

Международная фармакопея

Том 1. Общие методы анализа

УДК 61
ББК 58
М43

М43 Международная фармакопея: Том 1. Общие методы анализа / – М.: Книга по Требованию, 2023. – 242 с.

ISBN 978-5-458-33486-0

ISBN 978-5-458-33486-0

© Издание на русском языке, оформление
«YOYO Media», 2023
© Издание на русском языке, оцифровка,
«Книга по Требованию», 2023

Эта книга является репринтом оригинала, который мы создали специально для Вас, используя запатентованные технологии производства репринтных книг и печати по требованию.

Сначала мы отсканировали каждую страницу оригинала этой редкой книги на профессиональном оборудовании. Затем с помощью специально разработанных программ мы произвели очистку изображения от пятен, клякс, перегибов и попытались отбелить и выровнять каждую страницу книги. К сожалению, некоторые страницы нельзя вернуть в изначальное состояние, и если их было трудно читать в оригинале, то даже при цифровой реставрации их невозможно улучшить.

Разумеется, автоматизированная программная обработка репринтных книг – не самое лучшее решение для восстановления текста в его первоизданном виде, однако, наша цель – вернуть читателю точную копию книги, которой может быть несколько веков.

Поэтому мы предупреждаем о возможных погрешностях восстановленного репринтного издания. В издании могут отсутствовать одна или несколько страниц текста, могут встретиться невыводимые пятна и кляксы, надписи на полях или подчеркивания в тексте, нечитаемые фрагменты текста или загибы страниц. Покупать или не покупать подобные издания – решать Вам, мы же делаем все возможное, чтобы редкие и ценные книги, еще недавно утраченные и несправедливо забытые, вновь стали доступными для всех читателей.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	7
Общие замечания	11
Единицы измерения	14

ФИЗИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Измерение массы	19
Определение температуры плавления, температурного интервала плавления, точки затвердевания, точки кипения и температурно- го интервала кипения	22
Определение плотности и относительной плотности	31
Определение оптического вращения и удельного вращения	32
Определение показателя преломления	36
Спектрофотометрия в видимой и ультрафиолетовой областях спектра	37
Спектрофотометрия в инфракрасной области спектра	45
Атомная абсорбционная спектрофотометрия	50
Флуоресцентная спектрофотометрия	52
Турбидиметрия и нефелометрия	56
Окраска жидкостей	57
Радиофармацевтические препараты	59
Степень измельчения порошков и сита	87

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Хроматография	91
Определение pH	110
Электрофорез	114
Метод фазовой растворимости	118

ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Общие испытания на подлинность	127
Испытание на хлориды	132
Испытание на сульфаты	133
Испытание на тяжелые металлы	134
Испытание на железо	138
Испытание на мышьяк	139
Сульфатная зола	142
Метод сжигания в колбе с кислородом	142
Комплексометрическое титрование	145
Неводное титрование	149
Нитритометрия	153
Определение воды методом Карла Фишера	154
Определение метоксильных групп	155
Определение азота	157
Определение йодного числа	158
Определение перекисей в жирных маслах	159
Определение числа омыления	159
Определение неомыляемых веществ	160
Определение кислотного числа	161

БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Количественное определение микробиологической активности анти- биотиков	165
Испытание антибиотиков на стерильность	172
Неспецифическая токсичность	176
Испытание на пирогенность	176
Испытание на гистаминоподобные вещества (вазодепрессивные ве- щества)	178

ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Определение золы и золы, не растворимой в кислоте .	183
---	-----

МЕЖДУНАРОДНЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ. РЕАКТИВЫ, РАСТВОРЫ

Международные химические стандартные образцы	187
Наименования, символы и относительные атомные массы некоторых элементов	188
Список реактивов, испытательных и титрованных растворов	189

ВВЕДЕНИЕ

Международная фармакопея издается Всемирной организацией здравоохранения в соответствии с резолюцией WHA3.10¹ Всемирной ассамблеи здравоохранения. Первое издание было опубликовано в двух томах, первый том — в 1951 г., второй — в 1955 г., затем было выпущено Дополнение 1959 г. Эти три тома были выпущены на английском, французском и испанском языках. Были опубликованы также переводы на немецкий и японский языки. Второе издание было выпущено в свет в 1967 г., а Дополнение к нему — в 1971 г. Эти два тома были выпущены на английском, французском, русском и испанском языках.

Комитет экспертов ВОЗ по спецификациям для фармацевтических препаратов в своих 25-м и 26-м докладах рассмотрел вопросы организации работы по пересмотру *Международной фармакопеи* и по созданию и пересмотру спецификаций качества лекарственных средств, публикуемых Всемирной организацией здравоохранения. Комитет рекомендовал подходящие процедуры и установил порядок очередности выполнения положений, содержащихся в резолюции Всемирной ассамблеи здравоохранения WHA20.34², в которой Генеральному директору предлагалось «...продолжать работу над спецификациями для аналитического контроля», и резолюции WHA28.66³, в которой Генеральному директору предлагалось «...продолжать разрабатывать мероприятия, относящиеся к созданию и пересмотру международных стандартов, требований и инструкций в отношении профилактических и терапевтических средств».

Следуя этим рекомендациям, ВОЗ продолжала работу по подготовке третьего издания *Международной фармакопеи*, которая будет опубликована в нескольких томах. Том 1 содержит описание общих методов анализа; затем последуют тома, содержащие частные статьи, т. е. спецификации качества для отдельных лекарственных средств, преимущественно для тех из них, которые наиболее широко используются в медицинской практике.

¹ Сборник резолюций и решений Всемирной ассамблеи здравоохранения и Исполнительного комитета, т. I, 1974, с. 143.

² Там же, с. 149.

³ Сборник резолюций и решений Всемирной ассамблеи здравоохранения и Исполнительного комитета, т. II, третье издание, 1980, с. 65.

При выборе методов и процедур, включенных в том I третьего издания, учитывалась их полезность для целей обеспечения качества фармацевтических препаратов. В описания методов, содержащиеся в предыдущих изданиях, были внесены многочисленные изменения для приведения их в соответствие с достижениями в разработке новых аналитических средств. При этом, однако, принимались в расчет различные технические и экономические ограничения и выбор рекомендованных методик опирался на оптимальное решение; надо надеяться, что это позволит использовать эти методики в лабораториях контроля качества лекарственных средств, находящихся в развивающихся странах.

Пересмотр общих методов анализа, включенных в том I третьего издания, был осуществлен с помощью членов Экспертно-консультативного совета ВОЗ по международной фармакопее и фармацевтическим препаратам, а также других специалистов. Сам процесс пересмотра проходил в форме серии совещаний в течение 1974—1977 гг. и путем переписки. В июле 1978 г. проект текста тома I третьего издания *Международной фармакопеи* был разослан для получения окончательных замечаний всем государствам — членам ВОЗ, членам Экспертно-консультативного совета ВОЗ по международной фармакопее и фармацевтическим препаратам и другим специалистам.

Следующие специалисты принимали участие лично или путем переписки в упомянутых выше дискуссиях и представили замечания к окончательному проекту: проф. Э. А. Бабаян, Министерство здравоохранения, Москва, СССР; д-р D. Vanes, Фармакопея США, Роквилл, штат Мэриленд, США; д-р I. Вауег, Национальный институт фармации, Будапешт, Венгрия; д-р Т. Vičan, Институт контроля лекарственных средств, Загреб, Югославия; г-н J. Y. Binka, Государственная химическая лаборатория, Аккра, Гана; проф. W. H. Briner, Медицинский центр, Университета Дьюка, Дарем, штат Северная Каролина, США; г-н J. R. Buriánek, Государственный институт контроля лекарственных средств, Прага, Чехословакия; д-р Т. Canbäck, Шведская фармакопейная комиссия, Стокгольм, Швеция; д-р J. C. Charlton, Радиохимический центр, Амершем, Англия; проф. Y. Cohen, Комиссия по атомной энергии, Сакле, Жив-сюр-Иветт, Франция; д-р D. Cook, Лаборатория по исследованию лекарственных средств, Оттава, провинция Онтарио, Канада; д-р N. Diding, Сотрудничающий центр ВОЗ по химическим стандартным образцам, Сульна, Швеция; д-р L. F. Dodson, Национальная лаборатория биологических стандартов, Министерство здравоохранения, Канберра, Австралия; д-р K. Florey, Институт медицинских на-

учных исследований фирмы Скуибб, Нью-Брансуик, штат Нью-Джерси, США; г-жа М. А. Garth, Национальный центр по анализу антибиотиков, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, Вашингтон, округ Колумбия, США; д-р А. R. Gennago, Филадельфийский колледж фармации, Филадельфия, штат Пенсильвания, США; д-р Т. George. Исследовательский центр акц. об-ва ЦИБА — ГЕЙГИ, Горегаон, Бомбей, Индия; г-н W. Hewitt, Челтнем, Англия; г-н Kang Hu, Пекинский институт контроля фармацевтических и биологических продуктов, Пекин, КНР; д-р Т. Inoue, Национальный институт гигиены, Токио, Япония; г-жа S. Johansson, Сотрудничающий Центр ВОЗ по химическим стандартным образцам, Сульна, Швеция; г-н С. А. Johnson, Британская фармакопейная комиссия, Лондон, Англия; г-н Н. G. Kristensen, Датская фармакопейная комиссия, Брønсхøj, Дания; д-р К. Kristensen, Фармацевтический отдел изотопов, Брønсхøj, Дания; д-р С. S. Kumkumian, Бюро лекарственных средств, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, Роквилл, штат Мэриленд, США; д-р E. Lang, акц. об-во ЦИБА — ГЕЙГИ, Базель, Швейцария; проф. J. Laszlovszky, Национальный институт фармации, Будапешт, Венгрия; д-р T. Layloff, Национальный центр анализа лекарственных средств, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, Сент-Луис, штат Миннесота, США; д-р J. W. Lightbown, Национальный институт биологических стандартов и контроля, Лондон, Англия; д-р A. J. Liston, Директорат лекарственных средств, Оттава, провинция Онтарио, Канада; г-н W. J. Mader, Корпорация Альза, Пало-Альто, штат Калифорния, США; проф. М. Д. Машковский, Фармакопейный комитет СССР, Москва, СССР; д-р E. Nieminen, Лаборатория контроля лекарственных средств, Хельсинки, Финляндия; д-р А. Н. Обоймакова, Фармакопейный комитет СССР, Москва, СССР; г-н В. Ohlner, Сотрудничающий Центр ВОЗ по химическим стандартным образцам, Сульна, Швеция; д-р T. Olawuyi Oke, Федеральная лаборатория контроля качества лекарственных средств, Аба, штат Лагос, Нигерия; проф. X. Perlia, Фармацевтический институт, Цюрих, Швейцария; д-р M. Pesez, акц. об-во «Руссель Уклаф», Роменвиль, Франция; проф. J. Richter, Институт лекарствоведения ГДР, Берлин, Вайсензе, ГДР; д-р G. Schwartzman, Бюро лекарственных средств, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, Вашингтон, округ Колумбия, США; проф. С. Д. Соколов, Всесоюзный научно-исследовательский химико-фармацевтический институт, Москва, СССР; д-р I. Suzuki,

Национальный институт гигиены, Токио, Япония; г-н Tien Sung-chiu, Пекинский институт контроля фармацевтических и биологических продуктов, Пекин, КНР; г-н Tu Kuo-shih, Пекинский институт контроля фармацевтических и биологических продуктов, Пекин, КНР; д-р М. М. Tuckerman, Фармацевтический факультет, Университет Темпл, Филадельфия, штат Пенсильвания, США; проф. Н. Vanderhaeghe, Фармацевтический институт Рега, Левен, Бельгия; д-р R. Vasiliev, Государственный институт контроля лекарственных средств и фармацевтических исследований, Бухарест, Румыния; д-р А. Végh, Венгерская фармакопейная комиссия, Будапешт, Венгрия; д-р М. J. Welsh, Отдел радиационной медицины, Оттава, провинция Онтарио, Канада; д-р В. А. Wills, Аллен и Ханберис лтд., Уэйр, Англия; д-р W. W. Wright, Бюро лекарственных средств, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, Вашингтон, округ Колумбия, США.

Кроме того, замечания были получены от МАГАТЭ, Австрийской фармакопейной комиссии, Датского фармакопейного совета, Французской национальной фармакопейной комиссии, Фармакопейной комиссии ФРГ, Венгерской фармакопейной комиссии, Фармакопеи США, от Министерств здравоохранения Болгарии, Румынии и Швеции, а также от Национальной лаборатории биологических стандартов, Канберра, Австралия, Лаборатории по исследованию лекарственных средств, Оттава, провинция Онтарио, Канада, и Департамента научных и промышленных исследований, Веллингтон, Новая Зеландия. Дополнительно замечания и предложения были представлены некоторыми профессиональными ассоциациями.

Всемирная организация здравоохранения пользуется возможностью выразить благодарность всем лицам и организациям, принимавшим участие в подготовке этого тома.

В качестве председателя на упомянутых выше совещаниях Комитета экспертов ВОЗ по спецификациям для фармацевтических препаратов выступал г-н С. А. Johnson. Функции секретаря Комитета выполняли г-н О. Wallén, руководитель фармацевтической секции ВОЗ, и д-р W. Wieniawski, главный специалист этой секции, которым помогала г-жа М. Schmid, технический помощник.

Том 1 третьего издания *Международной фармакопеи* содержит описание 42 общих методов анализа. Для большинства физических и физико-химических методов вначале приводится вводная часть, а затем излагаются рекомендованные методики. Такое общее изложение имеет целью облегчить использование этих методов для обеспечения качества лекарственных средств, даже если они используются для кон-

троля лекарственных средств, спецификации для которых не содержатся в *Международной фармакопее*.

В соответствии с резолюцией WHA30.39 Тридцатой Всемирной ассамблеи здравоохранения¹ единицы измерения, используемые в третьем издании *Международной фармакопеи*, основаны на Международной системе единиц (СИ) (см. с. 14).

Общие замечания, которые предшествуют тому 1 третьего издания, в первую очередь касаются терминов и положений, применяемых в связи с общими методами анализа; этот раздел будет расширен в последующих томах *Фармакопеи*.

В соответствии с упомянутой выше резолюцией Всемирной ассамблеи здравоохранения WHA3.10 *Международная фармакопея* представляет собой сборник рекомендованных методов и спецификаций, которые ни в одной стране не должны носить законодательного характера, если они специально не введены в действие для этой цели соответствующим законодательным актом. Эти методы и спецификации предназначены для того, чтобы служить справочным материалом, на основании которого в любой стране могут быть разработаны национальные требования. Любое государство — член Всемирной организации здравоохранения может полностью или частично включать эти положения в свои национальные требования.

Все замечания и предложения, касающиеся содержания *Международной фармакопеи*, будут изучены; предложенные поправки будут рассмотрены с целью включения в последующие тома *Международной фармакопеи*.

ОБЩИЕ ЗАМЕЧАНИЯ

Количества и точность их измерения

Количества веществ и реактивов, используемых в испытаниях, количественных определениях и методиках, должны быть измерены с достаточной точностью. Требуемая степень точности обозначается числом десятичных знаков, приведенных в тексте. Например, 20 означает величину не менее 19,5 и не более 20,5; 2,0 — величину не менее 1,95 и не более 2,05; 0,20 — величину не менее 0,195 и не более 0,205.

Температуры и точность их измерения

Требуемая точность измерения температуры указывается так же, как точность измерения количества вещества.

¹ Сборник резолюций и решений Всемирной ассамблеи здравоохранения и Исполнительного комитета, т. II, третье издание, 1980, с. 118.

Величины pH и точность их измерения

Требуемая точность величин pH указывается так же, как точность измерения количества вещества.

Вычисление результатов

Результаты количественных определений должны быть вычислены с точностью на один десятичный знак больше, чем указано в требовании, и затем округлены следующим образом: если последняя подсчитанная цифра 5 и более (до 9), то предшествующая цифра увеличивается на 1; если последняя цифра 4 или менее, предшествующая цифра остается без изменения. Другие вычисления, например, при стандартизации объемных растворов, проводятся так же.

Растворы

Если нет специальных указаний, все растворы, указанные в испытаниях и количественных определениях, готовят на дистиллированной или деминерализованной воде.

Растворимость

Данные о растворимости вещества означают приблизительную растворимость при температуре 20°C, если нет других указаний. Выражение «растворим в стольких-то частях» следует понимать как указание на число миллилитров растворителя (представленное указанным числом частей), в которых растворим 1 г твердого вещества.

Иногда для обозначения растворимости вещества используются описательные термины. Следующая таблица показывает значения этих терминов.

<i>Описательные термины</i>	<i>Число миллилитров растворителя, необходи- мое для растворения 1 г твердого вещества</i>		
	Менее		1
Очень легко растворим	От	1 до	10
Легко растворим	От	10 до	30
Растворим	От	30 до	100
Умеренно растворим	От	100 до	1000
Мало растворим	От	1000 до	10 000
Очень мало растворим	От	1000 до	10 000
Практически нерастворим	Более		10 000

Потеря при высушивании

При определении потери при высушивании, если не указано другое количество вещества, высушивают 1,0 г вещества в предписанных условиях.

Постоянная масса

Выражение «высушить до постоянной массы» означает, что процесс высушивания должен продолжаться до того момента, когда результаты двух последовательных взвешиваний будут отличаться не более чем на 0,5 мг на 1 г вещества, взятого для определения; второе взвешивание производят после дополнительного высушивания в течение 1 ч при предписанных условиях. Выражение «прокалить до постоянной массы» имеет аналогичное значение; второе взвешивание производят после повторного прокаливания.

Тара

Материал, из которого изготовлены тара и пробка, не должен взаимодействовать физически или химически с содержимым этой тары таким образом, чтобы это могло привести к изменению чистоты или активности вещества. Дополнительные требования в отношении проницаемости тары обозначаются следующими терминами.

Хорошо укупоренная тара. Хорошо укупоренная тара должна защищать содержимое от попадания посторонних веществ или от потери вещества при обычных условиях обращения, перевозки и хранения.

Плотно укупоренная тара. Плотно укупоренная тара должна защищать содержимое от попадания посторонних веществ, от потери вещества, выветривания, расплывания вследствие поглощения влаги и испарения при обычных условиях обращения, перевозки и хранения. Эта тара допускает повторную плотную укупорку.

Защита от действия света

Вещество, которое согласно требованию должно храниться защищенным от действия света, должно содержаться в устойчивой к свету таре, защищающей содержимое от влияния света либо за счет свойств материала тары, либо благодаря специальному покрытию тары. Кроме того, тару можно поместить в подходящую устойчивую к свету (непрозрачную) оболочку.

Патенты и товарные знаки

Включение в *Международную фармакопею* любого лекарственного средства, на которое выдан или может быть выдан патент, или лекарственного средства, защищенного другим правом, или включение в нее какого-либо наименования, являющегося товарным знаком в какой-либо стране, не предполагает и не должно предполагать передачу разрешения, права или лицензии на пользование любым правом или привилегией, защищенной таким патентом или товарным знаком, в том числе лицензий на производство, без специально оговоренного согласия лица или лиц, которым принадлежат эти права и привилегии.

Использование торговых наименований

Упоминание конкретного торгового наименования в описании некоторых материалов, используемых в количественных определениях и испытаниях, не означает, что другие, эквивалентные, материалы также не могут быть использованы.

Реактивы, испытательные растворы и титрованные растворы

Буквы Р, ИК, ИР и ТР после наименования реактивов, испытательных растворов и титрованных растворов указывают, что их описание содержится в списке на с. 189.

ЕДИНИЦЫ ИЗМЕРЕНИЯ

В *Международной фармакопее* использованы наименования и символы единиц измерения Международной системы единиц (СИ) (*Système international d'Unités*); эта практическая система единиц была разработана благодаря усилиям Генеральной конференции по мерам и весам (CGPM) и других международных организаций. На 11-й сессии Генеральной конференции (1960) было принято международное сокращение СИ для этой системы единиц¹.

Единицы СИ, использованные в третьем издании *Международной фармакопеи*, так же, как их кратные и дольные единицы, во многих случаях идентичны единицам, использованным для соответствующих единиц измерения во втором

¹ Полная информация о единицах системы СИ содержится в издании *A guide to international recommendations on names and symbols for quantities and on units of measurement*, D. A. Lowe, Geneva, WHO, 1975; более краткие сведения приводятся в публикации *Единицы СИ в медицине*, Женева, Всемирная организация здравоохранения, 1979.