

# ОГЛАВЛЕНИЕ

|                                                                                                                                          |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Список сокращений .....                                                                                                                  | 9  |
| <b>Глава 1. Фармацевтический анализ — основа эффективности и безопасности лекарств.</b> ....                                             | 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 |
| <b>Глава 2. Физико-химические основы фармацевтического анализа</b> ...                                                                   | 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<br>растворителях . . . . .                                                                | 84         |
| 2.2.3. Реакции идентификации лекарственных веществ<br>с позиции электронной теории кислот и оснований Льюиса . . .                       | 87         |
| 2.2.4. Буферные системы в фармацевтическом анализе . . . . .                                                                             | 89         |
| 2.2.5. Ионная сила и pH растворов фармацевтических<br>субстанций . . . . .                                                               | 91         |
| 2.2.6. Экстракция в фармацевтическом анализе . . . . .                                                                                   | 93         |
| 2.3. Кинетические закономерности в контроле качества<br>лекарственных средств . . . . .                                                  | 95         |
| 2.3.1. Стабильность лекарственных субстанций . . . . .                                                                                   | 96         |
| 2.3.2. Влияние температуры на скорость деградации<br>лекарственных средств . . . . .                                                     | 96         |
| 2.3.3. Химические механизмы деградации лекарств . . . . .                                                                                | 97         |
| 2.3.4. Реакции деградации нулевого и первого порядка . . . . .                                                                           | 103        |
| <b>Глава 3. Введение в фармацевтическую химию органических<br/>соединений . . . . .</b>                                                  | <b>105</b> |
| <b>Глава 4. Фармацевтический анализ лекарственных средств<br/>класса галогенопроизводных ациклических алканов . . . . .</b>              | <b>110</b> |
| <b>Глава 5. Фармацевтический анализ лекарственных средств<br/>класса спиртов . . . . .</b>                                               | <b>116</b> |
| <b>Глава 6. Фармацевтический анализ лекарственных средств<br/>класса альдегидов . . . . .</b>                                            | <b>124</b> |
| <b>Глава 7. Фармацевтический анализ лекарственных средств<br/>класса углеводов . . . . .</b>                                             | <b>133</b> |
| <b>Глава 8. Фармацевтический анализ лекарственных средств<br/>класса карбоновых кислот алифатического ряда . . . . .</b>                 | <b>140</b> |
| <b>Глава 9. Фармацевтический анализ лекарственных средств<br/>класса аминокислот . . . . .</b>                                           | <b>151</b> |
| <b>Глава 10. Фармацевтический анализ лекарственных средств класса<br/>β-лактамных антибиотиков — пенициллинов и цефалоспоринов . . .</b> | <b>163</b> |
| 10.1. Лекарственные средства группы β-лактамов<br>пенициллинового ряда . . . . .                                                         | 164        |
| 10.2. Лекарственные средства — ингибиторы β-лактамаз . . . . .                                                                           | 171        |

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

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

|                                                                                |     |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Глава 24. Фармацевтический анализ лекарственных средств</b>                 |     |
| класса индола . . . . .                                                        | 361 |
| 24.1. Лекарственные средства — производные<br>индолалкиламина. . . . .         | 363 |
| 24.2. Лекарственные средства — производные<br>дибензопиррола . . . . .         | 366 |
| 24.3. Лекарственные средства производные эрголина. . . . .                     | 371 |
| <b>Глава 25. Фармацевтический анализ лекарственных средств</b>                 |     |
| 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 |
| <b>Глава 26. Фармацевтический анализ лекарственных средств</b>                 |     |
| класса пиридина . . . . .                                                      | 390 |
| 26.1. Лекарственные средства — производные<br>алкилгидроксипиридина . . . . .  | 390 |
| 26.2. Лекарственные средства — дигидропроизводные<br>пиридина . . . . .        | 396 |
| 26.3. Лекарственные средства никотиновой кислоты<br>и ее производных . . . . . | 401 |
| 26.4. Лекарственные средства — производные изоникотиновой<br>кислоты . . . . . | 405 |
| <b>Глава 27. Фармацевтический анализ лекарственных средств</b>                 |     |
| класса пиперидина и пиперазина . . . . .                                       | 409 |
| 27.1. Лекарственные средства — производные пиперидина. . . . .                 | 409 |
| 27.2. Лекарственные средства — производные пиперазина . . . . .                | 416 |
| <b>Глава 28. Фармацевтический анализ лекарственных средств</b>                 |     |
| класса тропана . . . . .                                                       | 421 |
| <b>Глава 29. Фармацевтический анализ лекарственных средств</b>                 |     |
| класса хинолина. . . . .                                                       | 430 |
| 29.1. Лекарственные средства — алкалоиды<br>хинного дерева . . . . .           | 430 |
| 29.2. Лекарственные средства — производные<br>4-аминохинолина. . . . .         | 436 |
| 29.3. Лекарственные средства — производные 4-хинолона . . . . .                | 440 |
| 29.4. Лекарственные средства — производные<br>8-гидроксихинолина . . . . .     | 445 |

|                                                                                   |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Глава 30. Фармацевтический анализ лекарственных средств</b>                    |     |
| 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 |
| <b>Глава 31. Фармацевтический анализ лекарственных средств</b>                    |     |
| 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 |
| <b>Глава 32. Фармацевтический анализ лекарственных средств</b>                    |     |
| класса изоаллоксазина . . . . .                                                   | 489 |
| <b>Глава 33. Фармацевтический анализ лекарственных средств</b>                    |     |
| класса птеридина . . . . .                                                        | 495 |
| <b>Глава 34. Фармацевтический анализ лекарственных средств</b>                    |     |
| 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 |
| <b>Глава 35. Фармацевтический анализ лекарственных средств</b>                    |     |
| класса фенотиазина . . . . .                                                      | 519 |
| <b>Глава 36. Фармацевтический анализ лекарственных средств</b>                    |     |
| 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.

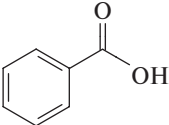
## Глава 15

# ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ КЛАССА АРОМАТИЧЕСКИХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

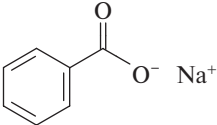
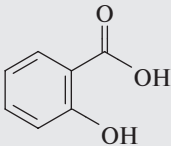
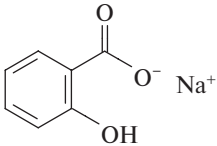
ЛС класса ароматических карбоновых кислот, рассматриваемые в настоящей главе, преимущественно обладают антисептическим, анальгетическим и противовоспалительным действием. В зависимости от природы заместителей их различные производные могут представлять разнообразные фармакологические группы, что соответствует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

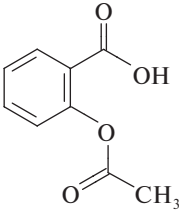
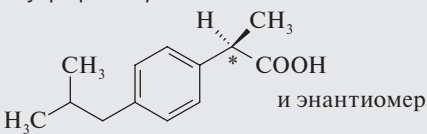
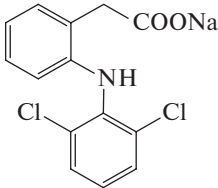
**Таблица 15.1.** Лекарственные средства класса ароматических карбоновых кислот

| Фармацевтическая субстанция                                                                                                                                                              | Описание, применение                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Бензойная кислота/ <i>Acidum benzoicum</i><br><br>Бензолкарбоновая кислота<br>$C_6H_5O_2$<br>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.<br>Антибактериальный консервант.<br>Противогрибковое ЛС |

Продолжение табл. 15.1

| Фармацевтическая субстанция                                                                                                                                                                                                    | Описание, применение                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Натрия бензоат/<i>Natrii benzoas</i></p>  <p><math>C_7H_5NaO_2</math><br/>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<br/><math>C_7H_6O_3</math><br/>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<br/><math>C_7H_5NaO_3</math><br/>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%). Анагетическое 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<br/> <math>C_9H_8O_4</math><br/> <math>Mr</math> 180,2</p>             | <p>Белый или почти белый кристаллический порошок либо бесцветные кристаллы. Мало растворим в воде, легко растворим в этаноле (96%). <math>T_{пл}</math> 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<br/> <math>C_{13}H_{18}O_2</math><br/> <math>Mr</math> 206,3</p> | <p>Белый или почти белый кристаллический порошок либо бесцветные кристаллы. Практически нерастворим в воде, легко растворим в ацетоне, метаноле и метиленхлориде. 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<br/> <math>C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2</math><br/> <math>Mr</math> 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. <math>T_{пл}</math> 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 — диэтиламином.

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 тромбосана.

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

### Бензойная кислота

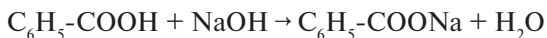
**Определение подлинности** проводят по температуре плавления кристаллов фармацевтической субстанции —  $T_{пл}$  от 121 до 124 °С.

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  $FeCl_3$ . 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  $C_7H_6O_2$ . Содержание действующего вещества — от 99,0 до 100,5%.

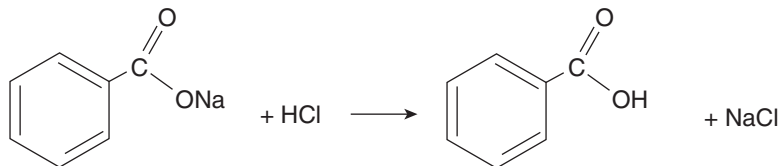
### Натрия бензоат

**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  $\text{HClO}_4$ , индикатор — нафтолбензеин, до появления зеленой окраски. 1 мл 0,1 моль/л  $\text{HClO}_4$  эквивалентен 14,41 мг натрия бензоата. Содержание действующего вещества должно быть в пределах от 99,0 до 100,5%.

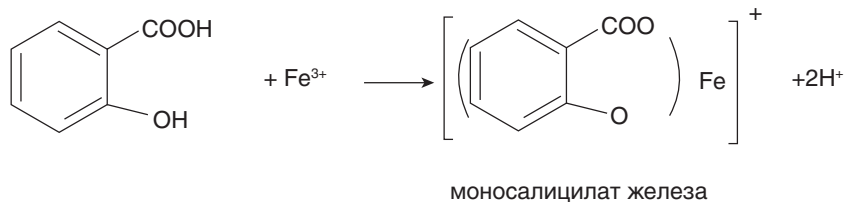
### Салициловая кислота

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

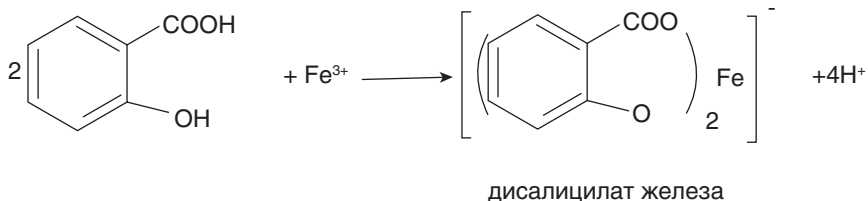
ИК-спектр субстанции в области от 4000 до 400  $\text{см}^{-1}$  по положению и интенсивности полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца салициловой кислоты.

Раствор салициловой кислоты (30 мг в 5 мл 0,05 моль/л NaOH и 20 мл  $\text{H}_2\text{O}$ ) дает качественную реакцию на салицилат-ионы с железа(III) хлоридом (см. учебник — 6 глава). Результат реакции зависит от pH раствора.

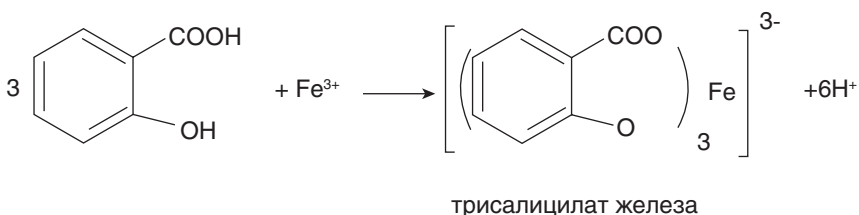
При pH 2,0–3,0 образуется окрашенный в фиолетовый цвет моносалицилатный комплекс.



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 алкалиметрии. 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

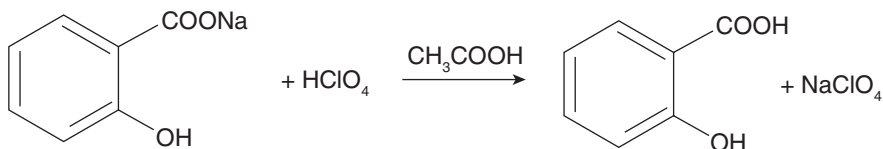
**Определение подлинности.** ИК-спектр субстанции в области от 4000 до 400 см<sup>-1</sup> по положению и интенсивности полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца натрия салицилата.

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 ВУ<sub>6</sub>.

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 НСlO<sub>4</sub> в среде ледяной уксусной кислоты с потенциометрическим детектированием конца титрования:



1 мл 0,1 моль/л раствора НСlO<sub>4</sub> соответствует 16,010 мг С<sub>7</sub>Н<sub>5</sub>NaO<sub>3</sub>. Содержание действующего вещества должно быть в пределах от 99,0 до 101% в пересчете на сухую субстанцию.

## Ацетилсалициловая кислота

Ацетилсалициловая кислота (Аспирин) — ацетилированное 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).

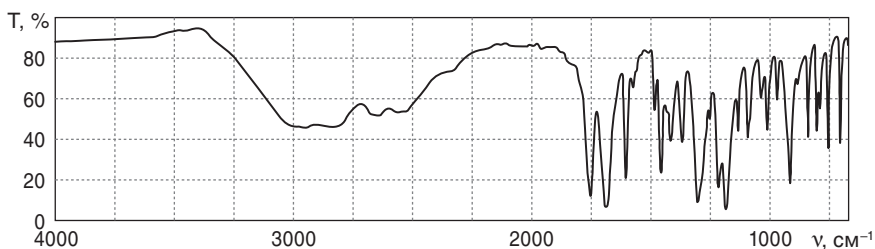
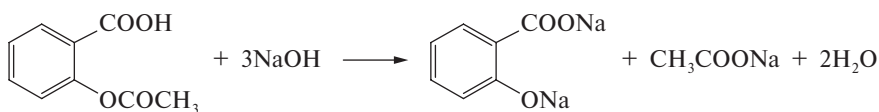


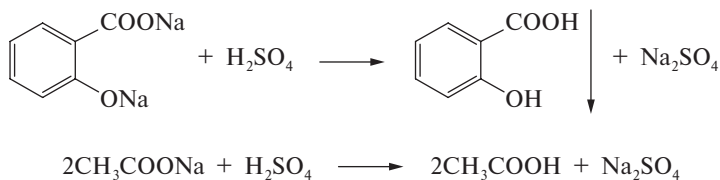
Рис. 15.1. Инфракрасный спектр ацетилсалициловой кислоты (в диске KBr)

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

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:



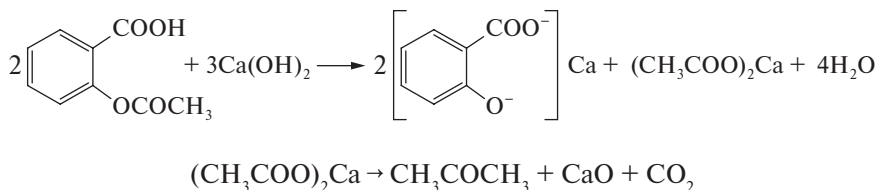
Смесь охлаждают, нейтрализуют 5 мл разведенной  $\text{H}_2\text{SO}_4$  — образуется белый кристаллический осадок салициловой кислоты:



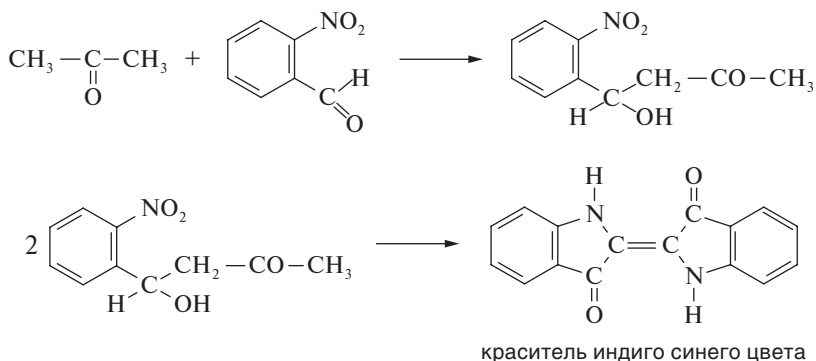
Осадок промывают, высушивают при 100–105 °С и определяют температуру плавления, которая должна соответствовать температуре салициловой кислоты +156 ÷ +161 °С.

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 ( $\sim 160^\circ\text{C}$ ) 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:



Появляется зеленовато-голубая или зеленовато-желтая окраска. Если фильтровальную бумагу смочить разбавленной  $\text{HCl}$ , окраска переходит в голубую.

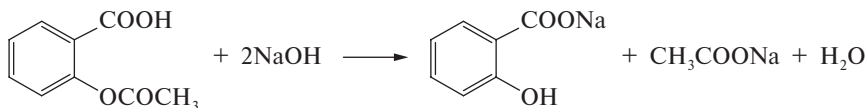
**Определение примесей.** Раствор субстанции (10%) в этаноле должен быть прозрачным и бесцветным по сравнению с эталонами.

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  $\text{см}^{-1}$  по положению и интенсивности полос должен соответствовать спектру стандартного образца диклофенака натрия (рис. 15.2).

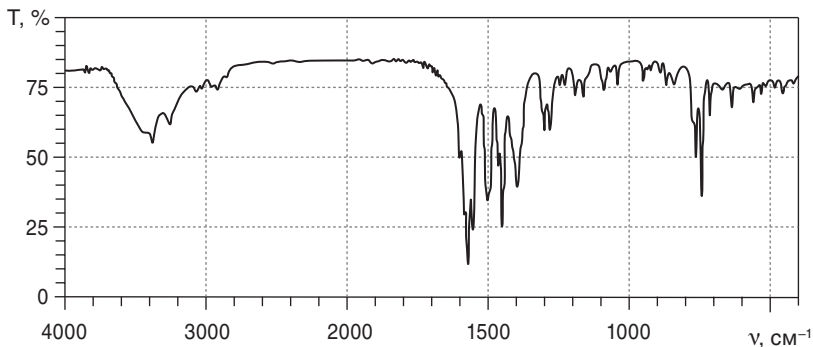
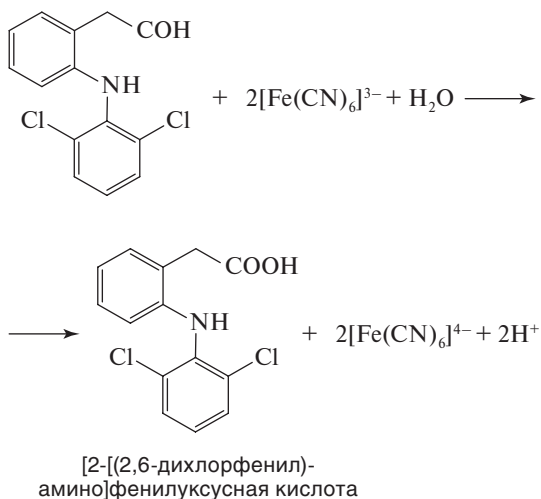


Рис. 15.2. Инфракрасный спектр стандартного образца натрия диклофенака (диск с KBr)

В ИК-спектре натрия диклофенака имеются полосы, соответствующие валентным колебаниям связей,  $\text{см}^{-1}$ :  $\nu_{\text{N-H}}$  — 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.