

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	9
Глава 1. Фармацевтический анализ — основа эффективности и безопасности лекарств.	12
1.1. Предмет фармацевтической химии	12
1.1.1. Терминология и единицы измерения	15
1.1.2. Классификация лекарственных средств и источники получения фармацевтических субстанций.	18
1.2. Разработка лекарственных средств и стратегия развития фармацевтической промышленности в Российской Федерации ...	20
1.3. Основные направления создания новых лекарственных средств	23
1.4. Фармакопейные стандарты контроля качества лекарственных средств	34
1.4.1. Фармакопея как основа обеспечения качества лекарственных средств	34
1.4.2. Структура фармакопейных статей.	37
1.5. Концепция качества лекарственного средства	46
1.5.1. Стандарты надлежащих практик	47
1.5.2. Роль международных стандартов в государственной системе управления качеством лекарственных средств.	49
1.5.3. Проблема фальсификации и контрафакции лекарственных средств	52
1.5.4. Роль фармацевтического анализа в контроле качества лекарственных средств	55
Глава 2. Физико-химические основы фармацевтического анализа ...	61
2.1. Прогнозирование свойств лекарственных средств на основе количественных корреляций «структура—активность»/«структура—свойство»	61
2.1.1. Метод количественной корреляции «структура—активность» и разработка новых лекарственных средств	63
2.1.2. Топологические индексы	66
2.1.3. Применение метода количественной корреляции «структура—активность» при исследовании активности фармацевтических субстанций	70
2.2. Равновесные процессы в контроле качества лекарственных средств	74

2.2.1. Лекарственные средства как кислоты и основания	74
2.2.2. Кислотно-основное титрование в неводных растворителях	84
2.2.3. Реакции идентификации лекарственных веществ с позиции электронной теории кислот и оснований Льюиса. . .	87
2.2.4. Буферные системы в фармацевтическом анализе	89
2.2.5. Ионная сила и рН растворов фармацевтических субстанций.	91
2.2.6. Экстракция в фармацевтическом анализе	93
2.3. Кинетические закономерности в контроле качества лекарственных средств	95
2.3.1. Стабильность лекарственных субстанций	96
2.3.2. Влияние температуры на скорость деградации лекарственных средств	96
2.3.3. Химические механизмы деградации лекарств.	97
2.3.4. Реакции деградации нулевого и первого порядка.	103
Глава 3. Введение в фармацевтическую химию органических соединений	105
Глава 4. Фармацевтический анализ лекарственных средств класса галогенопроизводных ациклических алканов	110
Глава 5. Фармацевтический анализ лекарственных средств класса спиртов	116
Глава 6. Фармацевтический анализ лекарственных средств класса альдегидов	124
Глава 7. Фармацевтический анализ лекарственных средств класса углеводов.	133
Глава 8. Фармацевтический анализ лекарственных средств класса карбоновых кислот алифатического ряда	140
Глава 9. Фармацевтический анализ лекарственных средств класса аминокислот	151
Глава 10. Фармацевтический анализ лекарственных средств класса β -лактамных антибиотиков — пенициллинов и цефалоспоринов . . .	163
10.1. Лекарственные средства группы β -лактамов пенициллинового ряда	164
10.2. Лекарственные средства — ингибиторы β -лактамаз.	171

10.3. Лекарственные средства группы полусинтетических цефалоспоринов	173
Глава 11. Фармацевтический анализ антибиотиков — аминогликозидов и макролидов	177
11.1. Аминогликозиды	177
11.2. Макролиды	184
Глава 12. Фармацевтический анализ лекарственных средств класса фенолов и хинонов	190
12.1. Лекарственные средства класса фенолов и их производных	190
12.2. Лекарственные средства — производные нафтохинона (витамины группы К)	198
Глава 13. Фармацевтический анализ лекарственных средств класса аминифенолов	203
Глава 14. Фармацевтический анализ лекарственных средств класса терпенов и статинов	211
14.1. Фармацевтический анализ лекарственных средств класса терпенов	211
14.2. Фармацевтический анализ лекарственных средств класса статинов	221
Глава 15. Фармацевтический анализ лекарственных средств класса ароматических карбоновых кислот	224
Глава 16. Фармацевтический анализ лекарственных средств класса ароматических аминокислот	236
Глава 17. Фармацевтический анализ лекарственных средств класса пергидроциклопентафенантрена	245
17.1. Фармацевтический анализ лекарственных средств группы сердечных гликозидов (кардиостероидов)	247
17.2. Фармацевтический анализ лекарственных средств группы витаминов D	251
17.3. Фармацевтический анализ лекарственных средств группы кортикостероидов	255
17.4. Фармацевтический анализ лекарственных средств группы половых гормонов	261
17.4.1. Лекарственные средства группы андрогенов и их полусинтетических и синтетических аналогов — анаболических стероидов	263

17.4.2. Лекарственные средства группы эстрогенов и их полусинтетических аналогов	266
17.4.3. Лекарственные средства группы гестагенов и их полусинтетических аналогов	271
Глава 18. Фармацевтический анализ лекарственных средств класса арилалкиламинов	274
18.1. Лекарственные средства группы негидроксилированных и гидроксиарилалкиламинов (катехоламинов).	275
18.2. Лекарственные средства групп гидроксиарилалифатических и йодсодержащих арилалифатических аминокислот.	280
18.3. Лекарственные средства групп нитроарилалкиламинов и аминодибромарилалкиламинов.	285
18.4. Лекарственные средства группы гидроксипропаноламинов	292
Глава 19. Фармацевтический анализ лекарственных средств класса бензолсульфонамидов	299
19.1. Бензолсульфонамиды антибактериального действия — сульфаниламиды	300
19.2. Бензолсульфонамиды гипогликемического действия	304
19.3. Бензолсульфонамиды диуретического действия.	309
19.4. Бензолсульфонамиды антисептического действия.	313
Глава 20. Фармацевтический анализ лекарственных средств — производных фурана и тиофена	316
Глава 21. Фармацевтический анализ лекарственных средств класса бензопирана	324
21.1. Лекарственные средства — производные хромана	325
21.2. Лекарственные средства — производные кумарина и хромона.	330
21.3. Лекарственные средства — производные флавона	336
Глава 22. Фармацевтический анализ лекарственных средств класса пиррола	341
22.1. Лекарственные средства — производные пиррола	341
22.2. Лекарственные средства — производные пирролидина.	347
22.3. Лекарственные средства — производные пирролизидина	351
Глава 23. Фармацевтический анализ лекарственных средств класса пиазола	355

Глава 24. Фармацевтический анализ лекарственных средств	
класса индола	361
24.1. Лекарственные средства — производные индолалкиламина.	363
24.2. Лекарственные средства — производные дибензопиррола	366
24.3. Лекарственные средства производные эрголина.	371
Глава 25. Фармацевтический анализ лекарственных средств	
класса имидазола и триазола	375
25.1. Лекарственные средства — производные имидазола	376
25.2. Лекарственные средства — производные имидазолина.	381
25.3. Лекарственные средства — производные 1,2,4-триазола.	385
Глава 26. Фармацевтический анализ лекарственных средств	
класса пиридина	390
26.1. Лекарственные средства — производные алкилгидроксипиридина	390
26.2. Лекарственные средства — дигидропроизводные пиридина	396
26.3. Лекарственные средства никотиновой кислоты и ее производных	401
26.4. Лекарственные средства — производные изоникотиновой кислоты	405
Глава 27. Фармацевтический анализ лекарственных средств	
класса пиперидина и пиперазина	409
27.1. Лекарственные средства — производные пиперидина.	409
27.2. Лекарственные средства — производные пиперазина	416
Глава 28. Фармацевтический анализ лекарственных средств	
класса тропана	421
Глава 29. Фармацевтический анализ лекарственных средств	
класса хинолина.	430
29.1. Лекарственные средства — алкалоиды хинного дерева	430
29.2. Лекарственные средства — производные 4-аминохинолина.	436
29.3. Лекарственные средства — производные 4-хинолона	440
29.4. Лекарственные средства — производные 8-гидроксихинолина	445

Глава 30. Фармацевтический анализ лекарственных средств	
класса изохинолина и хиназолина	450
30.1. Лекарственные средства группы бензилизохинолина	450
30.2. Лекарственные средства группы фенантренизохинолина.	454
30.3. Лекарственные средства — синтетические производные морфинана.	460
30.4. Лекарственные средства группы хиназолина.	464
Глава 31. Фармацевтический анализ лекарственных средств	
класса пиримидина	468
31.1. Лекарственные средства 2,4,6-пиримидинтриона и 4,6-пиримидиндиона	469
31.2. Лекарственные средства группы 2,4-пиримидиндиона (урацила)	475
31.3. Лекарственные средства группы нуклеозидов	480
31.4. Лекарственные средства группы пиримидинтиазола	483
Глава 32. Фармацевтический анализ лекарственных средств	
класса изоаллоксазина	489
Глава 33. Фармацевтический анализ лекарственных средств	
класса птеридина	495
Глава 34. Фармацевтический анализ лекарственных средств	
класса пурина	503
34.1. Лекарственные средства — производные 7 <i>H</i> -пурина	504
34.2. Лекарственные средства — производные ксантина	504
34.3. Лекарственные средства — антиметаболиты гипоксантина	509
34.4. Лекарственные средства — производные 9 <i>H</i> -пурина	513
Глава 35. Фармацевтический анализ лекарственных средств	
класса фенотиазина.	519
Глава 36. Фармацевтический анализ лекарственных средств	
класса азепина и диазепина	526
Ссылки на фармакопеи	535
Предметный указатель	536

*Фармация — это все, что связано с лекарствами.
Лекарства — это химические соединения природного
или синтетического происхождения.
Фармацевтическая химия, изучающая свойства этих
соединений, — важнейшая часть фармации, ее сердце.*
J. Barber

Освоение дисциплины «Общая фармацевтическая химия» позволит овладеть теоретическими и практическими навыками фармацевтического анализа, прогнозирования механизмов биотрансформации лекарств и выбора факторов, влияющих на их стабильность. Основой этих задач являются физико-химические характеристики активных фармацевтических ингредиентов и современные подходы к моделированию биологически активных соединений с заданными терапевтическими свойствами, например ККСА/QSAR-метод. Содержание учебника гармонизировано с последними изданиями Государственной фармакопеи (ГФ) РФ и фармакопеями Европы, США и Евразийского экономического союза.

Настоящее издание подготовлено в соответствии с действующим федеральным государственным стандартом высшего образования по специальности «Фармация».

Учебник предназначен студентам вузов, обучающимся по специальности «Фармация», а также может быть использован бакалаврами и магистрами химических, биологических и экологических направлений.

Авторы выражают искреннюю благодарность рецензентам: профессору А.И. Сливкину и профессору В.К. Шорманову.

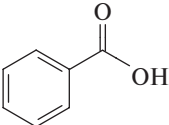
Глава 15

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ КЛАССА АРОМАТИЧЕСКИХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

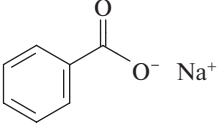
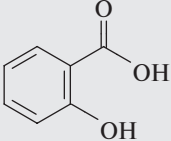
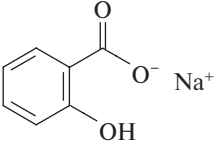
ЛС класса ароматических карбоновых кислот, рассматриваемые в настоящей главе, преимущественно обладают антисептическим, анальгетическим и противовоспалительным действием. В зависимости от природы заместителей их различные производные могут представлять разнообразные фармакологические группы, что соответствует теории КККА (QSAR).

Ароматические карбоновые кислоты — соединения, в которых функциональной группой служит карбоксильная —COOH, связанная с бензольным кольцом. Среди ЛС этого класса также рассмотрены гидроксипроизводные (фенолокислоты) и сложные эфиры ароматических кислот (табл. 15.1).

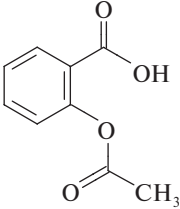
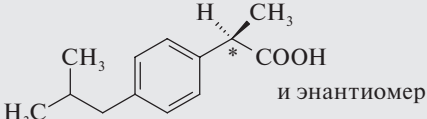
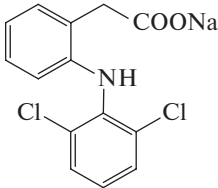
Таблица 15.1. Лекарственные средства класса ароматических карбоновых кислот

Фармацевтическая субстанция	Описание, применение
Бензойная кислота/ <i>Acidum benzoicum</i>  Бензолкарбоновая кислота $C_6H_5O_2$ Mr 122,1	Белый или почти белый кристаллический порошок либо бесцветные кристаллы. Мало растворим в воде, растворим в кипящей воде, легко растворим в этаноле (96%) и жирных маслах. Антибактериальный консервант. Противогрибковое ЛС

Продолжение табл. 15.1

Фармацевтическая субстанция	Описание, применение
<p>Натрия бензоат/<i>Natrii benzoas</i></p>  <p>$C_7H_5NaO_2$ Mr 144,1</p>	<p>Белый кристаллический или гранулированный порошок либо хлопья, слегка гигроскопичен. Легко растворим в воде, умеренно растворим в этаноле (90%). Противогрибковый консервант, применяемый в фармацевтической и пищевой промышленности (E211). Оказывает секретолитическое действие, стимулятор моторной функции дыхательных путей</p>
<p>Салициловая кислота/<i>Acidum salicylicum</i></p>  <p>2-гидроксibenзойная кислота $C_7H_6O_3$ Mr 138,1</p>	<p>Белый или почти белый кристаллический порошок либо белые или бесцветные игольчатые кристаллы. Мало растворим в воде, легко растворим в этаноле (96%), умеренно растворим в метиленхлориде. Кератолитическое средство</p>
<p>Натрия салицилат/<i>Natrii salicylas</i></p>  <p>Натриевая соль 2-гидроксibenзойной кислоты $C_7H_5NaO_3$ Mr 160,1</p>	<p>Белый или почти белый кристаллический порошок либо мелкие бесцветные кристаллы или блестящие хлопья. Легко растворим в воде, умеренно растворим в этаноле (96%). Анальгетическое и противовоспалительное средство</p>

Окончание табл. 15.1

Фармацевтическая субстанция	Описание, применение
<p>Ацетилсалициловая кислота/<i>Acidum acetylsalicylicum</i> (Аспирин)</p>  <p>2-(Ацетилокси)бензойная кислота C₉H₈O₄ Mr 180,2</p>	<p>Белый или почти белый кристаллический порошок либо бесцветные кристаллы. Мало растворим в воде, легко растворим в этаноле (96%). T_{пл} около 143 °С (метод мгновенного плавления). Неселективный ингибитор циклооксигеназы. Жаропонижающее, анальгезирующее и противовоспалительное средство. Аспирин ингибирует агрегацию тромбоцитов и используется в профилактике артериальных и венозных тромбозов</p>
<p>Ибупрофен/<i>Ibuprofenum</i></p>  <p>и энантиомер</p> <p>(2<i>RS</i>)-2[4-(2-Метилпропил)фенил]пропановая кислота C₁₃H₁₈O₂ Mr 206,3</p>	<p>Белый или почти белый кристаллический порошок либо бесцветные кристаллы. Практически нерастворим в воде, легко растворим в ацетоне, метаноле и метилхлориде. Растворяется в разбавленных растворах щелочей и карбонатов. Ингибитор циклооксигеназы. Анальгезирующее и противовоспалительное средство</p>
<p>Диклофенак натрия*/<i>Diclofenacum natricum</i></p>  <p>Натрия [2-[(2,6-дихлорфенил)-амино]фенил]ацетат C₁₄H₁₀Cl₂NNaO₂ Mr 318,1</p>	<p>Белый или слегка желтоватый, немного гигроскопичный кристаллический порошок. Умеренно растворим в воде, легко растворим в метаноле, растворим в этаноле (96%), мало растворим в ацетоне. T_{пл} около 280 °С, с разложением. Ингибитор циклооксигеназы. Анальгезирующее и противовоспалительное средство</p>

* ЛС на основе [2-[(2,6-дихлорфенил)амино]фенил]уксусной кислоты известны в виде натриевой или калиевой соли, а также соли с органическим основанием — диэтиламино.

Особенности строения и свойств ароматических кислот и их производных представлены в табл. 15.1.

Бензойная, салициловая кислоты и их соли принадлежат к фармакологической группе антибактериальных средств. Механизм действия ароматических кислот связан с денатурацией белка микробной клетки.

Фармакологическое действие ацетилсалициловой кислоты, ибупрофена и диклофенака связано с неселективным ингибированием циклооксигеназы, уменьшением синтеза простагландинов и тромбоксана.

Ниже рассмотрены особенности контроля качества производных ароматических карбоновых кислот на примере субстанций, приведенных в табл 15.1.

Бензойная кислота

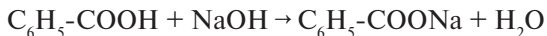
Определение подлинности проводят по температуре плавления кристаллов фармацевтической субстанции — $T_{пл}$ от 121 до 124 °С.

Спиртовой раствор кислоты бензойной (5%) дает характерную реакцию на бензоаты. Для проведения испытания на подлинность кислоту бензойную предварительно нейтрализуют 0,1 моль/л раствором NaOH и добавляют реактив — раствор FeCl₃. Образуется малорастворимая комплексная соль железа:



Оценка чистоты. 5% спиртовой раствор кислоты бензойной должен быть прозрачным и бесцветным. Допустимые примеси в фармацевтической субстанции: галогенированные соединения и галогениды (не более 300 мкг/г), тяжелые металлы (не более 10 мкг/г), сульфатная зола (не более 0,1%). Не допускается присутствие восстанавливающих веществ.

Количественное определение бензойной кислоты в фармацевтической субстанции проводят методом кислотно-основного титрования в спиртовой среде. Титрант — 0,1 моль/л раствор NaOH, индикатор — феноловый красный, переход окраски от желтой к фиолетово-красной.



1 мл 0,1 моль/л NaOH соответствует 12,21 мг C₇H₆O₂. Содержание действующего вещества — от 99,0 до 100,5%.

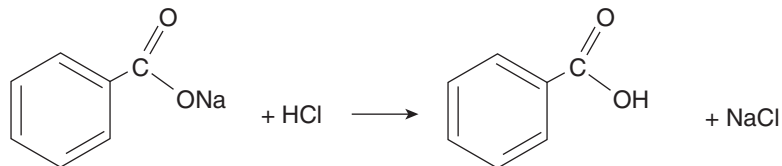
Натрия бензоат

Определение подлинности натрия бензоата проводят химическими методами, идентифицируя присутствие бензоат-аниона и катиона натрия.

Оценка чистоты. 10% водный раствор субстанции должен быть прозрачным и бесцветным. Индикаторным методом (фенолфталеин) оценивают кислотность и щелочность субстанции. Допустимые примеси —

галогенированные соединения (не более 300 мкг/г), тяжелые металлы (не более 10 мкг/г). Потеря в массе при высушивании — не более 2%, температура 105 °С.

Количественное определение натрия бензоата проводят методом кислотно-основного титрования в водно-эфирной среде (для извлечения кислоты бензойной). Титрант — 0,5 моль/л раствор HCl, индикатор — бромтимоловый синий, который меняет окраску водного слоя до светло-зеленой.



1 мл 0,5 моль/л HCl соответствует 72,05 мг $\text{C}_7\text{H}_5\text{NaO}_2$.

Кроме того, может быть использовано неводное титрование в среде безводной уксусной кислоты при нагревании до 50 °С. После охлаждения титруют HClO_4 , индикатор — нафтолбензеин, до появления зеленой окраски. 1 мл 0,1 моль/л HClO_4 эквивалентен 14,41 мг натрия бензоата. Содержание действующего вещества должно быть в пределах от 99,0 до 100,5%.

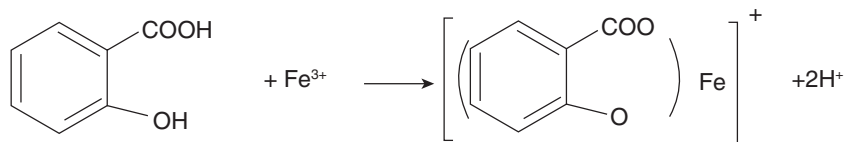
Салициловая кислота

Определение подлинности субстанции салициловой кислоты проводят по температуре плавления ее кристаллов — $T_{\text{пл.}} = 158\text{--}161$ °С.

ИК-спектр субстанции в области от 4000 до 400 см^{-1} по положению и интенсивности полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца салициловой кислоты.

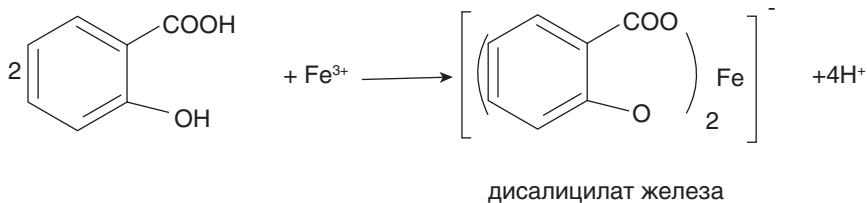
Раствор салициловой кислоты (30 мг в 5 мл 0,05 моль/л NaOH и 20 мл H_2O) дает качественную реакцию на салицилат-ионы с железа(III) хлоридом (см. учебник — 6 глава). Результат реакции зависит от pH раствора.

При pH 2,0–3,0 образуется окрашенный в фиолетовый цвет моносалицилатный комплекс.

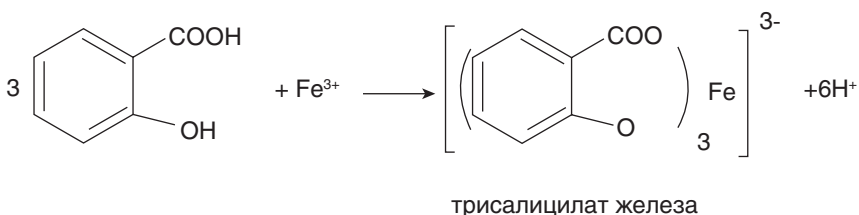


моносалицилат железа

При pH 3,0–8,0 образуется дисалицилат красного цвета:



При pH 8,0–10,0 трисалицилат желтого цвета:



В присутствии минеральных кислот указанные комплексные ионы разрушаются, окраска исчезает и выпадает белый осадок салициловой кислоты.

Оценка чистоты. 5% раствор салициловой кислоты, полученный растворением субстанции в кипящей воде, после охлаждения и фильтрования должен быть прозрачным и бесцветным. Примеси родственных веществ анализируют методом жидкостной хроматографии с УФ-детекцией при 270 нм. Допустимые примеси: хлориды (не более 100 мкг/г), сульфаты (не более 200 мкг/г), тяжелые металлы (не более 20 мкг/г), сульфатная зола (не более 0,1%). Потеря в массе при высушивании не должна превышать 0,5%.

Количественное определение салициловой кислоты в субстанции проводят методом алкалометрии. Титрант 0,1 моль/л NaOH, индикатор — феноловый красный (изменение окраски при pH 6,8–8,4). Окраска индикатора изменяется в момент нейтрализации карбоксильной группы. При неправильном подборе кислотно-основного индикатора, например при использовании фенолфталеина (изменение окраски при pH 8,2–10,0), окраска индикатора будет отражать нейтрализацию как карбоксильной, так и фенольной группы. При этом объем затраченной на титрование щелочи будет выше. 1 мл 0,1 моль/л раствора NaOH соответствует 13,81 мг $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_3$. Содержание действующего вещества должно составлять от 99,0 до 100,5%.

Натрия салицилат

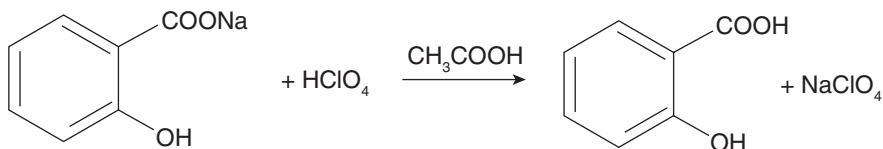
Определение подлинности. ИК-спектр субстанции в области от 4000 до 400 см⁻¹ по положению и интенсивности полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца натрия салицилата.

Раствор натрия салицилата (10%) дает качественные реакции на ионы натрия и на салицилат-анион.

Оценка чистоты. 10% водный раствор натрия салицилата должен быть прозрачным и не превышать интенсивность окраски раствора сравнения ВУ₆.

Индикаторным методом (феноловый красный) определяют кислотность раствора. Допустимые примеси: хлориды (не более 200 мкг/г), сульфаты (не более 600 мкг/г), тяжелые металлы (не более 20 мкг/г). Потеря в массе при высушивании не должна превышать 0,5%.

Количественное определение. Фармакопейным методом определения натрия салицилата является кислотно-основное титрование 0,1 моль/л раствором НСlO₄ в среде ледяной уксусной кислоты с потенциометрическим детектированием конца титрования:



1 мл 0,1 моль/л раствора НСlO₄ соответствует 16,010 мг С₇Н₅NaO₃. Содержание действующего вещества должно быть в пределах от 99,0 до 101% в пересчете на сухую субстанцию.

Ацетилсалициловая кислота

Ацетилсалициловая кислота (Аспирин) — ацелированное производное салициловой кислоты. Важная особенность ацетилсалициловой кислоты — способность оказывать антиагрегационное действие (ингибировать агрегацию тромбоцитов).

Определение подлинности. ИК-спектр субстанции по положению и интенсивности полос должен соответствовать спектру стандартного образца ацетилсалициловой кислоты (рис. 15.1).

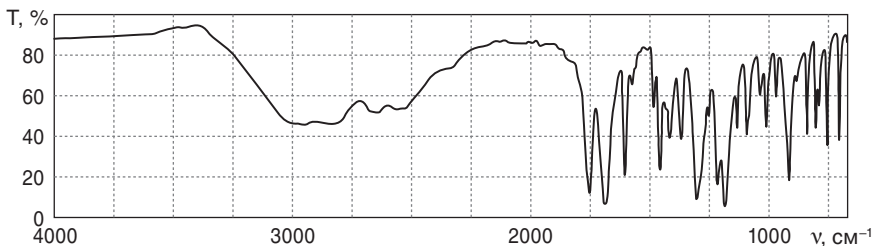
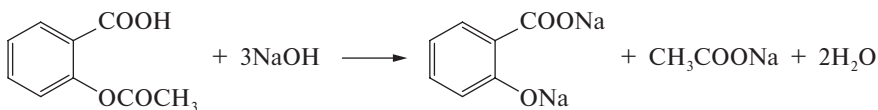


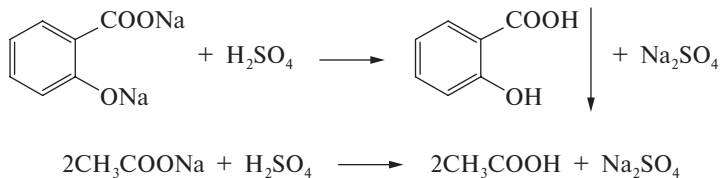
Рис. 15.1. Инфракрасный спектр ацетилсалициловой кислоты (в диске KBr)

В ИК-спектре ацетилсалициловой кислоты присутствуют полосы, соответствующие валентным колебаниям связей, см^{-1} : $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ эфира алифатической кислоты — при 1750–1735, $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ ароматической кислоты — 1700–1680, $\nu_{\text{O}-\text{H}}$ — 3330–2500, $\nu_{\text{C}-\text{O}}$ — 1320–1280; деформационным колебаниям: $\delta_{\text{O}-\text{H}}$ — 1440–1400 см^{-1} .

Идентификацию ацетилсалициловой кислоты проводят по продуктам щелочного гидролиза. При кипячении в течение 3 мин 0,2 г субстанции с 4 мл раствора NaOH происходит гидролитическое разложение ацетилсалициловой кислоты:



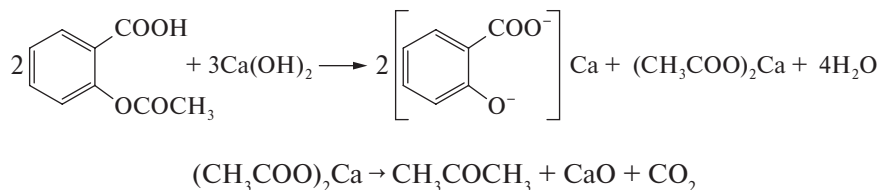
Смесь охлаждают, нейтрализуют 5 мл разведенной H_2SO_4 — образуется белый кристаллический осадок салициловой кислоты:



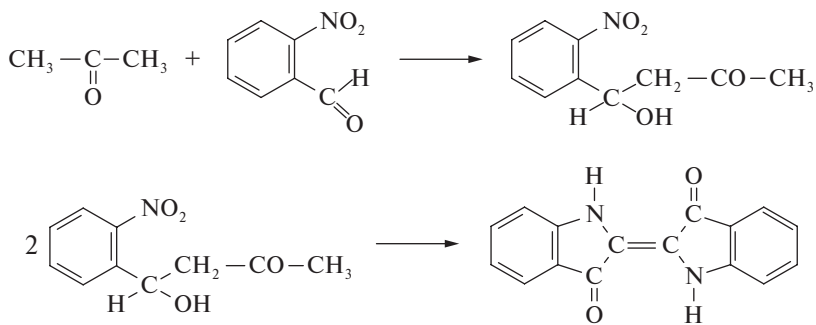
Осадок промывают, высушивают при 100–105 °С и определяют температуру плавления, которая должна соответствовать температуре салициловой кислоты +156 ÷ +161 °С.

Растворяют при нагревании 20 мг осадка, полученного при гидролизе субстанции, в 10 мл воды и проводят реакцию (а) на салицилаты.

Один из фармакопейных методов определения подлинности ацетилсалициловой кислоты заключается в получении красителя индиго. Для этого нагревают (~160 °С) смесь из 0,1 г исследуемой субстанции с 0,5 г $\text{Ca}(\text{OH})_2$:



Пары образующегося ацетона взаимодействуют с раствором нитробензальдегида, которым пропитана фильтровальная бумага:



краситель индиго синего цвета

Появляется зеленовато-голубая или зеленовато-желтая окраска. Если фильтровальную бумагу смочить разбавленной HCl , окраска переходит в голубую.

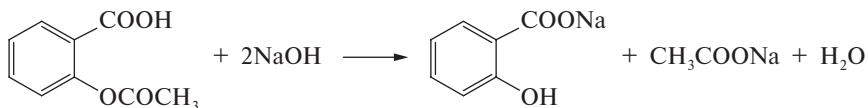
Определение примесей. Раствор субстанции (10%) в этаноле должен быть прозрачным и бесцветным по сравнению с эталонами.

Родственные примеси определяют методом жидкостной хроматографии. Содержание любой примеси должно быть не более 0,15%, а их суммарное содержание не должно превышать 0,25%.

Эталонным методом определяют содержание тяжелых металлов (не более 0,020 мкг/г). Потеря в массе при высушивании не должна превы-

шать 0,5%. Сульфатная зола не должна превышать 0,1% (для навески субстанции 1,000 г).

Количественное определение ацетилсалициловой кислоты проводят методом нейтрализации. Около 1,000 г субстанции (точная навеска) растворяют в 10 мл 96% этанола, добавляют 50 мл 0,5 моль/л раствора NaOH и оставляют смесь на 1 ч для завершения реакции:



Избыток натрия гидроксида оттитровывают 0,5 моль/л раствором HCl с фенолфталеином до обесцвечивания раствора.

1 мл 0,5 моль/л раствора натрия гидроксида соответствует 45,04 мг $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_4$. Содержание ацетилсалициловой кислоты должно быть не менее 99,5 и не более 101% в пересчете на сухую субстанцию.

Диклофенак натрия

Определение подлинности. ИК-спектр субстанции в области от 4000 до 400 см^{-1} по положению и интенсивности полос должен соответствовать спектру стандартного образца диклофенака натрия (рис. 15.2).

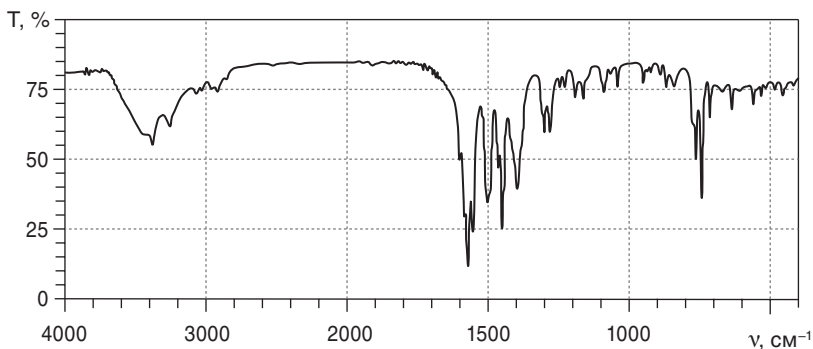
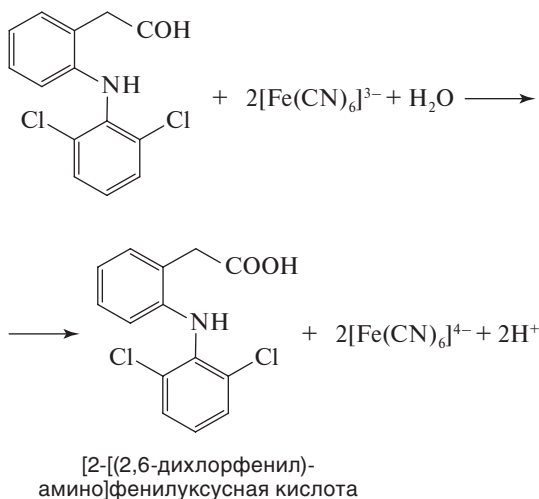


Рис. 15.2. Инфракрасный спектр стандартного образца натрия диклофенака (диск с KBr)

В ИК-спектре натрия диклофенака имеются полосы, соответствующие валентным колебаниям связей, см^{-1} : $\nu_{\text{N-H}}$ — 3500–3300, $\nu_{\text{C=O}}$ — 1600, $\nu_{\text{Cар-Cар}}$ — 1500; $\nu_{\text{C-N}}$ — 1250–1020.

Подлинность натрия диклофенака определяют методом ТСХ. Подвижная фаза — смесь 10 объемов концентрированного аммиака, 10 объемов метанола и 80 объемов этилацетата. Полученные пятна визуализируют в УФ-свете при длине волны 254 нм. Пятно на хроматограмме испытуемого образца должно быть идентично по положению и размеру пятну от раствора стандартного образца.

Необычный подход к определению подлинности диклофенака предлагает Ph. Eur. Методика основана на открытии родственной примеси диклофенака — 2-[(2,6-дихлорфенил)амино]бензальдегида, которая, согласно фармакопейной статье, всегда присутствует в субстанции. Для этого проводят реакцию образования берлинской лазури. К 1 мл 0,1% раствора натрия диклофенака в 96% этаноле добавляют 0,2 мл свежеприготовленной смеси из равных объемов растворов — 6 г/л $K_3[Fe(CN)_6]$ и 9 г/л $FeCl_3$ и через 5 мин добавляют 3 мл 10 г/л раствора HCl . Происходит окисление альдегидной группы до карбоксильной:



Образовавшийся ферроцианид-ион с ионом Fe^{3+} дает синий осадок $Fe_4[Fe(CN)_6]_3$.

Раствор субстанции (6%) в метаноле (50%) испытывают на содержание иона натрия.

Определение примесей. Раствор субстанции (5%) в метаноле должен быть прозрачным (эталонный метод). Цветность полученного раствора

определяют по его поглощению при длине волны 440 нм: A_{440} должна быть не более 0,05.

Родственные примеси определяют методом жидкостной хроматографии. Содержание любой посторонней примеси, проявившейся на хроматограмме, должно быть не более 0,2%, сумма всех посторонних примесей — не более 0,5%.

Эталонным методом определяют содержание тяжелых металлов (не более 10 мкг/г). Потеря в массе при высушивании не должна превышать 0,5%.

Количественное определение натрия диклофенака проводят методом кислотно-основного титрования в среде ледяной уксусной кислоты с потенциометрическим определением конечной точки титрования. Титрант — 0,1 моль/л раствор хлорной кислоты.

1 мл 0,1 моль/л раствора хлорной кислоты соответствует 31,81 мг $C_{14}H_{10}Cl_2NaO_2$. Содержание натрия диклофенака должно быть не менее 99% и не более 101% в пересчете на сухое вещество.