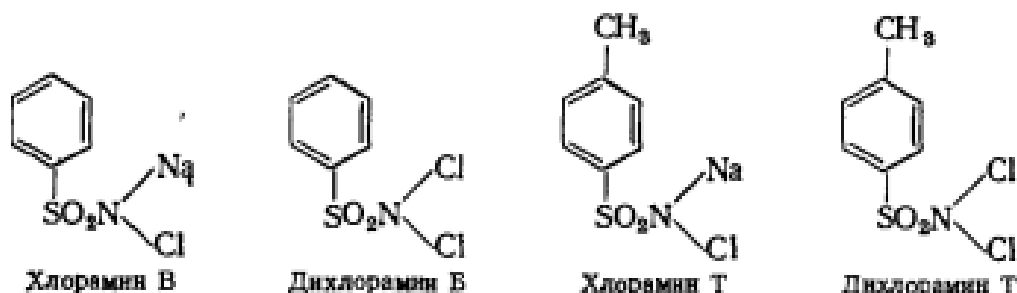
1. Общая характеристика производных ароматических сульфокислот.
2. Способы получения, источники синтеза сульфокислот и их производных.
3. Общая характеристика сульфаниламидных препаратов.
4. Производство салициловой кислоты.

Значение ароматических сульфокислот и их производных в технологии лекарственных веществ. Следует подчеркнуть, что введение сульфогруппы в молекулу ароматического соединения увеличивает растворимость его в воде, снижает токсичность, расширяет терапевтический эффект.

Особое значение для медицинской практики имеют производные сульфаниламида (сульфаниламидные препараты).

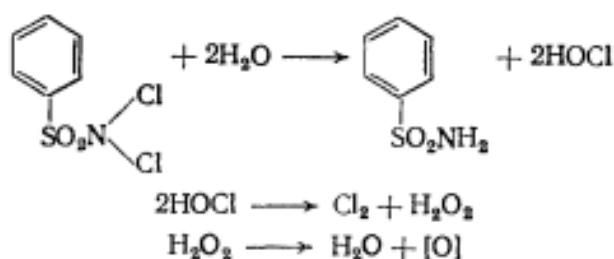
Препараты первой группы получают при замене атомами хлора водородов аминогруппы в амидах сульфокислот:

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.38 из 24

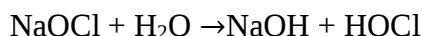


Хлорамины применяются в качестве антисептиков, дезинфицирующих средств, они способны дезактивировать ряд отравляющих веществ (ОВ).

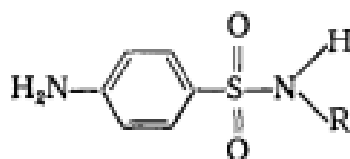
Принцип действие хлораминов основан на том, что в водной среде они гидролизуются с выделением хлорноватистой кислоты, которая является сильным окислителем:



Хлорамины в этом отношении сходны с гипохлоритами, но имеют перед ними то преимущество, что при гидролизе хлораминов не образуется щелочь, которая разъедает раневую поверхность, в то время как при гидролизе гипохлоритов щелочь образуется:



Огромное значение в медицинской практике имеют сульфаниламидные препараты общей формулы:



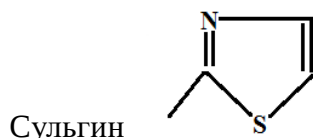
Сульфаниламидные препараты были открыты в 30-х годах XX века и быстро завоевали популярность. Работы по созданию новых сульфаниламидных препаратов продолжаются и в наши дни, что привело к созданию целого ряда препаратов с высокой эффективностью, малой токсичностью и большой длительностью действия. Специфичность действие сульфаниламидных препаратов обеспечивается наличием в амидной группе того или иного заместителя R. Ниже приводится перечень наиболее распространенных сульфаниламидных препаратов с указанием строения заместителя R.

Препарат Заместитель R в сульфамидной группе

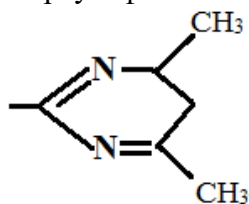
ONTÜSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.39 из 24

Стрептоцид белый Н

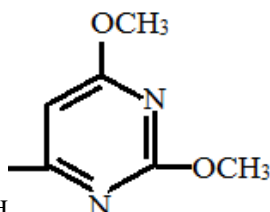
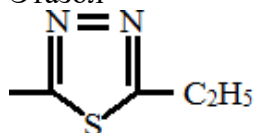
Сульфацил $\text{CO}-\text{CH}_3\text{C}$



Норсульфазол

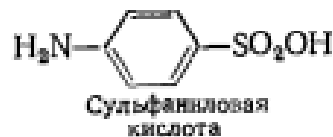


Этазол



Сульфадиметоксин

В настоящее время считают, что в основе действия сульфаниламидных препаратов лежит конкурентная борьба между паминобензойной кислотой, необходимой для жизнедеятельности микроорганизмов, и очень похожей на нее по структуре и размерам сульфаниловой кислотой, которая, вступая в реакции вместо п-аминобензойной кислоты, задерживает рост бактерий.



Таким образом, для того чтобы соединение обладало активностью, необходимо наличие сульфанильного радикала в молекуле сульфаниламида:



Это условие является обязательным, но не единственным. Эффективность препарат и направленность его действия зависят от строения молекулы в целом. Достаточно сказать, что из 25000 синтезированных и исследованных сульфаниламидов в медицинскую практику вошло лишь около 40 препаратов.

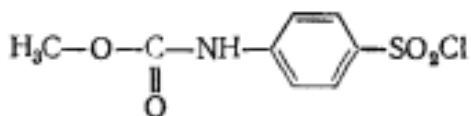
ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.40 из 24

Все сульфаниламидные препараты являются антимикробными средствами, поскольку они нарушают процесс получения микробами необходимых для их развития «ростовых факторов» - фолиевой кислоты и других веществ. Для получения терапевтического эффекта необходимо принимать сульфаниламиды в дозах, достаточных для предотвращения возможности использования микробами п-аминобензойной кислоты, содержащейся в тканях. С другой стороны, прием излишне больших количеств сульфаниламидных препаратов может вызвать ряд осложнений.

В связи с широтой терапевтического действия и относительно юльшим лечебными дозами производство сульфаниламидных препаратов является одним из наиболее крупнотоннажных производства синтетических лекарственных веществ.

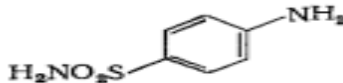
Сульфаниламидные препараты представляет собой кристаллические порошки белого или слегка желтоватого цвета, без запаха. Сульфаниламиды плохо растворимы в воде, но хорошо растворимы в ряде органических растворителей (спирт, ацетон) и имеют характерные температуры плавления (в пределах 160-260 °C)

Основным сырьем для синтеза сульфаниламидных препаратов является хлорангидридкарбометоксисульфаниловой кислоты, который чаще называют п-фенилуретилансульфохлоридом:



Основные закономерности синтеза п-фенилуретилансульфохлорида, а также других ацелирующих реагентов, применяемых для синтеза сульфаниламидных препаратов, и принципиальная схема получения последних были разобраны в главах 3 и 7. Ниже приводится конкретная технология этих процессов.

Простейшим сульфаниламидным препаратов является п-аминобензолсульфамид (сульфаниламид, стрептоцид белый). Он представляет собой белый кристаллический порошок, без запаха, практически не растворим в эфире и хлороформе, плохо растворим в воде (1:250), хорошо – в кипящей воде (1:85), разбавленной соляной кислоте, растворах редких щелочей и ацетона. Температура плавления 164-167°C. Содержание стрептоцида белого в препарате должно быть не менее 99%.



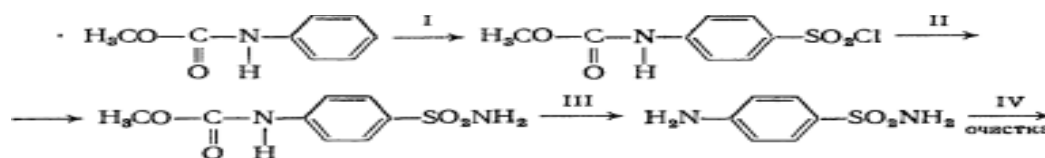
Белый стрептоцид образует соли с кислотами (за счет аминогруппы в 4 положении) и со щелочами (за счет кислого протона сульфамидной группы) Аминогруппы легко диазотируется, чем пользуются для аналитического определения препарата. Белый стрептоцид применяется при различных кожных инфекциях, для лечения инфицированных ран и профилактики раневой инфекции.

Применение фенилуретана в качестве исходного сырья экономически наиболее целесообразно, так как фенилуретан является отходным ряда химических производств и более устойчив к гидролизу, чем ацетанилид. Технический фенилуретан представляет собой сырье с желтоватым оттенком пластинчатые кусочки, легко растворимые в спирте,

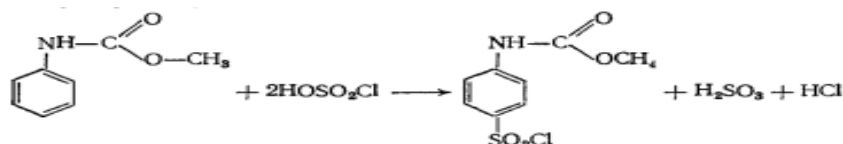
ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.41 из 24

эфире и ацетоне, трудно растворимые в воде. Содержание фенилуретана в техническом продукте не менее 95%. Температура застывания – не ниже 45,5°С .

Производство белого стрептоцида из фенилуретана осуществляется в четыре стадии по схеме:

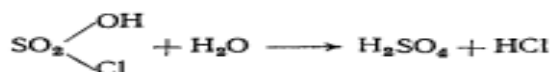


I. Процесс получения п-фенилуретилансульфохлорида составит из сульфохлорирования фенилуретана, разложения избыточной хлорсульфоновой кислоты водой и выделения п-фенилуретилансульфохлорида:



В аппарат для сульфохлорирования через мерник заливают хлорсульфоновую кислоту из расчета 5,37 кг/моль хлорсульфоновой кислоты на 1 кг/моль фенилуретана и при работающей мешалке нагревают кислоту до температуры 30 °С . Затем при охлаждении, в аппарат подают измельченный фенилуретан. Скорость загрузки фенилуретана регулируется автоматически в зависимости от температуры реакционной массы отключением и включением загрузочного шнека. Температура реакционной массы при этом должна быть 32-35°С.

После загрузки фенилуретана реакционную массу нагревают паром через рубашку до 42-44°С и при этой температуре выдерживают в течение 2 ч. Через 2 ч охлаждают реакционную массу до 30 °С . Охлажденную сульфомассу после анализа в цеховой лаборатории передвигают сжатым воздухом в сборник. Хлористый водород, выделяющийся в процессе реакции, направляется по стеклянному трубопроводу в поглотительную систему. Избыток хлорсульфоновой кислоты разлагают водой:

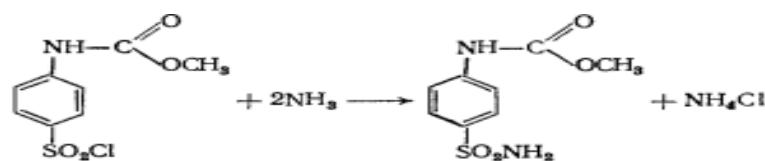


В аппарат для разложения одновременно загружают воду и сульфомассу. Реакцию разложения избытка хлорсульфоновой кислоты водой проводят при 25-30°С.

Суспензия выпадающего в осадок п-фенилуретилансульфохлорида из аппарата поступает на нутч-фильтр. Пасту п-фенилуретилансульфохлорида отжимают на нутч-фильтре и промывают водой до нейтральной реакции. Хлористый водород образующийся в процессе разложения, направляется в поглотительную колонну, где поглощается водой. Выход продукта составляет 83% от теоретического.

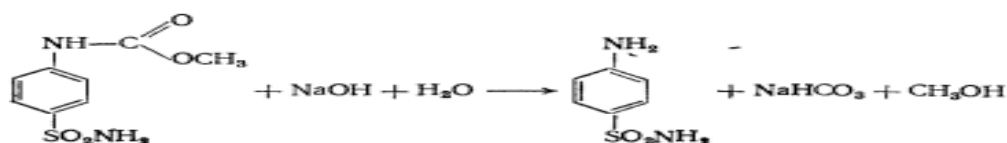
II. Следующей стадией является аминирование:

QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044 -55/15-()	
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.42 из 24



Из мерника а аппарат для аминирования сливают 25% аммиачную воду и при включенной мешалке загружают 50% пасту п-фенилуретилансульфохлорида. Значение pH среды при этом должно быть 8-8,5. Затем пуском пара в рубашку аппарата нагревают массу до 60°C и при этой температуре выдерживают 3 ч. По окончании аминирования реакционную массу охлаждают водой до 35-40°C и сжатым воздухом перекачивают на нутч-фильтр, где промывают водой от хлорида аммония. Выход п-фенилуретилансульфамида составляет 95%, считая на п-фенилуретилансульфохлорид.

III. Получение технологического белого стрептоцида проводят следующим образом. В реактор из мерника загружают раствор едкого натра и при включенной мешалке загружают полученную пасту п-фенилуретилансульфамида. По окончании загрузки массу размешивают в течении 30-40 мин, после чего нагревают до 120°C и при этой температуре и давлении 1,8-2 ати выдерживают 5 ч.

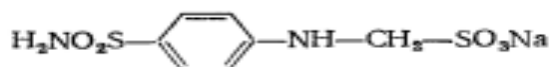


IV. По окончании выдержки охлаждают реакционную массу до температуры 80 °C. После положительного анализа в цеховой лаборатории на конец омыления, реакционную массу нагревают до 100°C, перекачивают в кристаллизатор и охлаждают до 20-22°C. По окончании кристаллизации суспензию технического стрептоцида фильтруют на нутч-фильтре с поднимающейся мешалкой. Выход технического стрептоцида составляет 88 %, считая на п-фенилуретилансульфамид.

V. Для очистки технического стрептоцида в растворитель заливают воду, включают мешалку и засасывают суспензию технического белого стрептоцида из нутч-фильтра. По окончании загрузки нагревают суспензию до 80°C, загружают активированный уголь и доводят pH среды до 6,5-6,7 соляной кислотой. Для осаждения солей железа, находящихся в воде, заливают 98,5% уксусную кислоту. Затем нагревают реакционную массу до 100 °C и выдерживают в течение 2 ч. Придавливают через друкфильтр в кристаллизатор, куда загружают также через гидросульфит натрия для обесцвечивания раствора. После охлаждения раствора до 25-28°C массу фильтруют на нутч-фильтре, центрифугируют и промывают дистиллированной водой от хлоридов. Промытая и отжатая паста белого стрептоцида отделяются от горячего воздуха в циклоне, откуда поступают на фасовку. Выход белого стрептоцида составляет ~ 94%, считая на технический белый стрептоцид.

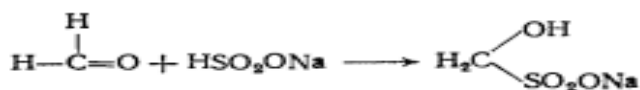
Небольшая растворимость белого стрептоцида в воде препятствует его применению для инъекций. В связи с этим был синтезирован растворимый стрептоцид, имеющий формулу:

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.43 из 24

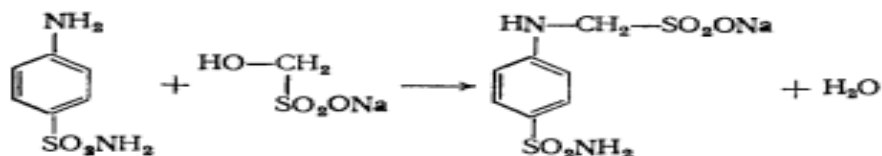


Препарат представляет собой белый кристаллический порошок хорошо растворимый в воде и практически нерастворимый в эфире и хлороформе. Содержание основного вещества в препарате не менее 99%.

Получают растворимый белый стрептоцид конденсацией белого стрептоцида с бисульфитным производным формальдегида:

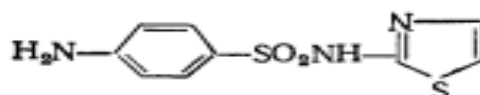


В процессе получения формальдегид бисульфита натрия значение pH среды должно быть 7,5-10. В реакционной массе не допускается избыток бисульфита натрия приводит к повышенному содержанию золи в конечном продукте, а избыток формалина - к плохой растворимости стрептоцида в воде.



Реакция конденсации протекает при 70-75 °C и pH 4,2 - 4,4. Выход растворимого белого стрептоцида, считая на белый стрептоцид, составляет 77-78%.

К числу гетероциклических производных сульфаниламида относится норсульфазол (2-сульфаниламидотиазол).



Норсульфазол – белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок, без запаха, плохо растворимый в воде, ацетоне и спирте. Практически не растворим в эфире, растворим в минеральных кислотах и растворах едких и углекислых щелочей. Температура плавления 198-203°C (с разложением).

Норсульфазол эффективен при инфекциях, вызванных гемолитическим стрептококком, пневмококком, гонококком, стафилококком, а также кишечной палочкой.

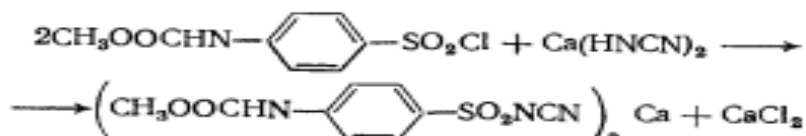
В настоящее время известно несколько методов получения норсульфазола. Эффективный метод получения норсульфазола был разработан сотрудниками ВНИХФИ.

Исходным веществ для синтеза норсульфазола по этому метод является цианамид кальция, который гидролизует до кислой кальциевой соли цианамида:

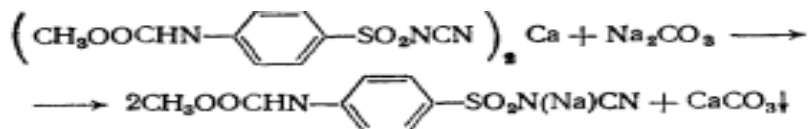


ONTÜSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044 -55/15-()	
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.44 из 24

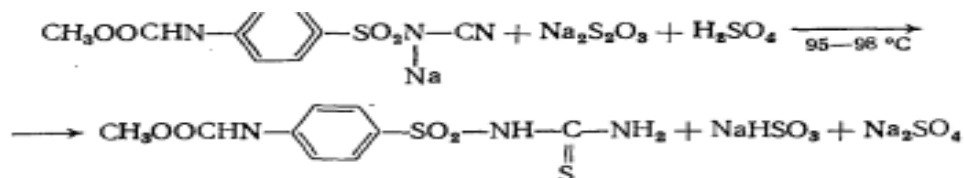
К раствору кислой кальциевой соли при перемешивании и охлаждении прибавляют п-фенилуретилансульфохлорид. Температура смеси при этом должно быть не выше 25-30°C. При этой температуре и pH 9,5—9,8 при перемешивании реакционную массу выдерживают в течение 6 ч. Затем смесь нагревают до 60°C и перемешивают еще 2 ч. Смесь охлаждают до 20°C, отфильтровывают от осадка:



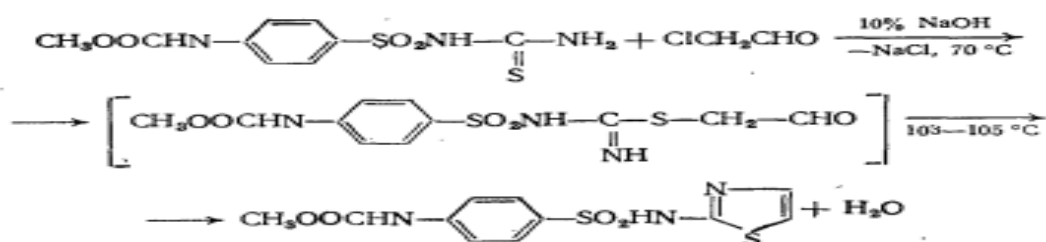
Полученную кальциевую соль карбометоксисульфанилцианамида переводят в натриевую соль действием 10% раствора углекислого натрия. При этом значение pH реакционной среды должно быть 8,2-8,5.



Натриевая соль п-карбометоксисульфанилцианамида при нагревании до 95-98°C с тиосульфатом натрия на 25% серной кислоты превращается в карбометоксисульфанилтиомочевину pH среды при этом процессе должен быть не выше 2,0.

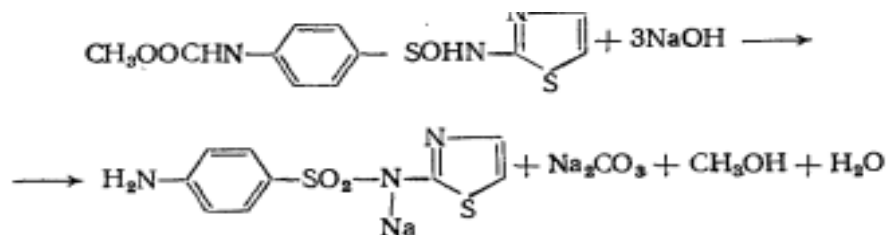


Замыкание тиозольного цикла осуществляется с использованием монохлорацетальдегида. Реакция, по-видимому, проходит две фазы. Сначала при низкой температуре, хлорацетальдегид присоединяется к сульфгидрильной группе карбометоксисульфанил тиомочевина, а затем при повышенной температуре промежуточный продукт циклизуется в карбометоксисульфаниламидотиазол:

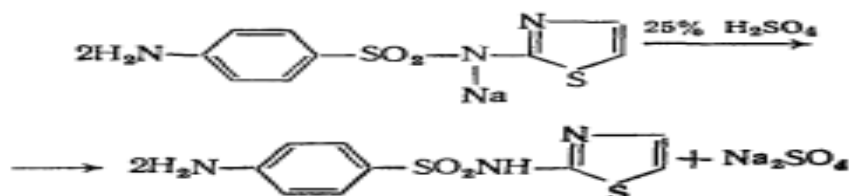


Карбометоксисульфанил амидотиазол переводят в натриевое производное действием 42% раствора едкого натра и гидролизуют при температуре 95-98°C.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.45 из 24

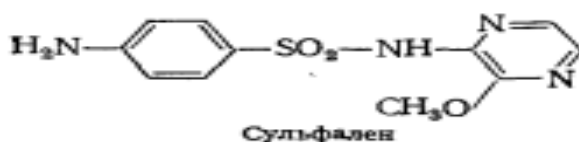
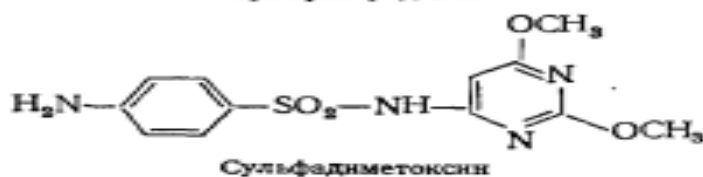
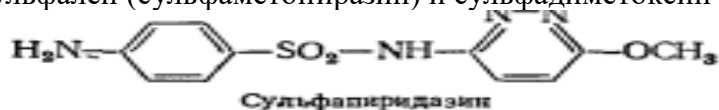


Выпавшие после охлаждения кристаллы натриевой соли норсульфазола отфильтровывают, растворяют в воде при 70°C и при перемешивании добавляют уголь. Отфильтровывают уголь на друкфильтре, к раствору натриевой соли прибавляют гидросульфат натрия, а затем 25% раствор серной кислоты, доводя pH до 4,7-5,0.



Реакционную массу охлаждают до 25°C, осадок отжимают на центрифуге, промывают водой и сушат в пневмосушилке. Выход норсульфазола составляет 58%, считая на п-карбометоксиаминобензолсульфохлорид (п-фенилуретилансульфохлорид).

В последние годы получили распространение сульфаниламидные препараты, длительно задерживающиеся в организме. Применение сульфамидных препаратов пролонгированного действия позволяет отказаться от частых повторных приемов, что ведут к уменьшению возможных побочных эффектов. К таким препаратам длительного действия относятся сульфапиридазин, препаратам длительного действия относятся сульфапиридазин, сульфален (сульфаметопиразин) и сульфадиметоксин (мадрибон).

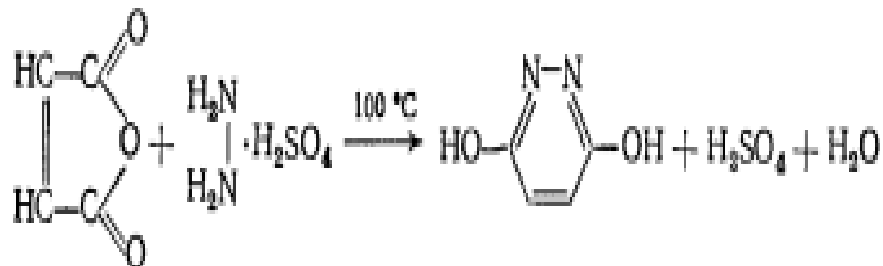


Сульфапиридазин, 6-сульфаниламидо-3-метоксипиридазин, представляет собой светло-желтые кристаллы или кристаллический порошок от белого до желтоватого цвета, почти без запаха, слегка горьковатого вкуса. Постепенно желтеет на солнечном свете. Температура плавления 180-183°C. Плохо растворим в ацетоне, легко растворим в разбавленных кислотах и щелочах. Из щелочных растворов может быть выделен подкислением соляной кислотой до значения pH 6,0-5,5.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.46 из 24

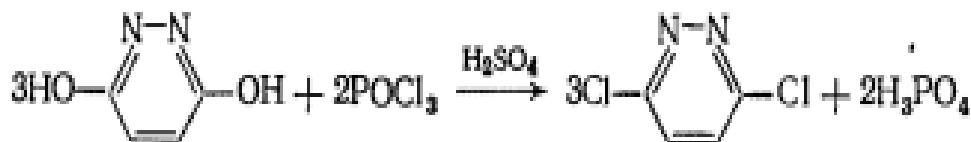
Сульфапиридазин применяется для лечения пневмонии, бронхитов, тонзиллитов, фарингитов, гнойных отитов, дизентерии, энтероколитов, гнойных инфекций мочеполового тракта и желчных путей, для профилактики послеоперационных инфекций.

В литературе описано несколько способов получения сульфапиридазина. Наиболее простым и доступным является синтез из 3,6-дихлорпиридазина. 3,6-Диоксипиридазин получают кипячением водного раствора гидразин сульфата и малеинового ангидрида в течение 3-4 ч.



При этом малеиновый ангидрид берут с 5% избытком. Реакционную массу охлаждают до 8–10 °С и выделившийся продукт отфильтровывают на нутч-филтра, промывают водой до отсутствия гидразин сульфата в промывной воде и сушат при 100–120 °С. Выход 3,6-диоксипиридазина составляет 87% от теоретического, считая на гидразин сульфат.

Далее заменой оксигруппы в 3,6-диоксипиридазине на хлор получают 3,6-дихлорпиридазин

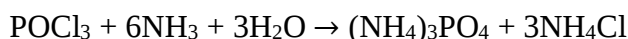


В сухой и чистый аппарат из мерника самотеком загружают рассчитанное количество хлорокси фосфора (на 1 моль 3,6-диоксипиридазина 3,75 моля хлорокси фосфора), включают мешалку и через люк осторожно загружают 3,6-диоксипиридазин. Аппарат герметизируют, включают обратный холодильник и осторожно из мерника приливают серную кислоту. Реакционную массу в аппарате в течение 1 ч нагревают горячей водой до температуры 62–68 °С и выдерживают при этой температуре в течение 40 мин. Эта реакция экзотермична и проходит с выделением хлористого водорода, который через ловушку поступает в колонну, орошаемую водой для поглощения хлористого водорода. По окончании 40 минутной выдержки при 68 °С реакцию массу в течение 2 ч нагревают до температуры 86 °С и выдерживают в течение 2 ч при температуре 86–90 °С, затем реакцию массу охлаждают водой через рубашку до 20–25 °С и прижимают по частям в мерник реакционной массы. Разложение избытка POCl3 в массе проводят при одновременном сливе водного раствора аммиака и реакционной массы на смесь водного раствора аммиака и толуола, поддерживая pH среды—8 и температуру 207–25 °С. Толуольный и водный слой разделяют и из последнего остатки 3,6-дихлорпиридазина дополнительно экстрагируют толуолом. Толуол отгоняют, а 3,6-дихлорпиридазин перегоняют в вакууме, предварительно добавив триэтаноламин.

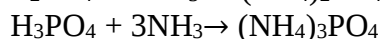
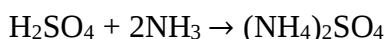
ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.47 из 24

Добавка триэтанолamina исключает выделение хлористого водорода и придает продукту стабильность при хранении.

Разложение избытка хлорокиси фосфора происходит по реакции:

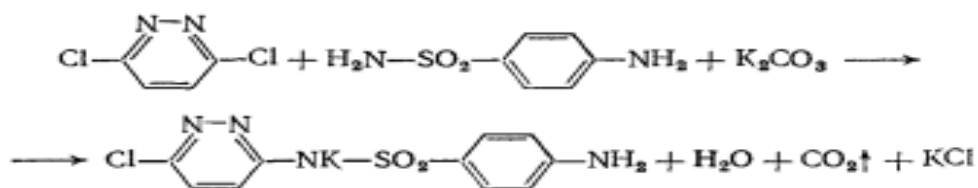


Одновременно происходит нейтрализация кислот аммиаком:



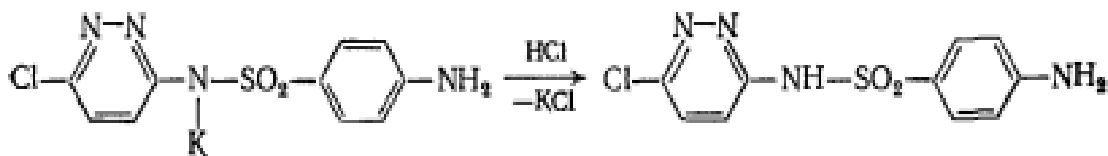
Выход составляет 73%, считан на 3,6-диоксипиридазин, или — 60%, считая на малеиновый ангидрид.

3-Хлор-6-сульфаниламидопиридазин получают конденсацией 3,6-дихлорпиридазина со стрептоцидом в циклогексаноле в присутствии поташа. Реакция идет с выделением углекислого газа.



При проведении этой реакции необходимо эффективное перемешивание, так как реакционная масса к концу операции становится густой. После растворения реакционной массы в воде и охлаждения водный слой, содержащий калиевую соль 3-хлор-6-сульфаниламидопиридазина, отделяют от циклогексанола. Последний дважды дополнительно экстрагируют водой.

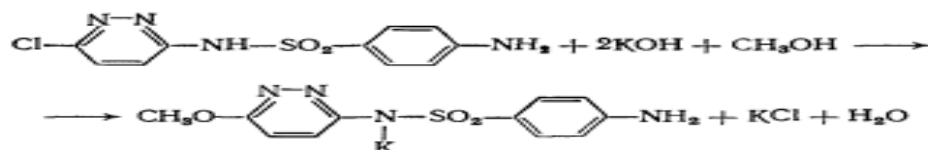
Водный раствор калиевой соли очищают углем, окисью алюминия и выделяют из него 3-хлор-6-сульфаниламидопиридазин 10% раствором соляной кислоты при 68—70°C и pH 4,5.



Выделившийся желто-коричневый продукт после охлаждения фильтруют, промывают водой до отсутствия хлор-иона и сушат. Выход 3-хлор-6-сульфаниламидопиридазина составляет около 64%, считая на 3,6-дихлорпиридазин, и около 38%, считая на малеиновый ангидрид.

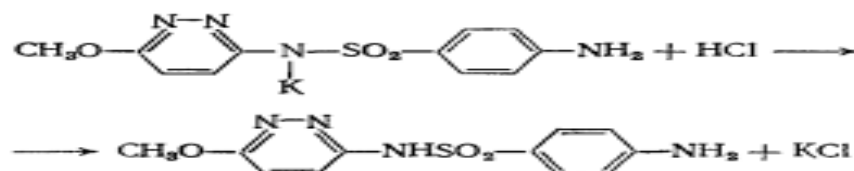
Калиевую соль 3-метокси-6-сульфаниламидопиридазина получают нагреванием в автоклаве при температуре 125—130°C и давлении 6—8 ати 3-хлор-6-сульфаниламидопиридазина с едким кали в метаноле в течение 9 ч.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		044 -55/15-() стр.48 из 24



На 1 моль 3-хлор-6-сульфаниламидопиридазина берут 2,7 моля едкого кали. Метанол берут с большим избытком, так как он же является и растворителем.

После отгонки метанола калиевую соль перекристаллизовывают из насыщенного раствора поваренной соли, отфильтровывают осадок и промывают его насыщенным раствором хлорида натрия, растворяют в воде при нагревании до 60°C, добавляют активированный уголь, окись алюминия, гидросульфит натрия, фильтруют и из фильтрата при температуре 50—60 °C выделяют сульфапиридазин 36% раствором соляной кислоты при значении pH 5,5.

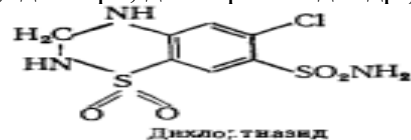
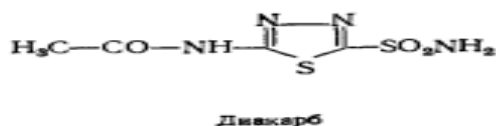


После фильтрации технический сульфапиридазин сушат при температуре 100—120°C. Выход технического сульфапиридазина составляет 60%, считая на 3-хлор-6-сульфаниламидопиридазин, и 23%, считая на малеиновый ангидрид.

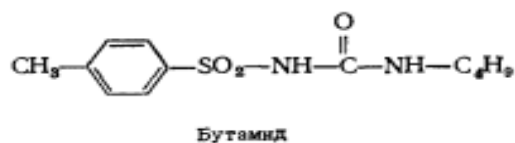
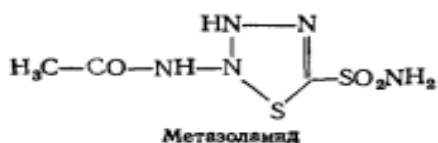
Технический сульфапиридазин перекристаллизовывают из метанола, очищая метанольный раствор углем и окисью алюминия. Выход сульфапиридазина стадии перекристаллизации при использовании метанольных маточников составляет 81—82% от загруженного сульфапиридазина технического.

Общий выход сульфапиридазина по процессу в целом в расчете на малеиновый ангидрид 18—19%.

Работы последних лет привели к созданию ряда сульфамидных препаратов, обладающих тормозящим действием на активность некоторых ферментов. Эти препараты, как правило, не являются производными сульфаниловой кислоты. Среди новых препаратов имеются мочегонные средства (гигротон, диакарб, дихлортиазид и др.),



препараты для борьбы с глаукомой (диакарб, метазоламид), антидиабетические средства (бугамид).



ONTÜSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.49 из 24

Таким образом, новые исследования открывают еще более широкие перспективы использования сульфамидных препаратов для лечения различных заболеваний.

Иллюстративный материал:

- таблицы;
- презентация Microsoft Power Point.

Литература

на русском языке:

основная:

1. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жібек жолы».-2008.-Том1.-592с.
2. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жібек жолы».-2009.-Том 2.-804с.
3. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жібек жолы».- 2014.- Том 3. - 864 с.
4. Ордабаева С.К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений: Уч.пос.-Шымкент.-2012.-270с.
5. Машковский М.Д. Лекарства XX века.- М.: Новая волна, 1998.-319с.
6. Рубцов М.В., Байчиков А.К. Синтетические химико-фармацевтические препараты. М.: Медицина, 1971.-281с.
7. Майофис Л.С. Химия и технология химико-фармацевтические препараты. Л.: Медицина, 1964. - 668с.
8. Дайсон Г., Мей П. Химия синтетических лекарственных веществ. - М.Мир, 1964.- 660с.
9. Яхонтов Л.Н., Глушков Р.Г. Синтетические лекарственные средства. - М.: Медицина, 1983.- 272с.
10. Пассет Б.В., Воробьева В.Я. Технология химико-фармацевтических препаратов и антибиотиков. М.: Медицина, 1977.-189с.
11. Пассет Б.В. Основные процессы химического синтеза биологически активных веществ. М.: изд.дом «ГЗОТАР-МЕД», 2002.-367
12. Граник В.Г. Лекарства. Фармакологический, биохимический и химический аспекты. Монография. М.: «Вузовская книга», 3-е изд.-2015.- 408с.
13. Фармацевтическая химия: учебник/ под редакцией Г.В.Раменской.- М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015.- 467с.
14. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: практикум/ под редакцией Г.В.Раменской.- М.: Лаборатория знаний, 2016.-352с.

на казахском языке:

1. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы».-2008.-Том 1.592б.
2. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. - Алматы: «Жібек жолы».-2009.-Том 2.-792б.
3. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. - Алматы: «Жібек жолы».-2014.-Том 3.- 864б.
4. Дәріс кешені "Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы" пәні бойынша: дәріс кешені = Лекционный комплекс по дисциплине "Химия и

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.50 из 24

технология синтетических лекарственных веществ": лекционный комплекс/Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы. - Шымкент: ОҚМФА, 2015. - 223 бет с

электронные ресурсы:

1. Дайсон, Г. Химия синтетических лекарственных веществ [Электронный ресурс] : пер. с англ. / Г. Дайсон, П. Мей. - Электрон. текстовые дан. (14,3 Мб). - М. : Мир, 1964. - 1 эл.

дополнительная:

2. Новикова Е.В., Иозеп А.А. Интенсификация процессов химического синтеза биологически активных веществ: методические указания для студентов IV курса ФПТЛ. - Санкт-Петербург: Изд.СПХФА. 2008.- 84с.
3. Флисюк Е.В., Смехова И.Е., Русак А.В. и др. Консерванты в технологии лекарственных препаратов: учебно-методическое пособие.- СПб.: Изд-во СПХФА - 2013. - 64 с.

Лекция №6

Тема. Лекарственные соединения гетероциклического ряда.

Цель: формирование у обучающихся знаний о физических и химических свойствах лекарственных соединений гетероциклического ряда с одним гетероатомом, их методах синтеза, фармакопейных методах их исследования.

Тезисы лекции

План:

1. Гетероциклические соединения. Значение в медицине. Классификация.
2. Пятичленные кислородсодержащие гетероциклические соединения.
3. Производные фурана. Связь химической структуры с фармакологическим действием в ряду.
4. Способы получения и чистота ЛС.

Гетероциклические соединения – это соединения, содержащие в своих молекулах циклы, в образовании которых, кроме атомов углерода, принимают участие атомы других элементов - гетероатомов, чаще всего кислорода, азота и серы. Название «гетероциклические» возникло в переводе с греческого «гетерос» - означает разный, различный, которое подтверждает, что гетероциклические соединения построены из различных элементов.

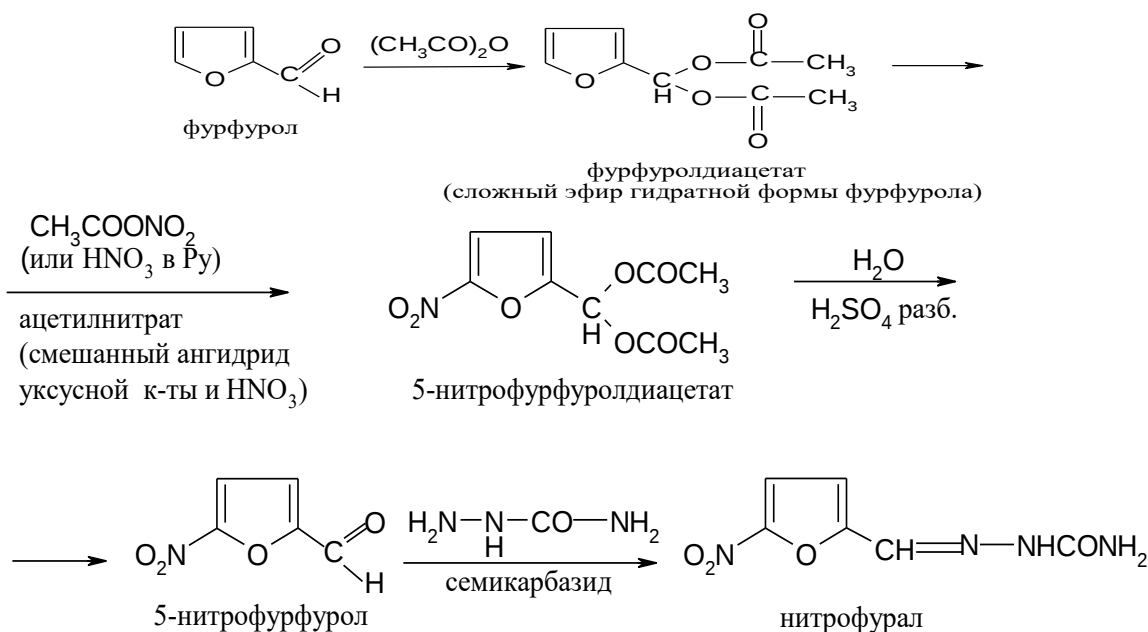
Гетероциклические соединения имеют огромное значение для народного хозяйства, в том числе и для медицины. Гетероциклы лежат в основе природных алкалоидов, антибиотиков, витаминов, углеводов, ферментов, окрашенных веществ (хлорофилл) и др. Вследствие изучения биологической активности природных гетероциклических соединений создано множество современных лекарственных средств (ЛС), нашедших применение в медицинской практике.

Известны 3-, 4-, 5-, 6-, 7-членные гетероциклы, содержащие от 1 до 4 гетероатомов О, N, S. Наиболее широко распространены 5-ти и 6-ти членные гетероциклы, которые могут содержать одновременно несколько одноименных или различных гетероатомов. По

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.51 из 24

химической структуре многие гетероциклы являются сложными, часто содержат в своей структуре, помимо определенного гетероциклического ядра, различные алифатические и ароматические заместители.

Получение. Исходным веществом для синтеза нитрофурала и других лекарственных средств группы 5-нитрофурфуrolа является фурфурол, получаемый при гидролизной переработке отходов древесины, соломы, шелухи подсолнечника и другого пентозансодержащего сырья. Синтез проводят в несколько стадий:



Нитрование осуществляют в присутствии уксусного ангидрида уксусной кислоты, защищающего альдегидную группу от окисления.

5-Нитрофурфурол можно конденсировать с различными аминами:

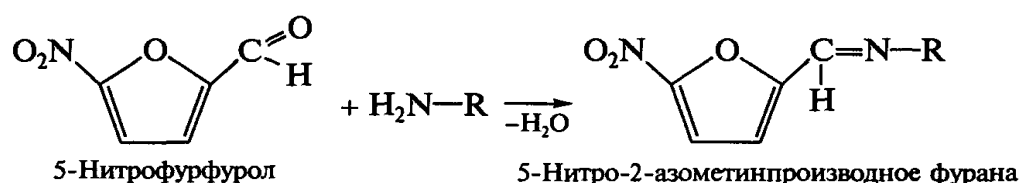
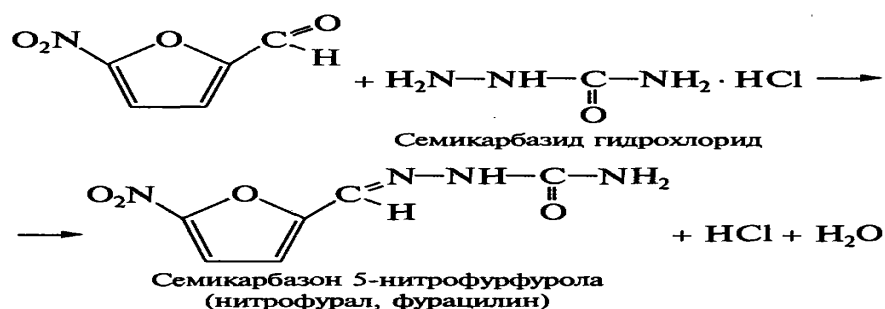
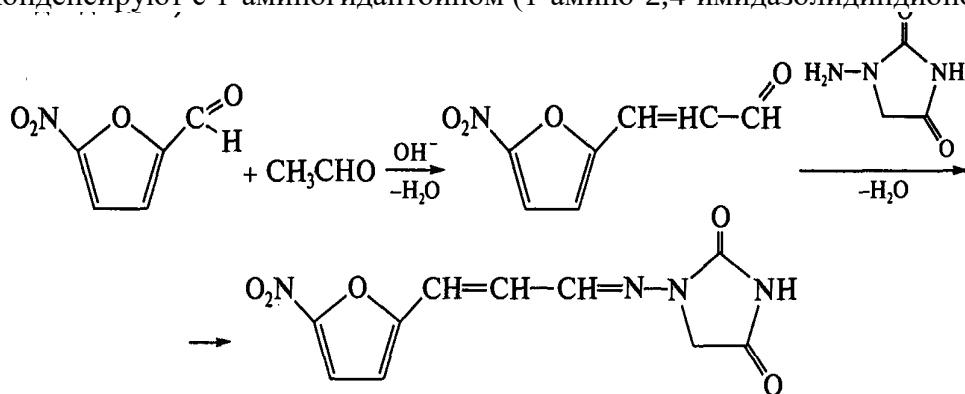


Схема синтеза фурацилина может быть представлена следующим образом:

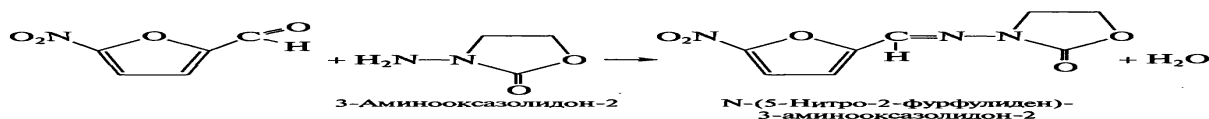
ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.52 из 24



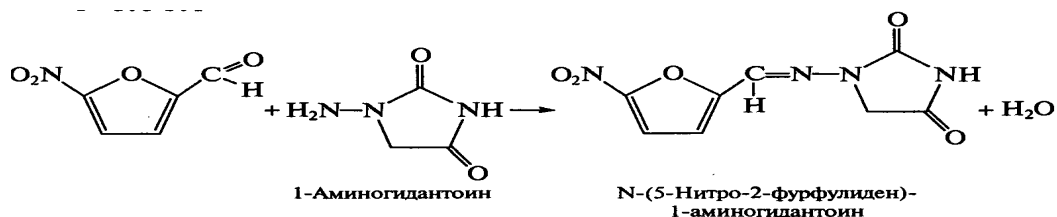
При получении фурагина сначала осуществляют конденсацию нитрофурфуrolа с этаналем, а затем образующийся ненасыщенный альдегид (5-нитрофуриллакролеин) конденсируют с 1-аминогидантоином (1-амино-2,4-имидазолидиндионом):



Фуразолидон получают конденсацией 5-нитрофурфуrolа с 3-аминооксазолидоном-2:



Механизм реакции получения фурадонина заключается в конденсации 5-нитрофурфуrolа с 1-аминогидантоином:



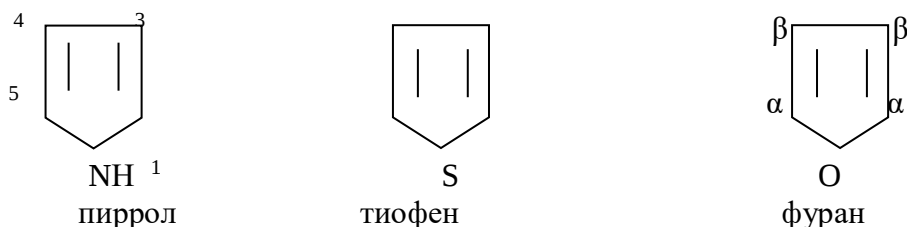
Пятичленные кислородсодержащие гетероциклические соединения наиболее распространенными и практически важными соединениями из группы пятичленных гетероциклов являются:

- гетероциклы с одним гетероатомом в кольце - фуран, тioen, пиррол, пирролидин, пирролизидин, индол;
- гетероциклы с двумя и более гетероатомами в кольце – пиразол, имидазол, тиазол, тиadiaзол, тетразол.

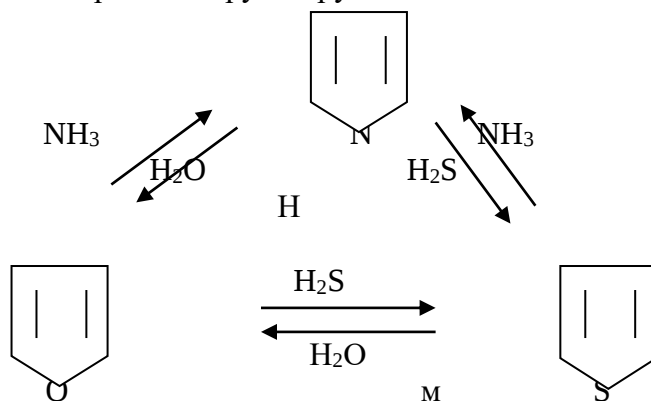
Производные фурана

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		044 -55/15-() стр.53 из 24

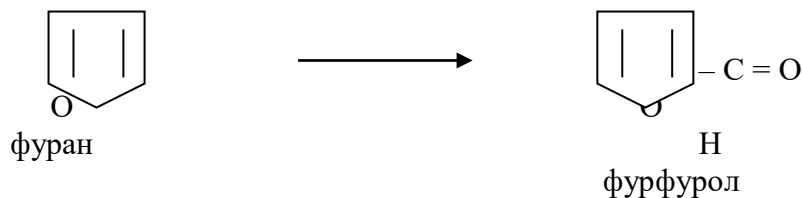
Важнейшими пятичленными гетероциклами с одним гетероатомом являются фуран, содержащий кислород, тиофен, содержащий серу и пиррол, содержащий азот:



При соответствующих условиях (в присутствии катализатора оксида алюминия) они довольно легко переходят друг в друга:



Для этих соединений присущ ароматический характер, обусловленный тем, что в них происходит сопряжение шести электронов. В отличие от ароматических соединений, в которых во взаимодействие вступают шесть π -электронов, в пятичленных гетероциклах четыре π -электрона взаимодействуют с двумя свободными р-электронами гетероатомов. Все три соединения являются π -избыточными системами, то есть относятся к соединениям с повышенной электронной плотностью внутри кольца, поэтому они легко вступают в реакции электрофильного замещения по сравнению с бензолом, при этом заместитель вступает во 2-положение, легко окисляются.

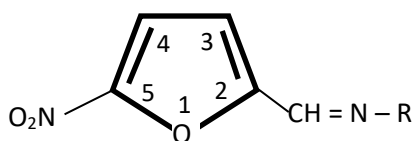


Электроноакцепторная альдегидная группа понижает электронную плотность в кольце фурана, что приводит к заметной стабилизации и позволяет осуществить ряд химических превращений, не затрагивая кольцо.

Фуран представляет собой бесцветную жидкость, кипящую при 32°C, имеющую запах хлороформа. Подобно бензолу, фуран обладает ароматическими свойствами. Однако фуран не стоек к действию кислот, осмоляется подобно непредельным соединениям с сопряженными связями, поэтому нитрование и сульфирование фурана в обычных условиях не возможно.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.54 из 24

Важнейшим производным фурана является фурфурол. Фурфурол по химическим свойствам в значительной степени напоминает бензальдегид. Легко окисляется по альдегидной группе и вступает в реакции с первичными ароматическими аминами, образуя азометиновую связь – $\text{CH} = \text{N} -$, т.н. основание Шиффа. Наибольший интерес для медицины представляют 5-нитрозамещенные фураны. Широкий спектр антимикробного действия, сравнительно малая токсичность, стабильность при хранении, отсутствие побочных действий и доступность синтеза выгодно отличают производные 5-нитрофуранов от антибиотиков и сульфаниамидов. Строение большинства из них можно представить общей формулой:

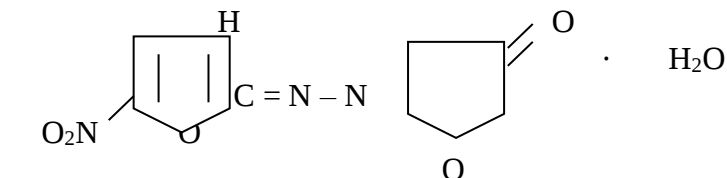


Путем взаимодействия 5-нитро-фурфурола с аминопроизводными получены следующие ЛС:

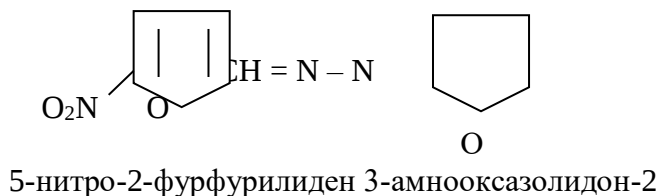
Furacilinum



Furadoninum

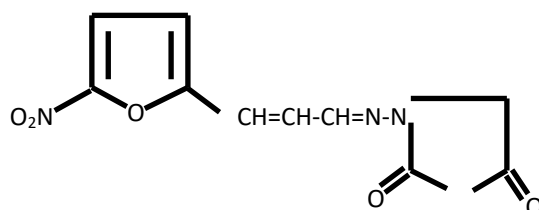


Furazolidonum



Furaginum

N-(5-Нитро-2-фурил)-аллилиденаминогидантоин:

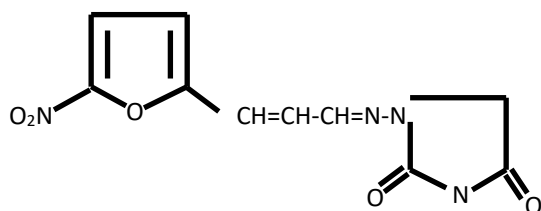


ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.55 из 24

N

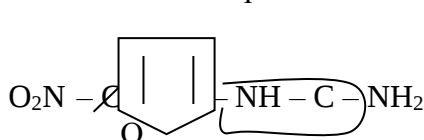
Furaginum solubile

N-(5-Нитрофурил-2)-аллилиденаминогидантоина калиевая соль:



Связь химической структуры с фармакологическим действием

Фармакологическая активность значительно снижается с введением 2-й нитрогруппы, с ее перемещением из положения 5 в положение 3. Для проявления фармакологической активности имеет значение наличие заместителя во 2 положении, в большинстве своем представленного в виде двойной азометиновой связи:



Перемещение заместителя из 2 положения в другие положения фуранового цикла приводит к снижению или потере антибактериальной активности. Удлинение данной боковой цепи усиливает фармакологическую активность и снижает токсичность. Фурацилин за счет открытой первичной алифатической аминогруппы является наиболее токсичным, по сравнению с другими ЛС.

Получение и анализ чистоты ЛС. Исходным веществом служит фурфурол, получаемый из дешевого и доступного сырья: кукурузных кочерыжек, подсолнечной лузги и других сельскохозяйственных отходов. Фурфурол нитруется азотной кислотой в присутствии уксусного ангидрида, защищающего альдегидную группу от окисления. Кроме того, фуран нестойк к действию кислот, осмоляется ими, поэтому нитрование проводят в присутствии пиридина, связывающего избыток кислоты. Через ряд промежуточных реакций, на полученный 5-нитрофурфурол действуют семикарбазидом для синтеза фурацилина, 1-аминогидантоином – для синтеза фурадонина и 3-амино-1,3-оксазолидоном-2 – для получения фуразолидона.

Исходя из синтеза ЛС, при **анализе чистоты** в фурацилине определяют примесь семикарбазида (с реактивом Фелинга не должно быть красного осадка закиси меди); в фуразолидоне - примесь N-бензилиден-3-аминооксазолидона-2 по отсутствию запаха бензальдегида при нагревании с разбавленной серной кислотой (наличие запаха бензальдегида указывает на наличие данной специфической примеси), определяют кислотность, щелочность, допустимые примеси тяжелых металлов, мышьяка, SO_4^{2-} , Cl^- .

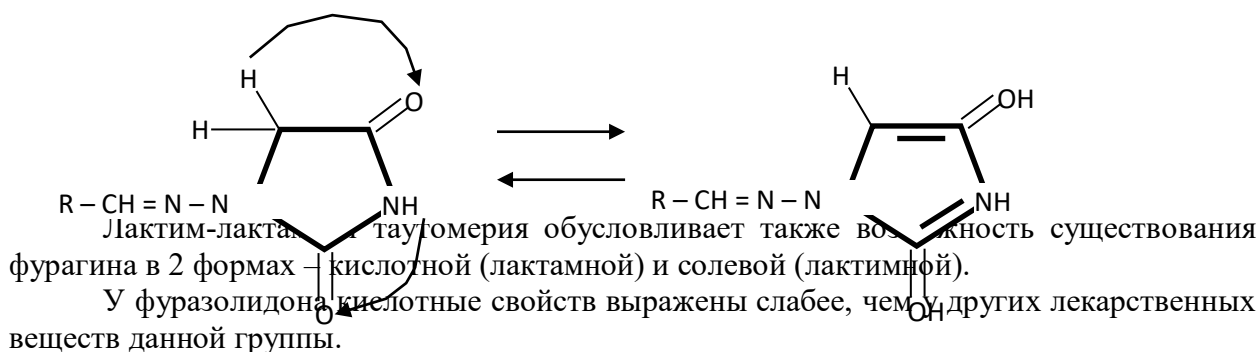
Физические и химические свойства, методы анализа. Все ЛС представляют желтые кристаллические порошки, имеющие в зависимости от длины боковой цепи оттенки от светло- до оранжево-желтого, кирпичного и желто-кирпичного; без запаха, без вкуса или слабгорького вкуса. Трудно растворимы в воде, лучше – в горячей. Растворимы в спирте и некоторых органических растворителях (диметилформамиде и

QAZAQSTAN QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.56 из 24

пропиленгликоле). ЛС чувствительны к свету, который приводит к глубокому необратимому разрушению молекулы.

Кисотно-основные свойства. Производные 5-нитрофурана являются веществами кислотного характера за счет нитрогруппы. У фурациллина кислотные свойства обусловлены также подвижным атомом водорода амидной группы в остатке семикарбазида.

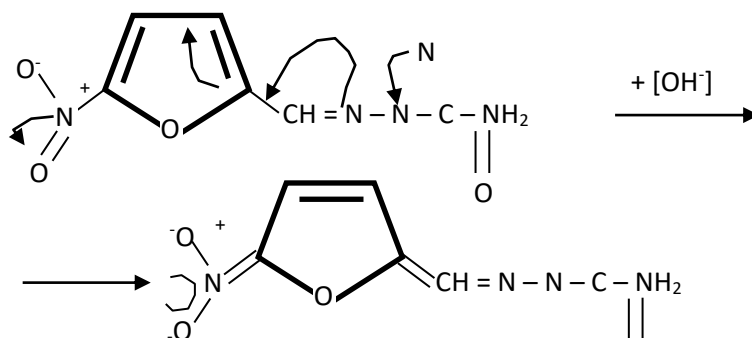
Фурадонин проявляет кислотные свойства за счет кето-енольной и лактим-лактамонной таутомерии в гидантоиновом фрагменте:



Кислотные свойства лекарственных веществ группы 5-нитрофурана проявляются в следующих видах взаимодействия:

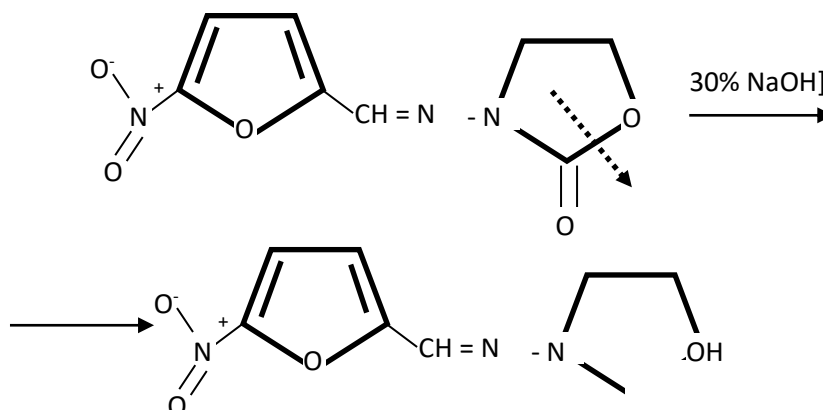
- с водными растворами щелочей;
- с протофильными растворителями (пиридин, диметилформамид);
- с ионами тяжелых металлов.

Все лекарственные вещества данной группы реагируют с раствором натрия гидроксида, при этом окраска становится более интенсивной. Поэтому реакция со щелочью является общегрупповой для данных веществ. Фурацилин при растворении в 10% растворе натрия гидроксида дает оранжево-красное окрашивание. Происходящее при этом депротонирование NH-кислотного центра вызывает перераспределение электронной плотности, что приводит к ионизации вещества и образованию новой сопряженной системы двойных связей с интенсификацией в результате указанных факторов окраски:



Темно-красное окрашивание при действии раствора натрия гидроксида на фурадонин обусловлено таутомерными превращениями в ядре гидантоина, что также приводит к образованию дополнительных двойных связей и ионизации. Фуразолидон дает бурое окрашивание с 30% раствором щелочи при нагревании, что связано с расщеплением лактонного цикла (ядро оксазолидона) и получением ионизированной соли:

QAZAQSTAN QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.57 из 24

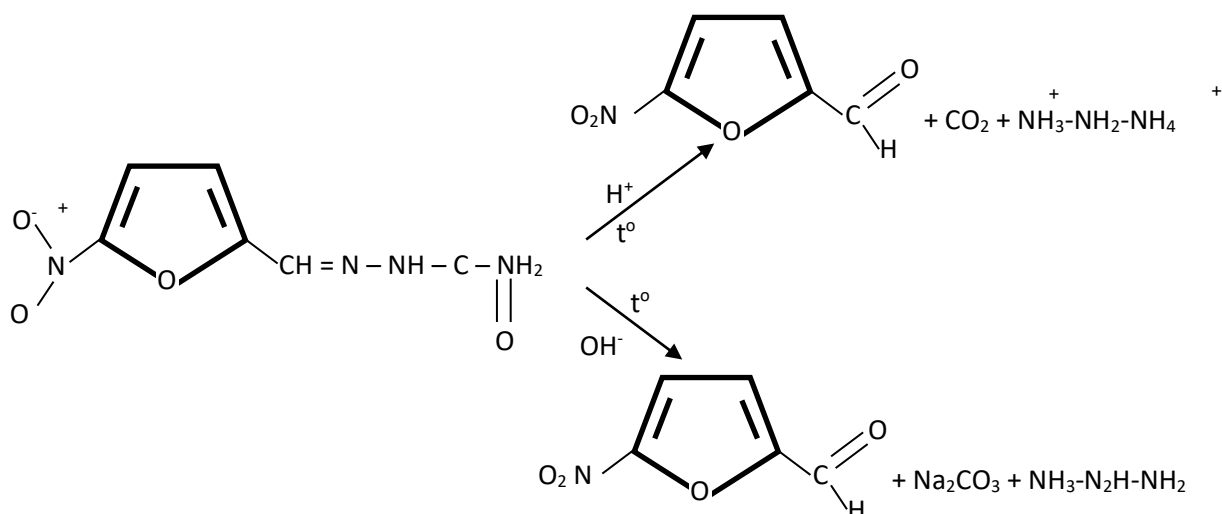


Реакция с групповым реагентом-раствором натрия гидроксида - лежит также в основе количественного фотометрического определения лекарственных веществ группы 5-нитрофурана и их препаратов.

За счет кислотных свойств производные 5-нитрофурана растворяются в протофильных растворителях (пиримидин, диметилформамид) с образованием окрашенных анионов, которые с катионами щелочных металлов образуют соли разного цвета, что позволяет дифференцировать данные вещества.

Кислотный характер производных 5-нитрофурана дает возможность проводить реакции комплексообразования с ионами тяжелых металлов (Cu^{2+} , Co^{2+} , Ag^{+}). Эти реакции неспецифичны.

Гидролитическое расщепление. Данное свойство связано с наличием в структуре производных 5-нитрофурана азометиновой, амидной и сложноэфирной групп. Оно используется для отличия фурацилина от других веществ этого ряда. Являясь семикарбазоном, фурацилин подвергается гидролизу как в кислой, так и в щелочной среде при нагревании с образованием соответствующих продуктов:



Окислительно-восстановительные свойства. Восстановительные свойства характерны для всех препаратов за счет гидразиновой части молекулы, наиболее выражены у фурацилина. Реакция окисления йодом в соответствующих условиях лежит в основе количественного анализа фурацилина. При действии восстановителей нитрогруппа

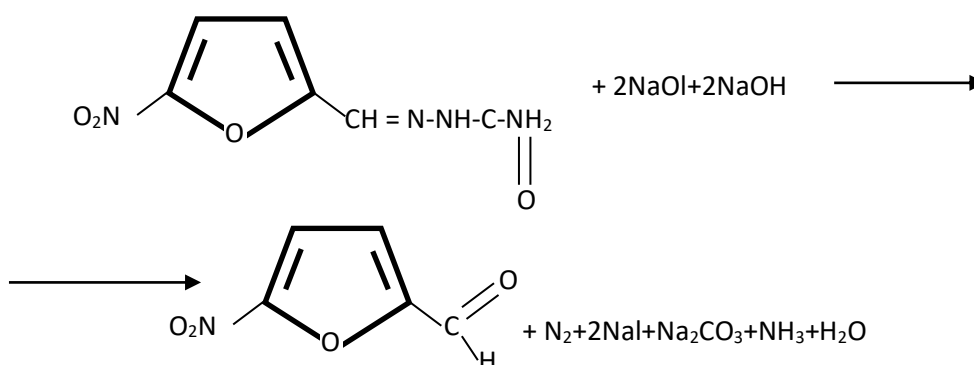
ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.58 из 24

восстанавливается до аминогруппы, однако 5-аминофураны неустойчивы и быстро разлагаются с раскрытием фуранового цикла. По этой причине получение азокрасителя не всегда удается.

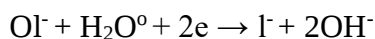
Методы количественного анализа. *Кислотно-основное титрование в неводной среде.* Как вещества кислотного характера производные 5-нитрофурана можно титровать в среде протофильных растворителей (диметилформамид, пиридин, бутиламин) стандартными растворами метоксидов натрия или лития. Так, МФ III рекомендует этот метод для фурадонина (среда-диметилформамид, титрант-0.1М раствор лития метоксида), который титруется как одноосновная кислота.

Метод фотометрии основан на измерении поглощения света в видимой области спектра растворов производных 5-нитрофурана в протофильных растворителях (как окрашенных соединений, имеющих собственные хромофорные группы). Иногда для лучшей ионизации добавляют спиртовые или водные растворы щелочей.

Метод обратной йодометрии используется для количественного определения фурацилина, которое основано на окислении остатка гидразина йодом в щелочной среде. Щелочь необходимо для гидролиза фурацилина и освобождения остатка гидразина. При этом образуется натрия гипойодит, который и окисляет фурацилин:



1



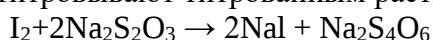
2



При дальнейшем добавлении кислоты серной идет реакция:



Выделившийся йод оттитровывают титрованным раствором натрия тиосульфата:



O'NTÜSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.59 из 24

Условия проведения методики (малое количество щелочи и короткое время действия реактива –1-2 мин должны обеспечить окисление только гидразина, но не альдегида фурфурола. г.экв. = М.м./4.

Применение. Фурадонин и фурагин применяют внутрь при инфекционных заболеваниях почек и мочевыводящих путей (острые и хронические пиелонефриты, циститы, уретриты, инфекции после оперативных вмешательств) и иногда при инфекционно-воспалительных заболеваниях дыхательных путей. Фуразолидон эффективен против возбудителей кишечных инфекций.

Фурагин и фурацилин местно используются для промывания и спринцевания в хирургической и акушерско-гинекологической практике, для лечения гнойных ран, ожогов, промывания свищей и т.п. В офтальмологической практике фурагин назначают при конъюнктивитах, кератитах, в послеоперационном периоде: закапывают по 2 капли водного раствора (1:13 000) несколько раз в день.

Фурагин растворимый выпускается в виде смеси, содержащей 10% фурагина растворимого и 90% натрия хлорида (Furaginum solubile 10% cum Natrio chloride 90%). По антибактериальной активности сходен с фурагином. Лучшая растворимость по сравнению с фурагином позволяет вводить фурагин растворимый внутривенно, быстро создавать высокую концентрацию препарата в крови. Применяют внутрь, внутривенно, интратрахеально, интрабронхиально, вводят также в полости и применяют местно.

Иллюстративный материал:

- таблицы;
- презентация Microsoft Power Point.

Литература

на русском языке:

основная:

1. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2008.-Том1.-592с.
2. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2009.-Том 2.-804с.
3. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».- 2014.- Том 3. - 864 с.
4. Ордабаева С.К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений: Уч.пос.-Шымкент.-2012.-270с.
5. Машковский М.Д. Лекарства XX века.- М.: Новая волна, 1998.-319с.
6. Рубцов М.В., Байчиков А.К. Синтетические химико-фармацевтические препараты. М.: Медицина, 1971.-281с.
7. Майофис Л.С. Химия и технология химико-фармацевтические препараты. Л.: Медицина, 1964. - 668с.
8. Дайсон Г., Мей П. Химия синтетических лекарственных веществ. - М.Мир, 1964.-660с.
9. Яхонтов Л.Н., Глушков Р.Г. Синтетические лекарственные средства. - М.: Медицина, 1983.- 272с.
10. Пассет Б.В., Воробьева В.Я. Технология химико-фармацевтических препаратов и антибиотиков. М.: Медицина, 1977.-189с.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.60 из 24

11. Пассет Б.В. Основные процессы химического синтеза биологически активных веществ. М.: изд.дом «ГЗОТАР-МЕД», 2002.-367
12. Граник В.Г. Лекарства. Фармакологический, биохимический и химический аспекты. Монография. М.: «Вузовская книга», 3-е изд.-2015.- 408с.
13. Фармацевтическая химия: учебник/ под редакцией Г.В.Раменской.- М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015.- 467с.
14. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: практикум/ под редакцией Г.В.Раменской.- М.: Лаборатория знаний, 2016.-352с.

на казахском языке:

1. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы».- 2008.-Том 1.-592б.
2. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. - Алматы: «Жібек жолы».- 2009.-Том 2.-792б.
3. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. - Алматы: «Жібек жолы».- 2014.-Том 3.- 864б.
4. Дәріс кешені "Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы" пәні бойынша: дәріс кешені = Лекционный комплекс по дисциплине "Химия и технология синтетических лекарственных веществ":лекционный комплекс/Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы. - Шымкент: ОҚМФА, 2015. - 223 бет с

электронные ресурсы:

1. Дайсон, Г. Химия синтетических лекарственных веществ [Электронный ресурс] : пер. с англ. / Г. Дайсон, П. Мей. - Электрон. текстовые дан. (14,3 Мб). - М. : Мир, 1964. - 1 эл.

дополнительная:

2. Новикова Е.В., Иозеп А.А. Интенсификация процессов химического синтеза биологически активных веществ: методические указания для студентов IV курса ФПТЛ. - Санкт-Петербург: Изд.СПХФА. 2008.- 84с.
3. Флисюк Е.В., Смехова И.Е., Русак А.В. и др. Консерванты в технологии лекарственных препаратов: учебно-методическое пособие.- СПб.: Изд-во СПХФА - 2013. - 64 с.

Контрольные вопросы:

1. Химия и технология элементоорганических препаратов и их производных. Технологическая схема производства стрептоцида. Требования к качеству и методы анализа.
2. Химия и технология сульфаниламидов и их производных. Технологическая схема производства сульфацила растворимого. Требования к качеству и методы анализа.
3. Химия и технология производных фурана и 5-нитрофурана: фурацилин, фурадонин, фуразолидон. Схема производства фурацилина. Аппаратурное оформление. Требования к качеству и методы анализа.
- 4.Химия и технология фурана и 5-нитрофурана. Связь между строением и фармакологическим действием в ряду производных кумарина, хромана. Технологическая схема производства фуразолидона. Аппаратурное оформление. Требования к качеству и методы анализа.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.61 из 24

5.Химия и технология производных бензопирана. Производные кумарина: неодикумарина, фепромарон, нитрофарин. Технологическая схема производства фепромарона. Требования к качеству и методы анализа.

6.Химия и технология производных бензопирана. Технологическая схема производства нитрофарина. Требования к качеству и методы анализа.

7.Химия и технология производных бензопирана. Производные хромана: токоферолы. Пути синтеза токоферола ацетата. Выбор рационального метода для промышленного производства.

Лекция №7.

Тема: Промышленные методы получения лекарственных средств. Технологическая схема производства и аппаратурное оформление

Цель: формирование у обучающихся знаний о промышленных методах получения лекарственных средств.

Тезисы лекции

План:

- 1.Общие принципы и методы проведения реакций галоидирования, используемых в синтезе лекарственных средств
- 2.Общие принципы и методы проведения реакций электрофильного замещения, используемых в промышленном синтезе лекарственных средств.
- 3.Общие принципы и методы проведения реакций сульфирования, используемых в промышленном синтезе лекарственных веществ.
- 4.Технологическая схема производства и аппаратурное оформление

Галоидированием называют процесс введения галогена в молекулу органического вещества. В зависимости от вводимого галогена (хлора, брома, иода или фтора) этот тип реакций называется соответственно хлорированием, бромированием и т.п.

Галогенопроизводные, получаемые в результате галогенирования, применяются в основном в качестве полупродуктов для синтеза разнообразных химических препаратов, не содержащих галогена, а также в виде готовых органических средств (хлороформ, йодоформ и др.).

Легкость введения галогена в молекулу органического соединения понижается с повышением атомного веса галогена. С повышением атомного веса понижается прочность образуемых галогенопроизводных, соответственно их реакционная способность возрастает.

В технологии полупродуктов типа галогенопроизводных наиболее часто встречаются хлорпроизводные. Введение хлора удобнее, дешевле и доступнее, чем любого другого галогена, хотя хлорпроизводные обладают наименьшей реакционной способностью. Бром или иод применяются лишь в специальных случаях или когда их присутствие в конечном продукте обязательно.

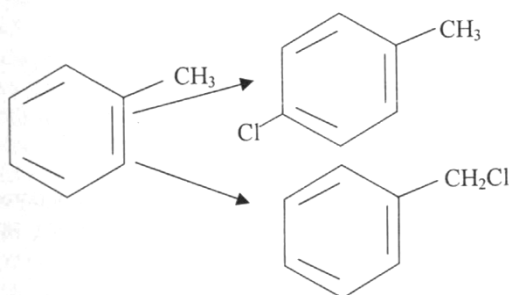
Реагентами галогенирования могут быть следующие вещества: молекулярный хлор Cl_2 , хлористый водород HCl , треххлористый фосфор PCl_3 , хлорокись фосфора $POCl_3$, тионилхлорид $SOCl_2$, жидкий бром Br_2 , бромистый водород HBr , трехбромистый фосфор PBr_3 , пятибромистый фосфор PBr_5 , гипохлориты натрия, кальция $CaOCl$, $Ca OCl_2$.

Образование различных галогенопроизводных можно представить как замену атома водорода или одновалентной группы атомов органической молекулы

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.62 из 24

соответствующим галогеном, а также как результат присоединения галогена или галогеноводорода по месту двойной связи ненасыщенного соединения.

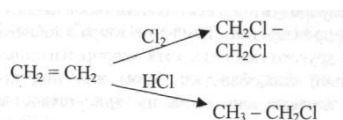
Например, при хлорировании толуола происходит образование хлортолуола заменой водородного атома ароматического ядра толуола. В соответствующих условиях толуол может хлорироваться по метильной группе толуола с образованием хлористого бензила:



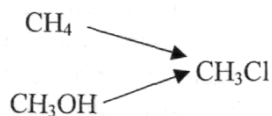
По такому же типу происходит замена хлором атома водорода в радикале. Например, уксусная кислота переходит в монохлоруксусную:



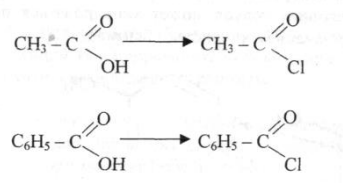
В случае ненасыщенных углеводородов алифатического ряда происходит присоединение двух атомов хлора с образованием дихлорпроизводных. Такое же присоединение молекулы хлористого водорода приводит к образованию хлористого алкила:



Галогеном может замещаться атом водорода насыщенного алифатического углеводорода или спиртового гидроксила с образованием галогеналкила:



Замена галогеном кислотного гидроксила приводит к образованию галогенангидридов кислот:



ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.63 из 24

В технологии полупродуктов типа галогенопроизводных встречаются хлорпроизводные, что показано в приведенных примерах наиболее часто встречающихся реакции галогенирования.

Образование химической связи между органическими (ароматическим) и электронодефицитным реагентом путем обобщения электронной пары, ранее принадлежавшей основному (ароматическому) соединению, называют реакцией электрофильного замещения (РЭЗ). В РЭЗ, чем активнее атакуемое соединение - субстрат, тем он легче передает свои электроны для образования химической связи с реагентом. Для выбора оптимальных методов синтеза конечного продукта целесообразно изучение механизма РЭЗ. Известно, что образование конечного продукта протекает через ряд промежуточных стадий. Любой конечный продукт образуется через ряд промежуточных продуктов. Изучение каждого этапа РЭЗ позволяет глубже познать особенности промежуточных этапов и их продуктов, тем самым подобрать самые оптимальные условия синтеза конечного продукта с помощью РЭЗ (см. лекционный материал).

На распределение электронной плотности и реакционную способность ароматических соединений большое влияние оказывают имеющиеся заместители, которые разделены на 2 группы.

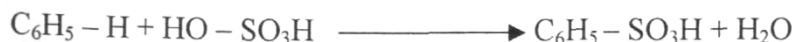
Заместители 1-го рода, обладают электронодонорным характером и увеличивают электронную плотность ароматического кольца; направляют преимущественно в о- и п-положения и называются о- и п-ориентантами. К ним относятся -ОН", -МН₂, -МНR, -MR₂-группы, галогены и др.

Заместители 2-го рода, обладают электроноакцепторными свойствами и направляют преимущественно в м-положение, уменьшая электронную плотность в кольце. Их называют м-ориентантами, к ним относятся -СР₃, --НО₂, -SO₃H, -COOH, -СМ и др. группы.

Однако, не все заместители действуют строго избирательно, например, присутствие СНСl₂ группы способствует образованию всех трех изомеров, соотношение образующихся изомеров зависит также от природы реагента, его концентрации, типа растворителя, катализаторов, температуры.

Сульфированием называется процесс введения в молекулу органического вещества одновалентного положительно заряженного остатка серной кислоты, или сульфогруппы - SO₃H. Соединения, образующиеся в результате сульфирования, называются сульфокислотами.

Технологическое значение в основном имеют сульфокислоты ароматического ряда, образующиеся сульфированием ароматических соединений. Например, бензолсульфокислоту получают добавлением серной кислоты на бензол:



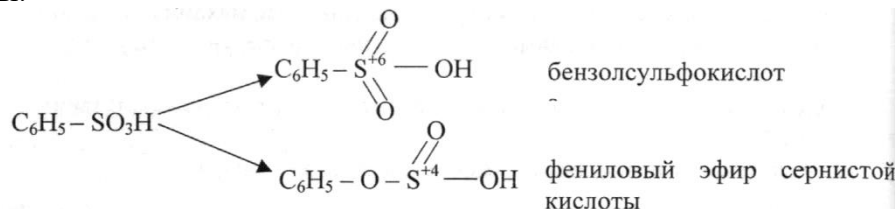
Таким образом, при действии серной кислоты на ароматические соединения происходит как бы замена атома водорода при ариле сульфогруппой с выделением молекулы воды за счет этого атома водорода и гидроксила серной кислоты. Бензолсульфокислота в свою очередь способна действовать сульфлирующе на бензол, в результате которого образуется дифенилсульфон:



Сульфоны обычно образуются как побочные продукты сульфирования.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.64 из 24

По своему строению сульфокислоты изомерны сложным эфирам сернистой кислоты:



Сульфоны и сульфокислоты существенно отличаются от кислых и средних эфиров серной кислоты, которые получаются действием серной кислоты на спирты и в которых атом серы присоединен к углероду посредством кислородного атома.

Сульфокислоты обладают всеми свойствами одноосновных кислот, т.е. образуют соли, хлорангидриды, амиды и сложные эфиры.

Важным свойством сульфокислот является хорошая растворимость в воде их кальциевых (и бариевых) солей, что позволяет выделять сульфокислоты из смеси с серной кислотой, кальциевая (и бариевая) соли которой, как известно, нерастворимы.

Широкое применение в качестве полупродуктов имеют сульфокислоты. Сульфокислоты удобны для последующей замены сульфогруппы гидроксильной, нитрогруппой. Известны также готовые лекарственные препараты в виде самостоятельных сульфокислот. Сульфогруппа вводится в молекулу лекарственных препаратов для сообщения им растворимости в воде (анальгин, сульфокамфорная кислота и др.) наличие сульфогруппы может влиять на фармакологическую активность лекарственных препаратов, например, широко известные сульфониламидные препараты.

Сульфлирующими реагентами являются следующие соединения: серная кислота различной концентрации; H_2SO_4 ; серный ангидрид, SO_3 ; купоросное масло (92-93%, техническая серная кислота); моногидрат (или безводная серная кислота с концентрацией SO_3 ; 81,64%); олеум (раствор серного ангидрида в серной кислоте).

Своеобразным хлорсульфлирующим реагентом является хлорсульфоновая кислота (92% HSO_3Cl и 8% H_2SO_4).

Для проведения реакции сульфирования до конца достаточно интенсивной и без чрезмерной концентрации сульфлирующего реагента, необходимо брать последний в значительно избыточном количестве в расчете на исходное вещество с тем, чтобы к концу процесса концентрация отработанной (разбавленной реакционной водой) серной кислоты была достаточно велика. Чтобы иметь возможность пользоваться менее концентрированными сульфлирующими реагентами и более полно их использовать, необходимо непрерывно удалять образующуюся реакционную воду, например отгонкой.

Иллюстративный материал:

- таблицы;
- презентация Microsoft Power Point.

Литература

на русском языке:

основная:

1. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2008.-Том1.-592с.
2. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2009.-Том 2.-804с.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.65 из 24

3. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жібек жолы».- 2014.- Том 3. - 864 с.
4. Ордабаева С.К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений: Уч.пос.-Шымкент.-2012.-270с.
5. Машковский М.Д. Лекарства XX века.- М.: Новая волна, 1998.-319с.
6. Рубцов М.В., Байчиков А.К. Синтетические химико-фармацевтические препараты. М.: Медицина, 1971.-281с.
7. Майофис Л.С. Химия и технология химико-фармацевтические препараты. Л.: Медицина, 1964. - 668с.
8. Дайсон Г., Мей П. Химия синтетических лекарственных веществ. - М.Мир, 1964.- 660с.
9. Яхонтов Л.Н., Глушков Р.Г. Синтетические лекарственные средства. - М.: Медицина, 1983.- 272с.
10. Пассет Б.В., Воробьева В.Я. Технология химико-фармацевтических препаратов и антибиотиков. М.: Медицина, 1977.-189с.
11. Пассет Б.В. Основные процессы химического синтеза биологически активных веществ. М.: изд.дом «ГЗОТАР-МЕД», 2002.-367
12. Граник В.Г. Лекарства. Фармакологический, биохимический и химический аспекты. Монография. М.: «Вузовская книга», 3-е изд.-2015.- 408с.
13. Фармацевтическая химия: учебник/ под редакцией Г.В.Раменской.- М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015.- 467с.
14. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: практикум/ под редакцией Г.В.Раменской.- М.: Лаборатория знаний, 2016.-352с.

на казахском языке:

1. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы».- 2008.-Том 1.592б.
2. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. - Алматы: «Жібек жолы».- 2009.-Том 2.-792б.
3. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. - Алматы: «Жібек жолы».- 2014.-Том 3.- 864б.
4. Дәріс кешені "Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы" пәні бойынша: дәріс кешені = Лекционный комплекс по дисциплине "Химия и технология синтетических лекарственных веществ":лекционный комплекс/Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы. - Шымкент: ОҚМФА, 2015. - 223 бет с

электронные ресурсы:

1. Дайсон, Г. Химия синтетических лекарственных веществ [Электронный ресурс] : пер. с англ. / Г. Дайсон, П. Мей. - Электрон. текстовые дан. (14,3 Мб). - М. : Мир, 1964. - 1 эл.

дополнительная:

2. Новикова Е.В., Иозеп А.А. Интенсификация процессов химического синтеза биологически активных веществ: методические указания для студентов IV курса ФПТЛ. - Санкт-Петербург: Изд.СПХФА. 2008.- 84с.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.66 из 24

3. Флисюк Е.В., Смехова И.Е., Русак А.В. и др. Консерванты в технологии лекарственных препаратов: учебно-методическое пособие.- СПб.: Изд-во СПХФА - 2013. - 64 с.

Контроль

1. Объясните механизм реакции образования галогенопроизводных предельных углеводов из спиртов.
2. Роль минеральных кислот при проведении реакции галогенирования.
3. Какой из галогенов легче всего замещается гидроксильной группой в первичном галогеналкиле?
4. Почему при постоянном добавлении серной кислоты смесь охлаждают до комнатной температуры?
5. Теоретические основы электрофильного замещения в ароматических соединениях.
6. Роль минеральной кислоты в реакциях электрофильного замещения.
7. Работа с концентрированными кислотами.
8. Составить уравнение нитрования бензола. Пояснить механизм реакции.
9. Какие методы применяются для оценки качества полученного вещества.
10. Объясните механизм сульфирования анилина.

Лекция №8.

Тема: Фармацевтический контроль производства лекарственных средств.

Цель: Формирование у обучающихся знаний о обеспечении качества лекарственных средств, структуре и функциях контрольно-разрешительной системы, требованиях к государственной контрольно-разрешительной системой в области обеспечения качества лекарственных средств.

Тезисы лекции

План:

- Структура и функции контрольно-разрешительной системы;
- Комитет фармации МЗ РК, основные задачи Комитета, структура Комитета фармации МЗ РК;
- Функции Комитета фармации МЗ РК;
- Республиканское государственное предприятие «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» (НЦЭЛС) МЗ РК, основные направления деятельности, структура;
- Фармакологический центр и Фармакопейный центр, структура, цели, задачи.

Структура и функции контрольно-разрешительной системы

Контрольно-разрешительная система охватывает все этапы обращения и контроля качества ЛС от создания до реализации, включая стадии разработки, доклинических и клинических исследований ЛС, производства и экстенпорального изготовления, разработку нормативной документации, предусматривающую упаковку, маркировку и хранение, транспортировку, а также сертификацию, реализацию и импорт ЛС.

Постановлением Правительства Республики Казахстан от 29 октября 2004 года N 1124 создан Комитет фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан.

ONTÜSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-() стр.67 из 24
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		

Комитет фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан является ведомством Министерства здравоохранения Республики Казахстан, осуществляющим в пределах компетенции Министерства здравоохранения Республики Казахстан контрольно-надзорные и реализационные функции, а также межотраслевую координацию в сфере обращения лекарственных средств.

Основными задачами Комитета являются реализация государственной политики в сфере обращения лекарственных средств, обеспечение безопасности, эффективности и качества лекарственных средств (включая медицинскую технику и изделия медицинского назначения), использование достижений науки, техники и мирового опыта в сфере обращения лекарственных средств.

В структуру Комитета фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан входят: управление фармацевтического контроля, состоящее из отдела контроля и надзора за фармацевтической деятельностью и отдела контроля над качеством ЛС; организационно-аналитическое управление, имеющее сводно-аналитический отдел и отдел мониторинга использования ЛС. Комитет в своей структуре имеет территориальные органы – 16 управлений фармацевтического контроля по областям городам Республики Казахстан.

Комитет в соответствии с законодательством Республики Казахстан осуществляет: контрольно-надзорные функции за реализацией государственной политики в сфере обращения лекарственных средств по:

- обеспечению контроля за безопасностью, эффективностью и качеством лекарственных средств;
- обеспечению контроля и надзора за фармацевтической деятельностью юридических и физических лиц в сфере обращения лекарственных средств;
- обеспечению контроля и надзора за внедрением международных стандартов аптечной, производственной и других практик в сфере обращения лекарственных средств;
- осуществлению в пределах своей компетенции деятельности, связанной с выдачей лицензий на виды деятельности, подлежащие лицензированию, и обеспечению государственного контроля за соблюдением лицензиатами законодательства Республики Казахстан;
- обеспечению контроля за проведением технических испытаний новой медицинской техники и изделий медицинского назначения, выпускаемых организациями-производителями на территории Республики Казахстан;
- обеспечению контроля за рациональным использованием лекарственных средств на всех уровнях оказания медицинской помощи;
- проведению с уполномоченным государственным органом Республики Казахстан, осуществляющим контроль над оборотом наркотических средств, психотропных веществ и прекурсоров, контроля за соблюдением правил оборота указанных средств;
- проведению с уполномоченным государственным органом Республики Казахстан, осуществляющим контроль над оборотом алкогольной продукции, контроля за оборотом лекарственных средств, содержащих спирт этиловый.

Комитет осуществляет функции в области реализации государственной политики в сфере обращения лекарственных средств по:

- осуществлению государственной регистрации, перерегистрации и отзыва решения о государственной регистрации лекарственных средств, выдаче разрешений на

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.68 из 24

применение в медицинской практике лекарственных средств, а также ведению Государственного реестра лекарственных средств;

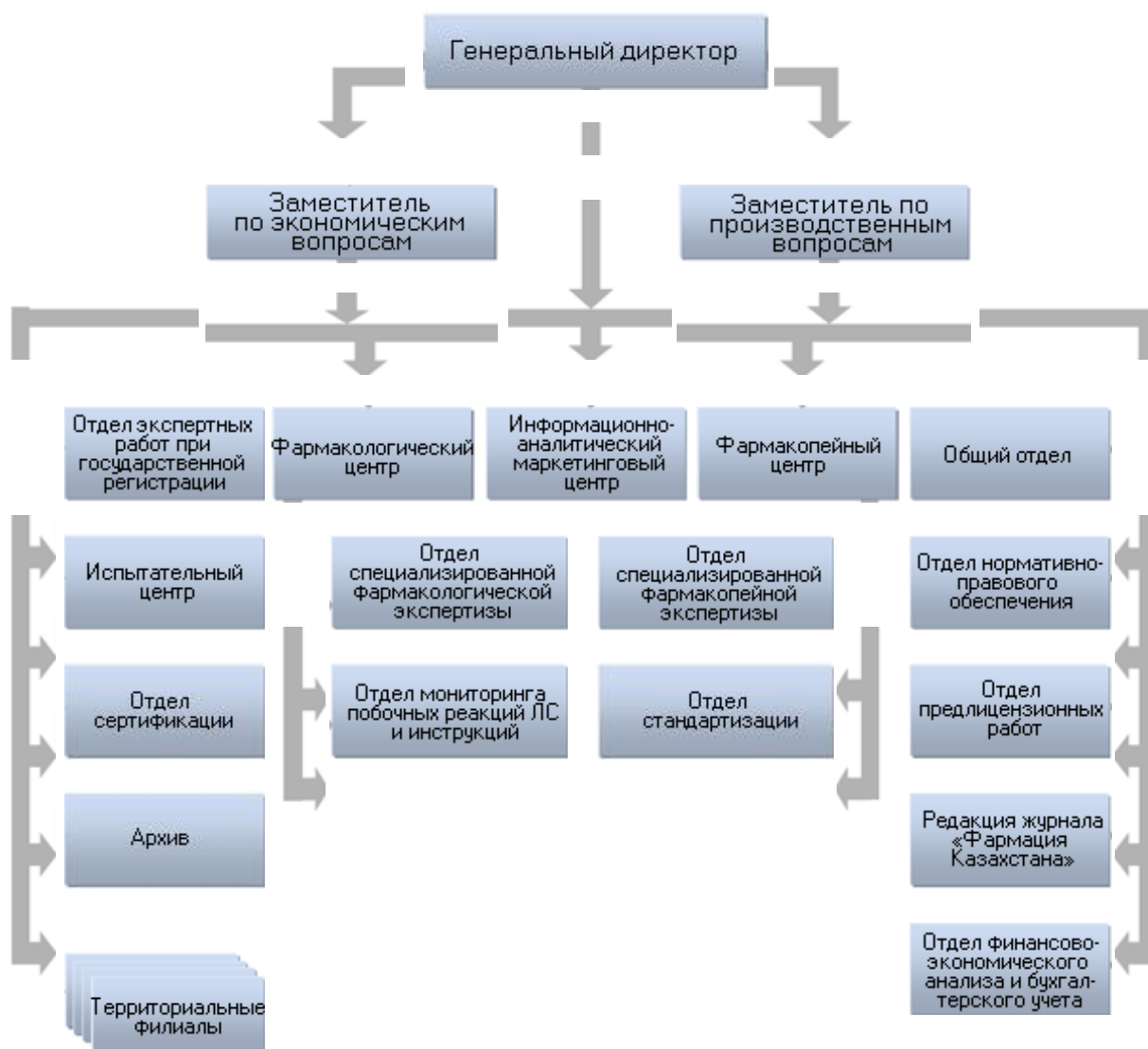
- вынесению решения о признании отдельных стандартов Международных фармакопей, а также фармакопейных статей и других нормативно-технических документов на лекарственные средства иностранных государств;
- выдаче разрешений на рекламу лекарственных средств;
- присвоению высшей и первой квалификационной категории фармацевтическим работникам;
- осуществлению согласования ввоза и вывоза лекарственных средств, медицинской техники и изделий медицинского назначения;
- осуществлению аккредитации субъектов в сфере обращения лекарственных средств, а также аккредитации физических и юридических лиц для проведения независимой экспертной оценки соответствия субъектов в сфере обращения лекарственных средств квалификационному уровню при лицензировании видов фармацевтической деятельности;
- проведению периодической аттестации специалистов фармацевтической отрасли, а также проведение аттестации на профессиональную компетентность руководителей республиканских организаций фармацевтической отрасли;
- осуществлению сбора и обобщения данных мониторингов в сфере обращения лекарственных средств;
- представлению на утверждение Министерства здравоохранения Республики Казахстан Государственной фармакопеи Республики Казахстан;
- координации работ по доклиническим, клиническим и лабораторным испытаниям лекарственных средств;
- осуществлению в пределах своей компетенции международного сотрудничества в сфере обращения лекарственных средств.

Реализацию указанных функций Комитет осуществляет с помощью Республиканского государственного предприятия «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» (НЦЭЛС) Министерства здравоохранения Республики Казахстан созданного постановлением Правительства Республики Казахстан от 2 октября 2002 года № 1081 путем преобразования Республиканского государственного казенного предприятия «Центр лекарственных средств "Дарі-Дармек"».

Основными направлениями деятельности РГП «НЦЭЛС» МЗ РК являются: производственно-хозяйственная деятельность по обеспечению безопасности, эффективности и качества лекарственных средств; научные исследования в области разработки новых оригинальных лекарственных средств, фармации, фармакологии. РГП «НЦЭЛС» МЗ РК проводит: экспертизу лекарственных средств на предмет их безопасности, эффективности и качества; аналитическую экспертизу и стандартизацию; сертификацию лекарственных средств; предлицензионную экспертизу объекта лицензирования по фармацевтической деятельности; информационно-издательскую деятельность; издание журнала «Фармация Казахстана»; экспертизу рекламных материалов на лекарственные средства; разработку проектов нормативных правовых актов, государственных стандартов, технических регламентов, правил сертификации лекарственных средств.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.69 из 24

Структура РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств»



Составной частью контрольно-разрешительной системы являются находящиеся в ведении РГП «НЦЭЛС» МЗ РК Фармакологический центр и Фармакопейный центр. Оба центра являются экспертными органами МЗ РК.

Фармакологический центр - экспертный орган, который проводит научную специализированную экспертизу безопасности, эффективности лекарственных средств, оценку токсичности, влияния на репродуктивную функцию, (эмбриотоксичность, тератогенность, мутагенность), канцерогенности по результатам доклинических

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.70 из 24

испытаний, клинических исследований и других испытаний, а также достоверности сведений, указанных в инструкции по применению лекарственного средства для специалистов и в инструкции по применению лекарственного средства для потребителя (аннотация-вкладыш).

В состав Фармакологического центра входит 2 отдела: отдел экспертных работ при государственной регистрации лекарственных средств и отдел мониторинга и разработки инструкций. Главной задачей центра является объективная оценка соотношения польза/риск по каждому лекарственному средству и медицинскому изделию, заявленному на государственную регистрацию.

В отделе экспертных работ функционируют комиссии по лекарственным средствам и по изделиям медицинского назначения и медицинской техники. Основной его функцией является специализированная оценка безопасности и эффективности лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники при Государственной регистрации/перерегистрации в Республике Казахстан с учетом показателя "польза/риск". При этом анализируется фармакологическая, токсикологическая и клиническая документация, представленная в регистрационных досье на лекарственные средства, а именно оцениваются: правильность проведения доклинических и клинических исследований и уровень доказательности полученных результатов; безопасность и эффективность лекарственных средств по результатам доклинических и клинических исследований, а в случаях воспроизведенных лекарственных средств - по данным исследований на биоэквивалентность.

Особое внимание при экспертизе лекарственных средств уделяется инструкциям по применению лекарственного средства для специалистов и потребителей (аннотация-вкладыш) с целью обеспечения рационального и правильного применения лекарственного средства. Экспертную оценку информации, представленной в инструкциях помимо отдела экспертных работ, проводит отдел мониторинга и разработки инструкций. При анализе представленных инструкций эксперты Фармакологического центра проводят проверку на: соответствие действующему законодательству Республики Казахстан; полноту представленной информации и соответствие текста инструкции по применению лекарственного средства результатам доклинических и клинических исследований и публикациям в современной справочной литературе, а в случае воспроизведенных лекарственных средств - информации, содержащейся в инструкции на оригинальный препарат; полноту отражения указанных в инструкциях побочных действий на основе анализа и экспертизы отчетов по безопасности и эффективности лекарственного средства и сведений баз данных по побочным действиям; аутентичность и адекватность текста инструкций на государственном и русском языках.

Фармакопейный центр - экспертный орган, который проводит научную специализированную экспертизу качества лекарственных средств на предмет идентичности, содержания, чистоты, бактериологической чистоты, пирогенности, эндотоксичности, а также химической, фармацевтической, биологической эквивалентности воспроизведенных лекарственных средств, соответствия показателей качества нормативно-технического документа по контролю за качеством и безопасностью лекарственных средств завода-изготовителя международным стандартам качества, маркировки и упаковки на предмет их достаточности для обеспечения сохранения качества лекарственного средства.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.71 из 24

В структуру Фармакопейного центра входят два подразделения: отдел стандартизации лекарственных средств; отдел экспертизы и разработки Фармакопеи РК.

Основными задачами отдела стандартизации лекарственных средств являются:

- организация и проведение работ по стандартизации лекарственных средств в РГП "Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники;
- оценка качества нормативно-технической документации (НТД), корректировка НТД и отчетов; передача их в Фармакопейный центр;
- разработка НТД для предприятий, осваивающих выпуск лекарственных средств с учетом требований, заложенных в нормативную документацию, разработка новых научно обоснованных методов контроля качества лекарственных средств, совершенствование и унификация существующих методов контроля;
- оказание практической помощи работникам испытательных лабораторий по разработке аналитической нормативной документации и оформлению отчетов путем выезда в областные испытательные лаборатории;
- консультации по оснащению испытательных лабораторий аналитическим оборудованием, реактивами, стандартными образцами, нормативными документами;
- разработка и оценка стандартных образцов лекарственных веществ;
- формирование, ведение, актуализация фонда нормативной документации.

Отдел экспертизы и разработки государственной фармакопеи

На региональном уровне контрольно-разрешительная система представлена испытательными лабораториями по областям, их по Казахстану 14.

Система государственного контроля качества лекарственных средств включает в себя:

- оценку эффективности, безопасности и утверждение стандартов качества на лекарственные средства при регистрации;
- оценку качества впервые производимых и впервые ввозимых лекарственных средств при допуске в обращение;
- экспертизу качества лекарственных средств, находящихся в обращении (выборочно);
- мониторинг качества, эффективности и безопасности лекарственных средств, находящихся в обращении;
- инспекционный контроль.

Иллюстративный материал:

- презентация Microsoft Power Point.

Литература

на русском языке:

основная:

1. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2008.-Том1.-592с.
2. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2009.-Том 2.-804с.
3. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».- 2014.- Том 3. - 864 с.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.72 из 24

- Ордабаева С.К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений: Уч.пос.-Шымкент.-2012.-270с.
- Машковский М.Д. Лекарства XX века.- М.: Новая волна, 1998.-319с.
- Рубцов М.В., Байчиков А.К. Синтетические химико-фармацевтические препараты. М.: Медицина, 1971.-281с.
- Майофис Л.С. Химия и технология химико-фармацевтические препараты. Л.: Медицина, 1964. - 668с.
- Дайсон Г., Мей П. Химия синтетических лекарственных веществ. - М.Мир, 1964.- 660с.
- Яхонтов Л.Н., Глушков Р.Г. Синтетические лекарственные средства. - М.: Медицина, 1983.- 272с.
- Пассет Б.В., Воробьева В.Я. Технология химико-фармацевтических препаратов и антибиотиков. М.: Медицина, 1977.-189с.
- Пассет Б.В. Основные процессы химического синтеза биологически активных веществ. М.: изд.дом «ГЗОТАР-МЕД», 2002.-367
- Граник В.Г. Лекарства. Фармакологический, биохимический и химический аспекты. Монография. М.: «Вузовская книга», 3-е изд.-2015.- 408с.
- Фармацевтическая химия: учебник/ под редакцией Г.В.Раменской.- М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015.- 467с.
- Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: практикум/ под редакцией Г.В.Раменской.- М.: Лаборатория знаний, 2016.-352с.

на казахском языке:

- Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы».- 2008.-Том 1.592б.
- Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. - Алматы: «Жібек жолы».- 2009.-Том 2.-792б.
- Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. - Алматы: «Жібек жолы».- 2014.-Том 3.- 864б.
- Дәріс кешені "Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы" пәні бойынша: дәріс кешені = Лекционный комплекс по дисциплине "Химия и технология синтетических лекарственных веществ":лекционный комплекс/Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы. - Шымкент: ОҚМФА, 2015. - 223 бет с

электронные ресурсы:

- Дайсон, Г. Химия синтетических лекарственных веществ [Электронный ресурс] : пер. с англ. / Г. Дайсон, П. Мей. - Электрон. текстовые дан. (14,3 Мб). - М. : Мир, 1964. - 1 эл.

дополнительная:

- Новикова Е.В., Иозеп А.А. Интенсификация процессов химического синтеза биологически активных веществ: методические указания для студентов IV курса ФПТЛ. - Санкт-Петербург: Изд.СПХФА. 2008.- 84с.
- Флисюк Е.В., Смехова И.Е., Русак А.В. и др. Консерванты в технологии лекарственных препаратов: учебно-методическое пособие.- СПб.: Изд-во СПХФА - 2013. - 64 с.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.73 из 24

Контрольные вопросы

1. Структура и функции контрольно-разрешительной системы;
2. Комитет фармации МЗ РК, основные задачи Комитета, структура Комитета фармации МЗ РК;
3. Функции Комитета фармации МЗ РК;
4. Республиканское государственное предприятие «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» (НЦЭЛС) МЗ РК, основные направления деятельности, структура;
5. Фармакологический центр и Фармакопейный центр, структура, цели, задачи.

Лекция №9.

Тема: Взаимосвязь химической структуры и биологической активности лекарственных средств. Требования правил надлежащей производственной практики к производству и контролю качества лекарственных средств.

Цель: формирование у обучающихся знаний о взаимосвязи химической структуры и биологической активности лекарственных средств, требованиях правил надлежащей производственной практики к производству и контролю качества лекарственных средств.

Тезисы лекции

План:

1. Связь между структурой молекулы веществ и их действием на организм.
2. Влияние галогенов в алифатических и ароматических соединениях.
3. Взаимосвязь химической структуры с фармакологической активностью ЛП.
4. Наличие альдегидной и кетонной групп в ароматических соединениях.
5. Нитро- и аминогруппа в молекуле ЛП.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-() стр.74 из 24
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		

Установление зависимости между химическим строением и действием вещества на организм имеет огромное значение в широком биологическом плане. Решение этой проблемы позволило бы осуществлять целенаправленный синтез лекарственных веществ, обладающих заданным фармакологическим действием. Идея о наличии связи между химической структурой органических соединений и их биологической активностью была впервые высказана еще в 1869 г. Однако, несмотря на более чем вековой труд ученых многих поколений, к настоящему времени удалось установить лишь некоторые закономерности.

Приводимые ниже сведения накоплены эмпирическим путем при изучении связи между фармакологической активностью и химической структурой целого ряда алифатических и ароматических соединений. Они дают только ориентировочное представление о том, какие изменения может претерпевать действие вещества на организм при введении в его молекулу той или иной функциональной группы.

На многочисленных примерах показано, что ненасыщенные соединения более фармакологически активны, чем насыщенные. Это связано с реакционной способностью, которая значительно выше у непредельных соединений.

Введение галогенов усиливает фармакологическую активность алифатических и ароматических соединений, причем как активность, так и токсичность зависят от числа атомов галогена. Галогены, введенные в ароматический цикл, повышают токсичность. Хлор- и бромпроизводные оказывают наркотическое действие и снижают кровяное давление. Иодпроизводные менее активны, но имеют более выраженное антисептическое действие.

Влияние кислорода находится в зависимости от функциональной группы, в состав которой он входит. Введение в молекулу вещества спиртового гидроксильной группы повышает фармакологический эффект, причем активность растет от первичных к третичным спиртам.

У ароматических соединений введение гидроксильных групп

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.75 из 24

усиливает активность. Введение альдегидной или кетогруппы усиливает фармакологический эффект. Действие альдегидов тесно связано с их высокой реакционной способностью. Карбоксильная группа снижает активность и токсичность ("облагораживает" действие) и улучшает растворимость. Это относится как к алифатическим, так и к ароматическим соединениям. Большое влияние на активность и токсичность органических соединений оказывает процесс ацилирования. Он может привести к полному изменению фармакологической активности и токсичности исходных спиртов, аминов, фенолов.

Введение нитрогруппы в молекулу приводит к усилению влияния на продолговатый мозг. Алифатические сложные эфиры азотной кислоты и нитропроизводные оказывают сосудорасширяющее действие.

Наличие в молекуле аминогруппы резко повышает токсичность. Соединения типа аммиака раздражают нервные центры и гладкую мускулатуру, вызывают спазмы и судороги. Первичные амины сходны по действию с аммиаком. Вторичные амины, как правило, более активны, чем третичные, но менее активны, чем первичные. Переход третичных аминов в четвертичные аммониевые основания меняет фармакологическое действие — из судорожных ядов вещества превращаются в ганглиоблокирующие.

Введение в молекулу алифатических радикалов, разветвление их цепей приводит к изменениям в действии веществ на организм. Установлены определенные закономерности влияния замещающих алкильных групп на фармакологическое действие и токсичность органических соединений.

Присоединение метильных групп к атому азота дает различные эффекты. При введении их в молекулу аммиака или при алкилировании атомов водорода в аминогруппе, гидроксильной, карбоксильной группировках происходит почти всегда снижение физиологической активности или выраженное ее изменение. Существует значительное различие между влиянием этильной и метильной групп, введенных в молекулу. Этильный радикал, по-видимому, имеет большое сродство к действию веществ, влияющих на центральную нервную систему.

Длина цепи алифатического радикала, вводимого в молекулу, — один из важных факторов, влияющих на активность и токсичность веществ. Обычно нарастание эффекта происходит при удлинении алифатической цепи до шести атомов углерода. Фенильный радикал, введенный в молекулу, приводит к значительному сдвигу активности вещества. Установлено, что рост биологической активности в гомологических рядах не беспределен, всегда достигается "перелом" и высшие гомологи оказываются неэффективными.

ONTÜSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	
 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»	стр.76 из 24

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.77 из 24

Влияние отдельных радикалов может быть рассмотрено на примере изменений, происходящих в фармакологической активности и токсичности производных бензола. Бензол, попадая в организм, даже в виде паров резко возбуждает двигательные центры и приводит к отравлению со смертельным исходом. Введение одного алкильного радикала в молекулу бензола усиливает его токсическое действие на организм, причем с удлинением алкильного радикала токсичность возрастает. Присутствие же двух алкильных радикалов снижает токсичность, особенно если они расположены в *орто*- или *пара*-положении друг к другу.

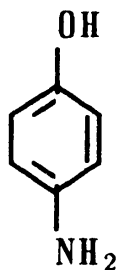
Введение нитрогруппы в молекулу не снижает токсичности бензола. Усиливается токсичность бензола при введении галогена в его молекулу. Галогенопроизводные бензола проявляют, как правило, антисептическую активность. Гидроксильные группы, введенные в ядро бензола, придают веществу антисептические свойства, которые находятся в зависимости от числа фенольных гидроксильных групп. Карбонильные группы усиливают физиологическую активность и токсичность бензола. Присутствие карбоксильной группы в молекуле бензола снижает токсичность. Препараты бензойной кислоты, в частности ее натриевую соль, применяют внутрь в качестве лекарственного средства. Восстановление нитробензола приводит к образованию анилина. Он оказывает токсическое действие на центральную нервную и сосудистую системы, но одновременно проявляет жаропонижающее и анальгезирующее действие.

Значительно меньше исследован вопрос о направленности и силе действия веществ, содержащих две (или более) функциональные группы. Некоторые данные по этому вопросу получены на примере ароматических соединений.

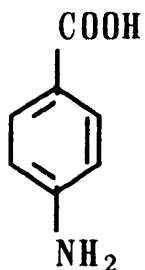
Физиологический эффект монозамещенных бензола может резко изменяться при введении других функциональных групп. Это отмечено на примере алкилпроизводных, ди- и трихлорпроизводных бензолов, двухатомных фенолов.

Токсичность анилина заметно снижается при введении фенольного гидроксильного радикала. Например, *п*-аминофенол и особенно его производные менее токсичны, чем анилин. В значительной мере уменьшается токсичность анилина при введении карбоксильной группы. *о*- и *п*-Аминобензойные кислоты не имеют ядовитых свойств анилина. Здесь сказывается "облагораживающее" влияние карбоксильной группы. Значительно снижается токсичность анилина в результате ацетилирования. Ацетанилид (антифебрин) длительное время использовался как жаропонижающее средство:

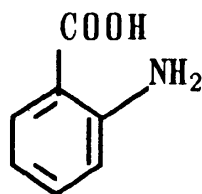
ONTÜSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.78 из 24



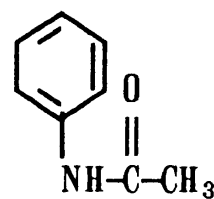
p-аминофенол



p-аминобензой-
ная кислота



o-аминобен-
зойная кис-
лота



ацетанилид

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-() стр.79 из 24
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		

Большое значение имеет установление связи между фармакологической активностью и стереохимией молекул органических соединений. На примере ряда гетероциклических соединений установлено, что фармакологический эффект зависит как от самой гетероциклической системы, так и от относительной ориентации в ней различных заместителей. Замена атома углерода в ароматической или гетероциклической системе на гетероатомы, увеличение числа звеньев цикла, удлинение или разветвление алифатической цепи, присоединенной к гетероциклической системе, вызывают стереохимические изменения в молекуле. Последние могут привести к появлению геометрических, оптических и других изомеров, которые в свою очередь вызывают изменение фармакологического действия.

Исследованиями последних лет установлено наличие взаимосвязи между пространственной структурой веществ, их растворимостью в воде и в липидах, оптической активностью, с одной стороны, и биологическим действием — с другой. Например, такие простые вещества, как двухатомные фенолы, отличаются по своей токсичности. Наименее токсичен из них *мета*-изомер (резорцин). Биологическое действие зависит от *цис-транс*-изомерии, *трео-эритро*-изомерии, оптической изомерии. Оптические изомеры, обладая одинаковым химическим строением и физическими свойствами, исключая лишь направление вращения плоскости поляризованного луча, имеют разную биологическую активность, причем иногда даже противоположную. Чаще всего один из энантиомеров, называемый *э у т о м е р о м*, имеет выраженную фармакологическую активность одного вида, а другой энантиомер — *д и с т о м е р* — не активен. В качестве примеров можно привести лекарственные вещества, имеющие в молекуле асимметрический атом углерода. Среди них более 90% адреномиметиков, адреноблокаторов, антикоагулянтов и противосудорожных средств, более 50% антигистаминных и местно-анестезирующих средств и 20—25% других лекарственных веществ. Более высокой биологической активностью обладают

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ  SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»	стр.80 из 24

лево-вращающие изомеры (гиосциамин в 40 раз, адреналин в 17 раз, тироксин в 4 раза активнее правовращающих антиподов). В других случаях (стероиды, антибиотики) активнее правовращающие изомеры, значительно реже (камфора) оптическая изомерия не влияет на фармакологическую активность.

Нередко наблюдается одновременное воздействие различных типов изомерии на фармакологический эффект. Так, из нескольких изомеров пилокарпина наибольшим фармакологическим эффектом обладает правовращающий *цис*-изомер, а у левомицетина активен только лево-вращающий *D-трео*-изомер.

Иллюстративный материал:

- таблицы;
- презентация Microsoft Power Point.

Литература

на русском языке:

основная:

1. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2008.-Том1.-592с.
2. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2009.-Том 2.-804с.
3. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».- 2014.- Том 3. - 864 с.
4. Ордабаева С.К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений: Уч.пос.-Шымкент.-2012.-270с.
5. Машковский М.Д. Лекарства XX века.- М.: Новая волна, 1998.-319с.
6. Рубцов М.В., Байчиков А.К. Синтетические химико-фармацевтические препараты. М.: Медицина, 1971.-281с.
7. Майофис Л.С. Химия и технология химико-фармацевтические препараты. Л.: Медицина, 1964. - 668с.
8. Дайсон Г., Мей П. Химия синтетических лекарственных веществ. - М.Мир, 1964.- 660с.
9. Яхонтов Л.Н., Глушков Р.Г. Синтетические лекарственные средства. - М.: Медицина, 1983.- 272с.
10. Пассет Б.В., Воробьева В.Я. Технология химико-фармацевтических препаратов и антибиотиков. М.: Медицина, 1977.-189с.
11. Пассет Б.В. Основные процессы химического синтеза биологически активных веществ. М.: изд.дом «ГЗОТАР-МЕД», 2002.-367
12. Граник В.Г. Лекарства. Фармакологический, биохимический и химический аспекты. Монография. М.: «Вузовская книга», 3-е изд.-2015.- 408с.
13. Фармацевтическая химия: учебник/ под редакцией Г.В.Раменской.- М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015.- 467с.
14. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: практикум/ под редакцией Г.В.Раменской.- М.: Лаборатория знаний, 2016.-352с.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.81 из 24

на казахском языке:

1. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы».-2008.-Том 1.592б.
2. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. - Алматы: «Жібек жолы».-2009.-Том 2.-792б.
3. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. - Алматы: «Жібек жолы».-2014.-Том 3.- 864б.
4. Дәріс кешені "Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы" пәні бойынша: дәріс кешені = Лекционный комплекс по дисциплине "Химия и технология синтетических лекарственных веществ":лекционный комплекс/Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы. - Шымкент: ОҚМФА, 2015. - 223 бет с

электронные ресурсы:

1. Дайсон, Г. Химия синтетических лекарственных веществ [Электронный ресурс] : пер. с англ. / Г. Дайсон, П. Мей. - Электрон. текстовые дан. (14,3 Мб). - М. : Мир, 1964. - 1 эл.

дополнительная:

2. Новикова Е.В., Иозеп А.А. Интенсификация процессов химического синтеза биологически активных веществ: методические указания для студентов IV курса ФПТЛ. - Санкт-Петербург: Изд.СПХФА. 2008.- 84с.
3. Флисюк Е.В., Смахова И.Е., Русак А.В. и др. Консерванты в технологии лекарственных препаратов: учебно-методическое пособие.- СПб.: Изд-во СПХФА - 2013. - 64 с.

Контрольные вопросы:

1. Взаимосвязь между химическим строением и действием лекарства.
2. Влияние галогенов на фармакологическую активность в алифатических и ароматических соединений.
3. Влияние спиртового гидроксила на фармакологический эффект.
4. Наличие нитрогруппы, альдегидо- или кетогруппы, аминогрупп в молекуле лекарственногопрепарата.
5. Установление связи между фармакологической активностью и стереохимией молекул органических соединений.

Лекция №10

Тема: Стандартизации лекарственных средств.

Цель: формирование у обучающихся знаний о современном состоянии стандартизации лекарственных средств в Республики Казахстан, путях совершенствования системы стандартизации лекарственных средств на этапах разработки, получения, хранения и применения.

Тезисы лекции

План:

- Нормативно-правовые акты в области стандартизации лекарственных средств
- Система стандартизации в здравоохранении РК и стандартизация лекарственных средств

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.82 из 24

- Правила составления нормативно-технических документов по контролю за качеством и безопасностью лекарственных средств
- Государственная фармакопея РК

Среди задач фармацевтической химии особое место занимает анализ качества лекарств. В каждой стране существует законодательство о фармацевтических препаратах, которое предусматривает стандарты и нормы показателей качества для лекарственных средств.

Система стандартизации в здравоохранении Республики Казахстан

Нормативно-правовые документы, регламентирующие деятельность в сфере здравоохранения, разрабатываются в соответствии с Законом РК от 4 июня 2003 г «О системе здравоохранения». В целях реализации этого Закона постановлением Правительства РК от 16 февраля 2004 г. утверждены «Правила стандартизации в области здравоохранения».

Целью стандартизации в здравоохранении является повышение качества медицинских и фармацевтических услуг, направленных улучшение здоровья населения.

Основные направления стандартизации в области здравоохранения: стандартизация медицинских и фармацевтических услуг, стандартизация технологий, используемых в процессе осуществления медицинской и фармацевтической деятельности, стандартизация лекарственного обеспечения, стандартизация профессиональной деятельности (квалификация медицинских и фармацевтических работников), стандартизация организационных (информационных) технологий.

Важнейшим объектом стандартизации в здравоохранении являются ЛС, их производство, качество (безопасность, эффективность), условия реализации, без которых невозможно оказание качественных медицинских услуг.

Стандартизация лекарственных средств

Стандартизация ЛС – процесс установления единой системы показателей качества ЛС, методов, средств ее испытания и контроля, обеспечивающий безопасность и эффективность ЛС.

Стандартизация ЛС проводится в соответствии с нормативно-технической документацией, регламентирующей их качество.

В целях обеспечения контроля за качеством и безопасностью ЛС, а также стандартизации нормативных документов, регламентирующих качество ЛС введен в действие приказ №159 от 28.03.2008 года «Об утверждении Правил составления нормативно-технических документов по контролю за качеством и безопасностью ЛС». Правила устанавливают единые требования к составлению и разработке нормативно-технических документов по контролю за качеством и безопасностью лекарственных средств, устанавливает процедуру внесения изменений в них, детализирует порядок их оформления и утверждения и распространяются на аналитический нормативный документ и временный аналитический нормативный документ.

Нормативно-технический документ по контролю за качеством и безопасностью ЛС – документ, устанавливающий комплекс норм качества ЛС, методик его определения, обеспечивающих одинаковую безопасность и эффективность ЛС независимо от серии, а также постоянство и единообразие его производства, утвержденный организацией-

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.83 из 24

производителем с номером, присвоенным Комитетом фармацевтического контроля МЗ РК при государственной регистрации, перерегистрации, внесении изменений в регистрационное досье ЛС. К нему относятся: Фармакопейная статья Республики Казахстан, аналитический нормативный документ, временный аналитический нормативный документ.

Фармакопейная статья (ФС) - нормативный документ ЛС, определяющий комплекс норм качества и методов их определения. Пересматриваются через каждые 5 лет.

Аналитический нормативный документ (АНД) – нормативно-технический документ, устанавливающий обязательные требования к качеству лекарственного средства конкретного предприятия-производителя, обеспечивающий одинаковую его эффективность и безопасность независимо от серии, а также постоянство и единообразие его производства.

Временный аналитический нормативный документ (ВАНД) - аналитический нормативный документ, разрабатываемый на первые промышленные (установочные) серии новых лекарственных средств.

АНД (ВАНД) содержит перечень показателей качества и методики испытаний контроля качества лекарственного средства и разрабатывается в соответствии с требованиями: Государственной Фармакопеи Республики Казахстан; зарубежных фармакопей, признанных действующими на территории Республики Казахстан; государственных стандартов и других нормативных документов, регламентирующих показатели качества, методики испытаний, а также упаковку, маркировку и транспортирование лекарственных средств.

Показатели качества, включенные в АНД (ВАНД), не должны быть ниже требований ГФ РК. АНД (ВАНД) должен обеспечивать производство качественного, эффективного и безопасного лекарственного средства.

Срок действия АНД устанавливается в зависимости от технологического уровня конкретного производства, но не более чем на 5 лет.

Срок действия ВАНД устанавливается в зависимости от степени отработки технологического процесса производства, но не более чем на 3 года.

Правила составления нормативно-технических документов по контролю за качеством и безопасностью лекарственных средств

Порядок составления, разработки и оформления АНД (ВАНД) на лекарственную субстанцию

АНД на лекарственную субстанцию и новые лекарственные препараты, содержащие ее, разрабатываются одновременно.

Спецификация качества лекарственной субстанции определяется ее физико-химическими свойствами и природой.

Наименование субстанции пишется на латинском, государственном и русском языках, а международное непатентованное наименование (при наличии) на английском или русском языке.

Химическое название и структурная формула пишется в соответствии с правилами Международного союза по теоретической и прикладной химии (ИЮПАК).

В разделе «Описание» устанавливаются показатели внешнего вида (физическое состояние, цвет, запах), возможные изменения при хранении на воздухе, на свету (указание на гигроскопичность, отношение к действию света и воздуха) и тому подобное.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.84 из 24

В разделе «Растворимость» указывают показатели растворимости лекарственной субстанции в различных по полярности растворителях.

В разделе «Идентификация» указывают характеристики ультрафиолетового и инфракрасного спектров поглощения, при необходимости приводят 2 – 3 качественные реакции наиболее специфичные для активного вещества.

Температура кипения или температурный предел перегонки, температура плавления, затвердевания, относительная плотность, удельное оптическое вращение, удельный показатель поглощения, показатель преломления и другие физические константы приводятся в виде отдельных разделов, в которых указываются верхний и нижний пределы отклонения показателей в соответствующих единицах измерения.

В разделах «Прозрачность» и «Цветность» показатели указывают для определенной концентрации растворов.

В разделе «Кислотность или щелочность» нормирование показателя осуществляется с помощью растворов кислот или щелочей с концентрацией от 0,01М до 0,1М в присутствии индикаторов. В разделе pH определение водного показателя проводится потенциометрическим методом.

В разделе «Механические включения» приводится описание методики и допустимые нормы механических включений. Раздел вводится для стерильных субстанций, используемых для приготовления парентеральных и глазных лекарственных препаратов.

В разделе «Родственные примеси» приводится методика определения и допустимые нормы содержания примесей технологического характера или примесей, образующихся в процессе хранения.

Раздел «Остаточные органические растворители» вводится в случае использования токсичных растворителей на последней стадии производства лекарственной субстанции.

В разделах «Хлориды», «Сульфаты» указываются допустимые пределы, содержание хлоридов и сульфатов, связанных с технологией производства, или требования к их отсутствию.

В разделе «Сульфатная зола и тяжелые металлы» указывается навеска лекарственной субстанции и допустимые пределы примесей сульфатной золы и тяжелых металлов.

В разделе «Мышьяк» указываются допустимые пределы содержания примесей мышьяка или требования к его отсутствию.

В разделах «Потеря в массе при высушивании» и «Вода» указываются навеска лекарственной субстанции, ссылка на методику определения конца титрования по Карлу Фишеру, условия сушки и нормы потери в массе при высушивании или содержание влаги.

Раздел «Микробиологическая чистота» вводится для нестерильных лекарственных субстанций. В разделе указывается метод определения микроорганизмов и допустимые пределы их содержания. Если в методику введены изменения, в этом случае описание приводится полностью.

В разделах «Пирогены», «Аномальная токсичность», «Содержание веществ гистаминоподобного действия» указываются тест-дозы, виды животных, способ введения и срок наблюдения.

Раздел «Бактериальные эндотоксины» может вводиться вместо или параллельно с разделом «Пирогены».

ОҢТҰСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.85 из 24

Раздел «Стерильность» вводится для субстанций, используемых в производстве стерильных лекарственных препаратов, не подвергающихся процедуре стерилизации.

В разделе «Количественное определение» приводится описание методики количественного определения действующего вещества, содержащегося в лекарственной субстанции.

В разделе «Упаковка» указывают:

- способы упаковки в зависимости от количества продукции в единице упаковки (первичная, вторичная, транспортная);
- способы укупорки (виды и способы укупорки, герметизации);
- требования к первичной, вторичной и транспортной упаковке и материалы, применяемые для упаковки;
- вид тары (стеклянная, картонно-бумажная, пластмассовая, металлическая и другое);
- марка, сорт упаковочного материала со ссылкой на нормативный документ Республики Казахстан;
- способы нанесения надписей (самоклеящиеся этикетки, краской и прочее);
- перечень документов, вкладываемых в упаковку.

В разделе «Маркировка» указываются:

- место нанесения маркировки (на бирках, таре, этикетках, пачках и тому подобное);
- содержание маркировки в соответствии с требованиями ГФ РК и других нормативных документов Республики Казахстан;
- специальные требования безопасности (огне- и взрывоопасности и другое) и меры предосторожности при транспортировании, хранении и применении в случае необходимости (предупредительные надписи «Яд», «Огнеопасно», «Не бросать» «Замораживание не допускается» и тому подобное).

В разделе «Транспортирование» приводится ссылка на действующий государственный стандарт или указываются иные условия транспортирования и, в случае необходимости, требования к особенностям погрузки и выгрузки, а также к обращению с продукцией после транспортирования (например, выдерживании при комнатной температуре в течение определенного времени после транспортирования при отрицательных температурах) и тому подобное.

В разделе «Хранение» указываются условия хранения продукции, обеспечивающие сохранность ее качества и товарного вида, при необходимости место хранения, требования по защите от влияния внешней среды (влаги, солнечного света, воздуха, повышенной или низкой температуры и другое).

Данный раздел излагается в следующей последовательности: место хранения, условия хранения, специальные требования к хранению отдельных групп лекарственных средств при необходимости.

В разделе «Срок хранения/Период переконтроля» указывается период времени до даты следующего контроля, в течение которого лекарственная субстанция при надлежащих условиях хранения соответствует требованиям АНД (ВАНД).

В разделе «Фармакологическое действие» приводится основное фармакологическое действие лекарственной субстанции, при этом название раздела не называется.

ONTÜSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.86 из 24

Порядок представления проектов АНД (ВАНД) на экспертизу и утверждение

Проект АНД (ВАНД), подписанный заявителем представляется в регистрационном досье в соответствии с правилами государственной регистрации, перерегистрации лекарственных средств в Республике Казахстан, утвержденными Министерством здравоохранения Республики Казахстан.

Проект АНД (ВАНД) сопровождается пояснительной запиской. Пояснительная записка должна содержать:

- 1) название предприятия-производителя и разработчика (при необходимости) лекарственного средства;
- 2) наименование и состав лекарственного средства;
- 3) структурную и эмпирическую формулу действующего(их) вещества(в) и его (их) относительную молекулярную массу;
- 4) краткое описание синтеза и технологии получения лекарственного средства, контроль в процессе производства;
- 5) подробное обоснование приведенных в проекте методик испытания, показателей качества и норм их отклонения;
- 6) сведения о количестве образцов и технологической документации, используемых для проекта;
- 7) обоснование отклонений от общих требований ГФ РК (при наличии);
- 8) указание о новизне или оригинальности разрабатываемого лекарственного средства; в случае его отсутствия сравнения по качеству с аналогами на основании соответствующих монографий ведущих фармакопей;
- 9) обоснование срока и условий хранения лекарственного средства в данной упаковке, с представлением отчета об испытаниях стабильности;
- 10) результаты валидации методик испытаний;
- 11) перечень использованной литературы.

Пояснительная записка подписывается заявителем лекарственного средства и заверяется печатью.

Экспертиза проекта АНД (ВАНД) проводится организацией, определенной Министерством здравоохранения Республики Казахстан. По результатам проведенной экспертизы проект АНД (ВАНД) может быть возвращен на доработку.

При экспертизе проекта АНД (ВАНД) проводится оценка его научно-технического уровня и соответствия современным требованиям, предъявляемым к качеству лекарственного средства

После проведения экспертизы проект АНД (ВАНД) передается на утверждение в Комитет фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан.

АНД (ВАНД) утверждается приказом Комитета фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан, регистрируется и вносится в Реестр нормативно-технической документации в порядке последовательной нумерации на электронных (бумажных) носителях.

Важным шагом в развитии государственного контроля за качеством лекарственных средств в республике явилось признание международных фармакопей – Европейской фармакопей, Британской фармакопей, Фармакопей США и Немецкой гомеопатической фармакопей. Действие международных фармакопей на территории Казахстана введено

ОҢТҰСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.87 из 24

приказом Комитета фармации МЗ РК №21 от 11 февраля 2004 года. В настоящее время регуляторными органами страны и производителями лекарственных средств достигнуто ясное понимание неизбежности перехода к современным требованиям качества. Только строгое следование этим требованиям позволит обеспечить конкурентоспособность и экспортоориентированность отечественного производства. Реальным воплощением тенденций в данной области явились разработка и утверждение в декабре 2006 года национальных стандартов в сфере обращения лекарственных средств:

- Надлежащей лабораторной практики (GLP);
- Надлежащей клинической практики (GCP);
- Надлежащей производственной практики (GMP);
- Надлежащей дистрибьюторской практики (GDP);
- Надлежащей аптечной практики (GPP).

Государственная фармакопея РК

Государственная фармакопея РК – сборник общих и частных фармакопейных статей ЛС, имеющий законодательный характер. Изложенные стандарты и нормативы применяются при анализе и хранении лекарственных средств являются обязательными для провизора, врача, а также всех организаций и учреждений, которые изучают, хранят, контролируют и применяют лекарственные средства.

Создание Государственной Фармакопеи Республики Казахстан, основанной на принципах, методах и методиках ЕФ, позволю:

- обеспечить высокое качество лекарственных средств, поступающих на рынок республики;
- стимулировать внедрение требований надлежащей производственной практики в отечественную фармацевтическую промышленность;
- защитить фармацевтический рынок от продукции сомнительного качества и различного рода фальсификации путем предоставления стандартов качества лекарственных средств;
- способствовать развитию научных исследований по созданию оригинальных лекарственных средств, в том числе из отечественного сырья.

О государственной фармакопее Республики Казахстан

В соответствии с Законом «О лекарственных средствах» Государственная фармакопея Республики Казахстан – это свод государственных стандартов и положений, нормирующих качество и безопасность лекарственных средств, зарегистрированных и разрешенных к применению в установленном порядке.

При создании ГФ РК был установлен следующий порядок:

- Разработка концепции и определение основных этапов создания;
- Разработка методологии и научных подходов;
- Разработка технической спецификации и ее экономическое обоснование;
- Заключение договора о государственных закупках услуг;
- Определение категорий исполнителей и их функциональных обязанностей;
- Определение состава редакционной коллегии и организаций-участников;
- Определение порядка ведения документации.

Текст ГФ РК изложен на двух языках:

- на государственном языке – казахском;

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.88 из 24

• на языке, официально употребляемом наравне с казахским, – русском. Государственная фармакопея состоит из 2 томов. Первый том содержит общие фармакопейные статьи. Второй том включает частные фармакопейные статьи (монографии). Срок издания второго тома Государственной фармакопеи предусмотрен в 2009 году.

Общие фармакопейные статьи содержат наиболее общие требования, распространяющиеся на:

- методы испытаний;
- упаковочные материалы и контейнеры;
- реагенты;
- показатели качества;
- лекарственные формы;
- морфологические группы лекарственного растительного сырья;
- медицинские иммунобиологические препараты.

Частные фармакопейные статьи (монографии) регламентируют необходимые требования к показателям качества и определяют методики испытаний для контроля качества:

- Лекарственных субстанций;
- Вспомогательных веществ;
- Лекарственных препаратов;
- Лекарственного растительного сырья;
- Медицинских иммунобиологических препаратов.

Идея гармонизации национальных требований нашла воплощение в использовании основополагающих принципов и подходов Европейской фармакопеи к качеству лекарственных средств. С другой стороны, особенности национального фармацевтического рынка диктуют необходимость гармонизации с требованиями ГФ СССР и законодательства Республики Казахстан.

В свете этой концепции структура Фармакопеи предусматривает двухчастность статей, как общих, так и частных. Первая часть называется общей и является идентичной соответствующей статье Европейской фармакопеи. Следующая за ней часть, обозначенная гербом Республики Казахстан, называется национальной и отражает особенности подходов к качеству лекарственных средств в республике. Общая (европейская) часть содержит требования к качеству лекарственных средств, произведенных в соответствии с Правилами GMP. В целом она сохраняет стиль Европейской фармакопеи. При ее изложении в наибольшей степени достигнута близость перевода к оригинальному тексту, осуществлена адаптация текста к стилистике государственного и русского языка, а далее - приведение текста к стилю, принятому в отечественной нормативной документации. Национальная часть содержит требования к лекарственным средствам, не произведенным в соответствии с Правилами GMP. Она включает альтернативные методики, дополнительные информационные материалы. Ее содержание не противоречит общей (европейской части), а лишь дополняет ее. Необходимость дифференцирования европейской и национальной частей в Государственной фармакопее представляется важным условием соблюдения авторских прав Европейского департамента качества лекарственных средств и здравоохранения (EDQM) Совета Европы как патентообладателя Европейской фармакопеи. Подобный

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.89 из 24

подход был согласован с данной организацией и позволил в дальнейшем легитимировать Государственную фармакопею Республики Казахстан. Аналогичные принципы положены в основу конструкции фармакопей ряда стран Европейского Союза, скажем, Британской фармакопей. В некоторых странах национальные требования изданы в виде специального дополнения, например в Дании.

Европейская фармакопея насчитывает более 2000 лекарственных субстанций и вспомогательных веществ, на которые разработаны монографии. Далеко не весь перечень их присутствует на отечественном рынке. Формирование перечня лекарственных средств, требующих разработки монографий, проводилось с учетом следующих факторов:

- значительная доля присутствия лекарственного средства на отечественном рынке;
- многочисленность торговых названий лекарственного средства, соответствующих одному международному непатентованному наименованию;
- перечень лекарственных препаратов для лечения социально значимых заболеваний.

Для разработки монографий определена методология, включающая следующие этапы:

- анализ рынка и формирование перечня лекарственных средств, требующих разработки монографий;
- сравнительный анализ качества генериков на рынке республики;
- составление текста монографии;
- валидация и апробация методик испытаний в аккредитованных испытательных лабораториях;
- трехкратное рецензирование;
- перевод на государственный язык;
- редактирование, корректирование текста;
- создание электронной версии;
- обсуждение на заседании Фармакопейной комиссии.

Серьезного внимания потребовали от авторского коллектива вопросы унификации и корректности использования фармацевтической терминологии одновременно на обоих языках изложения. В первую очередь, они касались ключевых терминов:

- лекарственное средство;
- лекарственная субстанция;
- лекарственный препарат;
- лекарственная форма;
- срок годности;
- срок хранения;
- период применения;
- стандартный раствор;
- раствор сравнения.

Материал Государственной фармакопей изложен в редакции, по возможности близкой Европейской фармакопее. Нумерация разделов и название монографий, химические названия веществ, единицы измерения физических величин, формулы расчета практически идентичны приведенным в Европейской фармакопее. Изменение претерпели лишь некоторые обозначения физических величин ввиду их традиционности использования в отечественной нормативной документации. С тех же соображений расширен круг аббревиатур и сокращений.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.90 из 24

Монографии Государственной фармакопеи, предусмотренные для включения во II том охватывают:

- 270 лекарственных субстанций;
- 12 вспомогательных веществ;
- 75 готовых лекарственных средств;
- 20 объектов лекарственного растительного сырья;
- 6 медицинских иммунобиологических препаратов.

Отличительными признаками Государственной фармакопеи Республики Казахстан от Европейской фармакопеи являются:

- присутствие национальной части практически в каждой статье;
- разработка монографий на готовые лекарственные средства (общеизвестно, что издания Европейской фармакопеи не содержат монографий на лекарственные препараты);
- разработка монографий на морфологические группы лекарственного растительного сырья.

Важно отметить, что именно существенные отличия позволили легитимировать Государственную фармакопею Республики Казахстан как национальную фармакопею. В противном случае, разрешение EDQM было бы дано на издание Европейской фармакопеи на казахском языке, аналогично тому, как это было сделано в 27 странах мира.

Исключительно важной категорией фармакопейных понятий является категория «Соответствие требованиям Государственной фармакопеи Республики Казахстан». Лекарственные средства, произведенные согласно Правилам GMP, должны соответствовать требованиям общей (европейской) части статей. Требования национальной части относятся к лекарственным средствам, не произведенным согласно Правилам GMP. Последние, кроме того, должны соответствовать и европейским требованиям. Следует заметить, что зачастую требования национальной части представляются более жесткими, чем европейской части. В случаях отсутствия национальной части требования статей Государственной фармакопеи распространяются на все лекарственные средства независимо от характера производства.

Было бы ошибочным думать, что двухтомный выпуск Государственной фармакопеи завершит процесс создания фармакопейных стандартов в республике. Создание Государственной фармакопеи представляет собой динамичный, непрерывный и бесконечный процесс. Будущее развитие фармакопеи связано с ревизией фармакопейных статей путем внесения изменений, как принципиального, так и непринципиального характера, включая редакционную правку, а также с разработкой новых монографий.

В процессе работы над Государственной фармакопеей большую профессиональную поддержку авторскому коллективу оказал Европейский департамент качества лекарственных средств и здравоохранения Совета Европы. В первую очередь, это была официальная поддержка, которая выразилась в принятии нашей страны в статус наблюдателя в Комиссию Европейской фармакопеи, а также в легитимации Государственной фармакопеи Республики Казахстан. Кроме того, мы получили большую методическую помощь в виде:

- технического руководства по разработке монографий;
- издания стандартных терминов;
- регулярно присылаемых выпусков журнала «ФармЕвропа»;
- Консультаций.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.91 из 24

Официальное разрешение EDQM на издание Государственной фармакопеи Республики Казахстан выражено всего в нескольких строках: «Издано с разрешения Европейского департамента качества лекарственных средств и здравоохранения, Совет Европы, Страсбург, Франция (патентообладатель). Тексты, приведенные в общей части, подготовлены на основе текущего издания Европейской Фармакопеи, имеющего силу, и могут быть исправлены без дальнейшего уведомления». Приведенный текст опубликован на титульном листе Государственной фармакопеи Республики Казахстан.

Проект первого тома Государственной фармакопеи Республики Казахстан был представлен для легитимации в марте 2007 года в период прохождения очередной 127-ой сессии Комиссии Европейской фармакопеи.

После утверждения Государственная фармакопея Республики Казахстан вступает в свой законодательный статус:

- она устанавливает уровень требований к качеству и безопасности лекарственных средств, гарантируемый государством своим гражданам;
- требования ее являются обязательными для всех предприятий и организаций республики, занимающихся производством, изготовлением, реализацией, хранением, контролем и применением лекарственных средств.

С выходом в свет I тома Государственной фармакопеи Республики Казахстан теряют свою силу общие статьи ГФ СССР, что вполне логично в силу гармонизированности с ней.

Иллюстративный материал:

- презентация Microsoft Power Point.

Литература

на русском языке:

основная:

1. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2008.-Том1.-592с.
2. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2009.-Том 2.-804с.
3. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».- 2014.- Том 3. - 864 с.
4. Ордабаева С.К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений: Уч.пос.-Шымкент.-2012.-270с.
5. Машковский М.Д. Лекарства XX века.- М.: Новая волна, 1998.-319с.
6. Рубцов М.В., Байчиков А.К. Синтетические химико-фармацевтические препараты. М.: Медицина, 1971.-281с.
7. Майофис Л.С. Химия и технология химико-фармацевтические препараты. Л.: Медицина, 1964. - 668с.
8. Дайсон Г., Мей П. Химия синтетических лекарственных веществ. - М.Мир, 1964.- 660с.
9. Яхонтов Л.Н., Глушков Р.Г. Синтетические лекарственные средства. - М.: Медицина, 1983.- 272с.
10. Пассет Б.В., Воробьева В.Я. Технология химико-фармацевтических препаратов и антибиотиков. М.: Медицина, 1977.-189с.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044 -55/15-()
Лекционный комплекс по дисциплине «Химия и технология синтетических лекарственных веществ»		стр.92 из 24

11. Пассет Б.В. Основные процессы химического синтеза биологически активных веществ. М.: изд.дом «ГЗОТАР-МЕД», 2002.-367
12. Граник В.Г. Лекарства. Фармакологический, биохимический и химический аспекты. Монография. М.: «Вузовская книга», 3-е изд.-2015.- 408с.
13. Фармацевтическая химия: учебник/ под редакцией Г.В.Раменской.- М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015.- 467с.
14. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: практикум/ под редакцией Г.В.Раменской.- М.: Лаборатория знаний, 2016.-352с.

на казахском языке:

1. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы».- 2008.-Том 1.-592б.
2. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. - Алматы: «Жібек жолы».- 2009.-Том 2.-792б.
3. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. - Алматы: «Жібек жолы».- 2014.-Том 3.- 864б.
4. Дәріс кешені "Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы" пәні бойынша: дәріс кешені = Лекционный комплекс по дисциплине "Химия и технология синтетических лекарственных веществ":лекционный комплекс/Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы. - Шымкент: ОҚМФА, 2015. - 223 бет с

электронные ресурсы:

1. Дайсон, Г. Химия синтетических лекарственных веществ [Электронный ресурс] : пер. с англ. / Г. Дайсон, П. Мей. - Электрон. текстовые дан. (14,3 Мб). - М. : Мир, 1964. - 1 эл.

дополнительная:

2. Новикова Е.В., Иозеп А.А. Интенсификация процессов химического синтеза биологически активных веществ: методические указания для студентов IV курса ФПТЛ. - Санкт-Петербург: Изд.СПХФА. 2008.- 84с.
3. Флисюк Е.В., Смехова И.Е., Русак А.В. и др. Консерванты в технологии лекарственных препаратов: учебно-методическое пособие.- СПб.: Изд-во СПХФА - 2013. - 64 с.

Контрольные вопросы

1. Какие нормативно-правовые акты в области стандартизации лекарственных средств вы знаете?
2. Что такое стандартизация лекарственных средств?
3. Что такое стандарт качества лекарственных средств?
4. Правила составления нормативно-технических документов по контролю за качеством и безопасностью лекарственных средств
5. Что такое Государственная фармакопея РК?
6. Как проводится обеспечение качества лекарственных средств?