

SOLUTIO ANTISEPTICA SPIRITUOSA AD USUM DERMICUM

Etanolowy roztwór antyseptyczny do stosowania na skórę

DEFINICJA

Preparat jest etanoloowo-wodnym roztworem z dodatkiem glicerolu i nadtlenku wodoru.

Roztwór spełnia wymagania monografii Praeparationes liquidae ad usum dermicum z następującymi dodatkowymi wymaganiami.

Zawartość: etanol (C_2H_6O ; m.cz. 46,07) od 75,0% (V/V) do 85% (V/V).

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: bezbarwna, przezroczysta ciecz o charakterystycznym zapachu etanolu.

PRZYGOTOWANIE

<i>Glycerolum (85 per centum)</i>	<i>(0497)</i>	16,7 mL
<i>Hydrogenii peroxidum 3 per centum</i>	<i>(0395)</i>	41,7 mL
<i>Ethanolum (96 per centum)</i>	<i>(1317)</i>	833,3 mL
<i>Aqua purificata</i>	<i>(0008)</i>	ad 1000,0 mL

Glicerol rozpuścić w etanolu (96%), dodać roztworu (3%) nadtlenku wodoru, uzupełnić wodą i zmieszać.

TOŻSAMOŚĆ

- A. Do 0,5 mL preparatu badanego dodać 5 mL wody OD, 2 mL rozcieńczonego roztworu wodorotlenku sodu OD, następnie dodać powoli 2 mL roztworu jodu (0,05 mol/L) RM. W czasie 30 min wytrąca się żółty osad (etanol).
- B. Zmieszać 2 mL preparatu badanego z 0,5 mL kwasu azotowego OD. Nanieść 0,5 mL roztworu dichromianu potasu OD. Na granicy warstw powstaje niebieski pierścień. W czasie 10 min niebieskie zabarwienie nie dyfunduje do warstwy dolnej (glicerol).

BADANIA

Wygląd roztworu. Preparat badany jest przezroczysty (2.2.1) i bezbarwny (2.2.2, *metoda II*).

Gęstość względna (2.2.5): od 0,831 do 0,881.

ZAWARTOŚĆ

Zawartość etanolu (2.9.10, *metoda A* z następującymi zmianami).

Do kolby destylacyjnej przenieść 50,0 mL preparatu badanego, odmierzzonego w temp. $20 \pm 0,1^{\circ}\text{C}$, dodać 200 – 300 mL wody destylowanej OD i dodać kilka kamyczków wrzennych. Połączyć kolbę przez nasadkę destylacyjną z chłodnicą. Destylować, zbierając co najmniej 180 mL destylatu do kolby miarowej. Doprowadzić do temp. $20 \pm 0,1^{\circ}\text{C}$ i uzupełnić destylat wodą destylowaną OD o temp. $20 \pm 0,1^{\circ}\text{C}$ do 250,0 mL. Zmierzyć względną gęstość w temp. $20 \pm 0,1^{\circ}\text{C}$ przy użyciu piknometru lub gęstościomierza z oscylacyjnym przełącznikiem. Wartości podane w tabeli 2.9.10-1 w kolumnie 3 należy pomnożyć przez 5, aby obliczyć procent objętościowy etanolu (V/V) w preparacie. Przy obliczeniu zawartości etanolu przy użyciu tabeli, zaokrąglić wynik do jednego miejsca po przecinku.

Tabela 2.9.10.-1. Zależność pomiędzy gęstością, gęstością względną i zawartością etanolu

ρ_{20} ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$)	Względna gęstość destylatu mierzona w powietrzu d_{20}^{20}	Zawartość etanolu wyrażona w procentach (V/V) w temp. 20°C
968,0	0,9697	25,09
968,5	0,9702	24,64
969,0	0,9707	24,19
969,5	0,9712	23,74
970,0	0,9717	23,29
970,5	0,9722	22,83
971,0	0,9727	22,37
971,5	0,9733	21,91
972,0	0,9738	21,45
972,5	0,9743	20,98
973,0	0,9748	20,52
973,5	0,9753	20,05
974,0	0,9758	19,59
974,5	0,9763	19,12
975,0	0,9768	18,66
975,5	0,9773	18,19
976,0	0,9778	17,73
976,5	0,9783	17,25
977,0	0,9788	16,80
977,5	0,9793	16,34
978,0	0,9798	15,88
978,5	0,9803	15,43
979,0	0,9808	14,97
979,5	0,9813	14,52
980,0	0,9818	14,07

980,5	0,9823	13,63
981,0	0,9828	13,18
981,5	0,9833	12,74
982,0	0,9838	12,31
982,5	0,9843	11,87
983,0	0,9848	11,44
983,5	0,9853	11,02
984,0	0,9858	10,60
984,5	0,9863	10,18
985,0	0,9868	9,76
985,5	0,9873	9,35
986,0	0,9878	8,94
986,5	0,9883	8,53
987,0	0,9888	8,13
987,5	0,9893	7,73
988,0	0,9898	7,34
988,5	0,9903	6,95
989,0	0,9908	6,56
989,5	0,9913	6,17
990,0	0,9918	5,79
990,5	0,9923	5,42
991,0	0,9928	5,04
991,5	0,9933	4,67
992,0	0,9938	4,30
992,5	0,9943	3,94
993,0	0,9948	3,58
993,5	0,9953	3,22
994,0	0,9958	2,86
994,5	0,9963	2,51
995,0	0,9968	2,16
995,5	0,9973	1,82
996,0	0,9978	1,47
996,5	0,9983	1,13
997,0	0,9988	0,80
997,5	0,9993	0,46
998,0	0,9998	0,13

PRZECHOWYWANIE

W dobrze zamkniętym pojemniku, chroniąc od światła.

MATERIAŁY POMOCNICZE

próbki i zgodnie z instrukcją producenta. Zalecane jest regularne czyszczenie elektrody.

Kalibracja i warunki pomiaru. Jeżeli nie podano inaczej w monografii, wszystkie pomiary wykonywane są w takiej samej temperaturze, w jakiej prowadzono kalibrację ($\pm 2,5^\circ\text{C}$), zwykle pomiędzy 20°C i 25°C . W tabeli 2.2.3.-2. zamieszczono zmiany pH porównawczych roztworów buforowych, stosowanych do kalibracji, w zależności od różnych temperatur. W celu zastosowania korekty temperatury, należy postępować zgodnie z instrukcją producenta.

Kalibracja przyrządu obejmuje wyznaczenie nachylenia (np. 95–105%) i skompensowania układu. Większość dostępnych w handlu pehametrów jest wyposażonych w funkcję autotestu lub test startowy, które kontrolują np. nachylenie i potencjał asymetrii, porównując je ze specyfikacją producenta. Przyrząd kalibrowany jest z użyciem co najmniej 2 roztworów buforowych dobranych tak, aby oczekiwana wartość pH roztworu badanego znajdowała się pomiędzy wartościami pH roztworów buforowych. Zakres pomiaru pH wynosi co najmniej 2 jednostki. Wartość pH innego roztworu buforowego o pośredniej wartości pH, odczytanej ze skali nie może różnić się więcej niż o 0,05 jednostki pH od wartości odpowiadającej temu roztworowi.

Preferowane są dostępne w handlu certyfikowane materiały odniesienia jako porównawcze roztwory buforowe. Roztwory buforowe mogą być również przygotowane samodzielnie, zgodnie z tabelą 2.2.3.-2. Roztwory te muszą być zgodne z pierwotnymi wzorcami. Kalibracja musi być przeprowadzana regularnie, zalecana jest danego dnia użytkowania lub przed każdą serią pomiarów.

Zanurzyć elektrody w roztworze badanym i wykonać odczyt w takich samych warunkach jak dla porównawczych roztworów buforowych.

Jeżeli pH zawiesin, emulsji i roztworów o charakterze niewodnym lub częściowo niewodnym jest mierzone w układzie kalibrowanym jak podano powyżej, odczyty wartości pH są rozpatrywane jako przybliżona wartość rzeczywista. Dla pomiarów pH takich mieszanin należy użyć odpowiednich elektrod.

PRZYGOTOWANIE PORÓWNAWCZYCH ROZTWORÓW BUFOROWYCH

Roztwór tetraszczawianu potasu (0,05 mol/L). Rozpuścić 12,61 g $\text{C}_4\text{H}_3\text{KO}_8 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ w wodzie pozbawionej dwutlenku węgla OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 1000,0 mL.

Wodorowinian potasu nasycony w temp. 25°C . Energicznie wytrząsać nadmiar $\text{C}_4\text{H}_3\text{KO}_6$ z wodą pozbawioną dwutlenku węgla OD, w temp. 25°C . Przesączyć lub zdekantować. Przygotować bezpośrednio przed użyciem.

Roztwór diwodorocytrynianu potasu (0,05 mol/L). Rozpuścić 11,41 g $\text{C}_6\text{H}_7\text{KO}_7$ w wodzie pozbawionej dwutlenku węgla OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 1000,0 mL. Przygotować bezpośrednio przed użyciem.

Roztwór wodoroftalanu potasu (0,05 mol/L). Rozpuścić 10,13 g $\text{C}_8\text{H}_5\text{KO}_4$, suszonego uprzednio 1 h w temp. $110 \pm 2^\circ\text{C}$, w wodzie pozbawionej dwutlenku węgla OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 1000,0 mL.

Roztwór diwodorofosforanu potasu (0,025 mol/L) + roztwór wodorofosforanu disodu (0,025 mol/L). Rozpuścić 3,39 g KH_2PO_4 i 3,53 g Na_2HPO_4 , suszonych uprzednio 2 h w temp. $120 \pm 2^\circ\text{C}$, w wodzie pozbawionej dwutlenku węgla OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 1000,0 mL.

Roztwór diwodorofosforanu potasu (0,0087 mol/L) + roztwór wodorofosforanu disodu (0,0303 mol/L). Rozpuścić 1,18 g KH_2PO_4 i 4,30 g Na_2HPO_4 , suszonych uprzednio 2 h w temp. $120 \pm 2^\circ\text{C}$, w wodzie pozbawionej dwutlenku węgla OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 1000,0 mL.

Roztwór tetraboranu disodu (0,01 mol/L). Rozpuścić 3,80 g $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ w wodzie pozbawionej dwutlenku węgla OD

i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 1000,0 mL. Przechowywać chroniąc przed atmosferycznym dwutlenkiem węgla.

Roztwór węglanu sodu (0,025 mol/L) + roztwór wodorowęglanu sodu (0,025 mol/L). Rozpuścić 2,64 g Na_2CO_3 i 2,09 g NaHCO_3 w wodzie pozbawionej dwutlenku węgla OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 1000,0 mL. Przechowywać chroniąc przed atmosferycznym dwutlenkiem węgla.

Wodorotlenek wapnia nasycony w temp. 25°C . Wytrząsać nadmiar wodorotlenku wapnia OD z wodą pozbawioną dwutlenku węgla OD i zdekantować w temp. 25°C . Przechowywać chroniąc przed atmosferycznym dwutlenkiem węgla.

PRZECHOWYWANIE ROZTWORÓW BUFOROWYCH

Roztwory buforowe przechowywać w odpowiednio odpornych chemicznie, hermetycznych pojemnikach, takich jak butelki ze szkła typu I lub pojemniki z tworzywa sztucznego, odpowiednie dla roztworów wodnych.

01/2016:20204

2.2.4. PRZYBLIŻONA WARTOŚĆ pH ROZTWORÓW

Oznaczyć przybliżoną wartość pH z użyciem paska wskaźnikowego pH OD. Alternatywnie, mogą być użyte wskaźniki pH takie, jak podano w tabeli 2.2.4.-1.

Tabela 2.2.4.-1.

Odczyn	pH	Wskaźnik
Zasadowy	> 8	Czerwony papier lakmusowy OD
Słabo zasadowy	8 – 10	Roztwór fenoloftaleiny OD Roztwór błękitu tymolowego OD
Silnie zasadowy	> 10	Papier fenoloftaleinowy OD Roztwór błękitu tymolowego OD
Obojętny	6 – 8	Roztwór czerwieni metylowej OD Roztwór czerwieni fenolowej OD
Kwasowy	< 6	Roztwór czerwieni metylowej OD Roztwór błękitu bromotymolowego OD1
Słabo kwasowy	4 – 6	Roztwór czerwieni metylowej OD Roztwór zieleni bromokrezolowej OD
Silnie kwasowy	< 4	Papier czerwieni Kongo OD

01/2008:20205

2.2.5. GĘSTOŚĆ WZGLĘDNA

Gęstość względna $d_{t_1}^{t_2}$ substancji jest to stosunek masy pewnej objętości substancji w temperaturze t_1 do masy takiej samej objętości wody w temperaturze t_2 .

Jeżeli nie podano inaczej, stosuje się gęstość względną d_{20}^{20} . Gęstość względna jest również często wyrażana jako d_4^{20} . Można również stosować gęstość ρ_{20} , definiowaną jako masa jednostki objętości substancji w temp. 20°C , wyrażoną w kilogramach metr sześcienny lub w gramach na centymetr sześcienny ($1 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-3} = 10^{-3} \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$). Ilości te przedstawiają następujące równania, w których gęstość jest wyrażona w gramach na centymetr sześcienny:

$$\rho_{20} = 0,998203 \times d_{20}^{20} \quad \text{lub} \quad d_{20}^{20} = 1,00180 \times \rho_{20}$$

$$\rho_{20} = 0,999972 \times d_4^{20} \quad \text{lub} \quad d_4^{20} = 1,00003 \times \rho_{20}$$

$$d_4^{20} = 0,998230 \times d_{20}^{20}$$

Gęstość względną lub gęstość mierzone są z dokładnością do dziesiątych części liczby podanej w monografii, używając piknometru (ciała stałe lub ciecze), wagi hydrostatycznej (ciała stałe), hydrometru (ciecze) lub cyfrowego gęstościomierza z oscylacyjnym przełącznikiem (ciecze i gazy). Jeżeli oznaczenie wykonuje się wagowo pomija się wpływ powietrza, co może powodować błąd 1 jednostki na trzecim miejscu po przecinku. Przy użyciu gęstościomierza powietrze nie wpływa na pomiar.

Gęstościomierz z oscylacyjnym przełącznikiem. Aparat składa się z:

- rurki w kształcie U, zwykle ze szkła borokrzemianowego, zawierającej ciecz badaną;
 - magnetoelektrycznego lub piezoelektrycznego układu wzbudzenia, który powoduje, że rurka drga jako oscylator dźwigni przy charakterystycznej częstotliwości zależnej od gęstości cieczy badanej;
 - miernika okresu oscylacji (T), który może być przekształcony przez aparat na bezpośredni odczyt gęstości lub użyty do obliczenia gęstości przy użyciu stałych A i B podanych poniżej.
- Częstotliwość rezonansu (f) jest funkcją stałej skoku (c) i masy (m) układu:

$$f^2 = \frac{1}{T^2} = \frac{c}{m} \times \frac{1}{4\pi^2}$$

Stąd:

$$T^2 = \left(\frac{M}{c} + \frac{\rho \times V}{c} \right) \times 4\pi^2$$

M = masa rurki;

V = wewnętrzna objętość rurki.

Wprowadzenie dwóch stałych $A = c/(4\pi^2 \times V)$ i $B = M/V$, prowadzi do klasycznego równania dla przełącznika oscylacyjnego:

$$\rho = A \times T^2 - B$$

Stałe A i B oznacza się stosując przyrząd z U-rurką napełnioną dwoma różnymi próbkami o znanej gęstości, np. odgazowaną *wodą OD* i powietrzem. Kontrolne pomiary wykonuje się każdego dnia używając odgazowanej *wody OD*. Wyniki uzyskane w pomiarach kontrolnych z użyciem odgazowanej *wody OD* nie powinny różnić się od wartości odnośnika ($\rho_{20} = 0,998203 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$, $d_{20}^{20} = 1,000000$) więcej niż błąd określony dla przyrządu. Np. przyrząd, dla którego określono błąd do $\pm 0,0001 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$ powinien wykazać $0,9982 \pm 0,0001 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$, aby był przydatny do dalszego pomiaru. W przeciwnym przypadku niezbędna jest ponowna kalibracja. Kalibracja przy użyciu legalizowanych materiałów porównawczych powinna być prowadzona regularnie. Pomiary wykonuje się stosując takie samo postępowanie jak dla kalibracji. Jeżeli to konieczne, ciecz badaną doprowadza się do równowagi w termostacie w temp. 20°C przed wprowadzeniem do U-rurki, w celu uniknięcia tworzenia pęcherzyków i zmniejszenia czasu pomiaru.

Czynniki wpływające na dokładność:

- jednolita temperatura w całej rurce;
- nieliniowość w zakresie gęstości;
- szkodliwe efekty dźwiękowe;
- lepkość, gdy roztwory o wyższej lepkości niż ciecz kalibracyjna mają znacznie wyższą gęstość niż wartość rzeczywista.

Wpływ nieliniowości i lepkości można wyeliminować używając cieczy kalibracyjnej o gęstości i lepkości zbliżonej do cieczy badanej ($\pm 5\%$ dla gęstości, $\pm 50\%$ dla lepkości). Gęstościomierz może mieć funkcje automatycznej korekty lepkości i korekty błędów wynikających ze zmian temperatury i nieliniowości.

Precyzja jest funkcją powtarzalności i stabilności częstotliwości oscylatora, i zależy od stałości objętości, masy i stałej skoku komórki.

Gęstościomierze umożliwiają pomiary z błędem rzędu $1 \times 10^{-3} \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$ do $1 \times 10^{-5} \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$ oraz powtarzalność $1 \times 10^{-4} \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$ do $1 \times 10^{-6} \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$.

01/2008:20206

2.2.6. WSPÓŁCZYNNIK ZAŁAMANIA ŚWIATŁA

Współczynnik załamania światła (współczynnik refrakcji) ośrodka w odniesieniu do powietrza jest równy stosunkowi sinusa kąta padania promienia światła w powietrzu do sinusa kąta załamania promienia w danym ośrodku.

Współczynnik załamania światła mierzy się w temp. $20 \pm 0,5^\circ\text{C}$, jeżeli nie podano inaczej, w odniesieniu do długości fali linii D sodu ($\lambda = 589,3 \text{ nm}$); symbol współczynnika jest wtedy n_D^{20} .

Refraktometry zwykle oznaczają kąt krytyczny. W takim aparacie istotną część stanowi pryzmat o znanym współczynniku załamania w styczności z cieczą badaną.

Do kalibracji aparatu używa się legalizowane materiały odniesienia.

Przy zastosowaniu światła białego, refraktometr jest zaopatrzony w układ kompensacyjny. Aparat umożliwia odczyty co najmniej do trzeciego miejsca dziesiątego i pomiar w podanej temperaturze. Termometr jest skalowany w odstępach co $0,5^\circ\text{C}$ lub mniejszych.

01/2008:20207

2.2.7. SKRĘCALNOŚĆ OPTYCZNA

Skręcalność optyczna jest właściwością skręcania płaszczyzny polaryzacji światła spolaryzowanego wykazywaną przez chiralne substancje.

Skręcalność optyczną uważa się za dodatnią (+) dla substancji prawoskrętnych (tj. tych, które skręcają płaszczyznę polaryzacji w kierunku zgodnym ze wskazówkami zegara), a ujemną (–) dla substancji lewoskrętnych.

Skręcalność właściwa $[\alpha_m]_t^\lambda$ jest skręcalnością wyrażoną w radianach (rad), mierzoną w temperaturze t przy długości fali λ dla warstwy cieczy o grubości 1 m lub dla roztworu zawierającego 1 kg/m³ substancji optycznie czynnej. Ze względów praktycznych skręcalność właściwą $[\alpha_m]_t^\lambda$ wyraża się zwykle w miliradianach · metr kwadratowy na kilogram (mrad · m² · kg⁻¹).

Farmakopea stosuje następujące przyjęte definicje.

Kąt skręcalności optycznej czystej cieczy jest kątem skręcenia α , wyrażonym w stopniach ($^\circ$), płaszczyzny polaryzacji przy długości fali linii D sodu ($\lambda = 589,3 \text{ nm}$) mierzonym w temp. 20°C w warstwie 1 dm; dla roztworu, sposób przygotowania jest podany w monografii.

Skręcalność optyczna właściwa $[\alpha]_D^{20}$ cieczy jest kątem skręcenia α , wyrażonym w stopniach ($^\circ$), płaszczyzny polaryzacji przy długości fali linii D sodu ($\lambda = 589,3 \text{ nm}$) mierzonym w temp. 20°C cieklej substancji badanej, obliczonym w odniesieniu do warstwy 1 dm i podzielonym przez gęstość wyrażoną w gramach na centymetr sześcienny.

Skręcalność optyczna właściwa $[\alpha]^{20}$ substancji w roztworze jest kątem skręcenia α , wyrażonym w stopniach ($^\circ$), płaszczyzny polaryzacji przy długości fali linii D sodu ($\lambda = 589,3 \text{ nm}$) mierzonym w temp. 20°C roztworu substancji badanej i obliczonym w odniesieniu do warstwy 1 dm, zawierającej 1 g/mL substancji. Skręcalność optyczna właściwa substancji w roztworze jest zawsze wyrażona w odniesieniu do danego rozpuszczalnika i stężenia.

07/2019:20910

2.9.10. ZAWARTOŚĆ ETANOLU

Metody te są przeznaczone do badania płynnych preparatów farmaceutycznych i ich składników, które zawierają etanol.

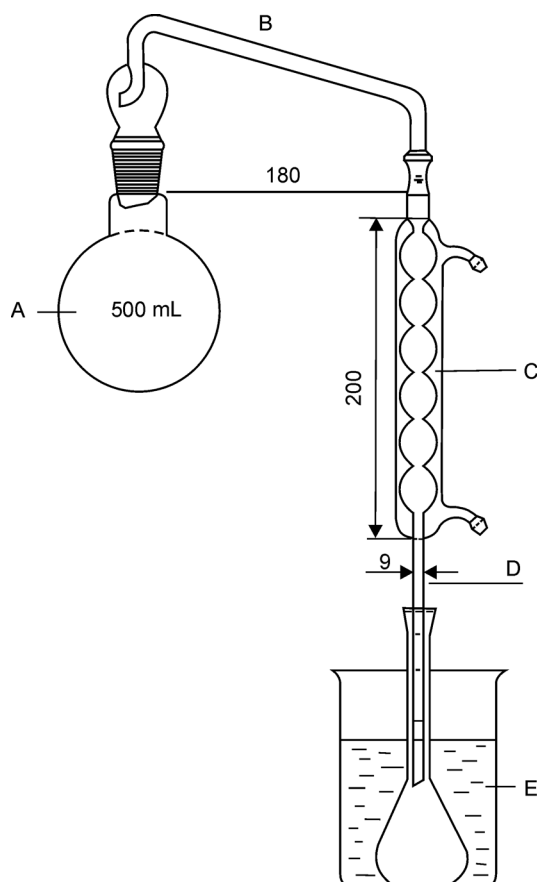
Zawartość etanolu w płynie jest wyrażana jako liczba części objętościowych etanolu zawarta w 100 częściach objętościowych płynu, mierzona w temp. $20 \pm 0,1^\circ\text{C}$. Jest to „procent objętościowy etanolu” (% V/V). Zawartość etanolu może być także wyrażona w gramach na 100 g płynu. Jest to „procent wagowy etanolu” (% m/m).

METODA A

Jeżeli preparaty zawierają rozpuszczone substancje, substancje rozpuszczone muszą zostać oddzielone od etanolu, aby oznaczyć etanol metodą destylacji. W przypadku, kiedy destylacji mogłyby ulec lotne substancje inne niż etanol i woda, odpowiednie ostrzeżenia są podane w monografii.

Zależność pomiędzy gęstością w temp. $20 \pm 0,1^\circ\text{C}$, gęstością względną (odniesioną do próżni) i zawartością etanolu w mieszaninie wody i etanolu jest podana w tabelach Międzynarodowej Organizacji Metrologii Prawnej (*International Organisation for Legal Metrology*) (1972), Międzynarodowe Wytyczne Nr 22.

Aparatura. Zestaw (ryc. 2.9.10.-1) składa się z kolby okrągłodennej (A) z nasadką destylacyjną (B) z łapaczem kropeł, przyłączoną do chłodnicy pionowej (C). Koniec rurki (D) przedłużającej chłodnicę kieruje destylat do dolnej części kolby miarowej poj. 100 mL lub 250 mL. W trakcie destylacji kolba miarowa powinna być zanurzona w mieszaninie wody z lodem (E). Aby zmniejszyć ryzyko zwęglenia rozpuszczonych substancji, kolbę



Ryc. 2.9.10.-1. Aparat do oznaczania zawartości etanolu
Wymiary w milimetrach

(A) umieszcza się na płytce z otworami rozmieszczonymi na okręgu o średnicy 6 cm.

Metoda

Metoda piknometryczna / metoda pomiaru gęstościomierzem z oscylacyjnym przełącznikiem. Do kolby destylacyjnej przenieść 25,0 mL preparatu badanego, odmierzonego w temp. $20 \pm 0,1^\circ\text{C}$. Rozcieńczyć próbkę używając 100–150 mL wody destylowanej OD i dodać kilka kamyczków wrzennych. Połączyć kolbę przez nasadkę destylacyjną z chłodnicą. Destylować, zbierając co najmniej 90 mL destylatu do kolby miarowej poj. 100 mL. Doprowadzić do temp. $20 \pm 0,1^\circ\text{C}$ i uzupełnić destylat wodą destylowaną OD o temp. $20 \pm 0,1^\circ\text{C}$ do 100,0 mL. Zmierzyć względną gęstość w temp. $20 \pm 0,1^\circ\text{C}$ przy użyciu piknomietru lub gęstościomierza z oscylacyjnym przełącznikiem.

Wartości podane w tabeli 2.9.10.-1 w kolumnie 3 należy pomnożyć przez 4, aby obliczyć procent objętościowy etanolu (V/V) w preparacie. Po obliczeniu zawartości etanolu przy użyciu tabeli, zaokrąglić wynik do jednego miejsca po przecinku.

Tabela 2.9.10.-1. Zależność pomiędzy gęstością, gęstością względną i zawartością etanolu

ρ_{20} ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$)	Względna gęstość destylatu mierzona w powietrzu d_{20}^{20}	Zawartość etanolu wyrażona w pro- centach (V/V) w temp. 20°C
968,0	0,9697	25,09
968,5	0,9702	24,64
969,0	0,9707	24,19
969,5	0,9712	23,74
970,0	0,9717	23,29
970,5	0,9722	22,83
971,0	0,9727	22,37
971,5	0,9733	21,91
972,0	0,9738	21,45
972,5	0,9743	20,98
973,0	0,9748	20,52
973,5	0,9753	20,05
974,0	0,9758	19,59
974,5	0,9763	19,12
975,0	0,9768	18,66
975,5	0,9773	18,19
976,0	0,9778	17,73
976,5	0,9783	17,25
977,0	0,9788	16,80
977,5	0,9793	16,34
978,0	0,9798	15,88
978,5	0,9803	15,43
979,0	0,9808	14,97
979,5	0,9813	14,52
980,0	0,9818	14,07
980,5	0,9823	13,63
981,0	0,9828	13,18
981,5	0,9833	12,74
982,0	0,9838	12,31
982,5	0,9843	11,87

ρ_{20} ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$)	Względna gęstość destylatu mierzona w powietrzu d_{20}^{20}	Zawartość etanolu wyrażona w pro- centach (V/V) w temp. 20°C
983,0	0,9848	11,44
983,5	0,9853	11,02
984,0	0,9858	10,60
984,5	0,9863	10,18
985,0	0,9868	9,76
985,5	0,9873	9,35
986,0	0,9878	8,94
986,5	0,9883	8,53
987,0	0,9888	8,13
987,5	0,9893	7,73
988,0	0,9898	7,34
988,5	0,9903	6,95
989,0	0,9908	6,56
989,5	0,9913	6,17
990,0	0,9918	5,79
990,5	0,9923	5,42
991,0	0,9928	5,04
991,5	0,9933	4,67
992,0	0,9938	4,30
992,5	0,9943	3,94
993,0	0,9948	3,58
993,5	0,9953	3,22
994,0	0,9958	2,86
994,5	0,9963	2,51
995,0	0,9968	2,16
995,5	0,9973	1,82
996,0	0,9978	1,47
996,5	0,9983	1,13
997,0	0,9988	0,80
997,5	0,9993	0,46
998,0	0,9998	0,13

Metoda hydrometryczna. Do kolby destylacyjnej przenieść 50,0 mL preparatu badanego, odmierzonego w temp. $20 \pm 0,1^\circ\text{C}$, dodać 200–300 mL wody destylowanej OD i prowadzić destylację w sposób podany powyżej, zbierając co najmniej 180 mL destylatu do kolby miarowej. Doprowadzić do temp. $20 \pm 0,1^\circ\text{C}$ i uzupełnić destylat wodą destylowaną OD o temp. $20 \pm 0,1^\circ\text{C}$ do 250,0 mL.

Przenieść rozcieńczony destylat do cylindra, którego średnica jest co najmniej o 6 mm szersza niż bańka hydrometru. Jeżeli objętość jest niewystarczająca, zwiększyć 2-krotnie objętość próbki i uzupełnić destylat wodą destylowaną OD o temp. $20 \pm 0,1^\circ\text{C}$ do 500,0 mL.

Stężenie etanolu należy pomnożyć przez 5, aby uwzględnić rozcieńczenie w trakcie pomiaru. Po obliczeniu zawartości etanolu wg tabeli 2.9.10.-1, zaokrąglić wynik do jednego miejsca po przecinku.

METODA B

Metoda chromatografii gazowej *head-space* (2.2.28).

Roztwór wzorca wewnętrznego. Uzupełnić 1,0 mL propanolu OD1 wodą OD do 100,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL roztworu wodą OD do 20,0 mL.

Roztwór badany. Objętość preparatu badanego odpowiadającą 0,4 g etanolu uzupełnić wodą OD do 50,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL roz-

tworu wodą OD do 20,0 mL. Do 2,0 mL tego roztworu dodać 1,0 mL roztworu wzorca wewnętrznego i uzupełnić wodą OD do 20,0 mL. Przenieść 2,0 mL tego roztworu do fiolki iniekcyjnej.

Roztwór porównawczy (a). Uzupełnić 5,0 mL bezwodnego etanolu OD wodą OD do 100,0 mL. Uzupełnić 25,0 mL roztworu wodą OD do 100,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL tego roztworu wodą OD do 20,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Zmieszać 0,5 mL roztworu porównawczego (a) i 1,0 mL roztworu wzorca wewnętrznego, i uzupełnić wodą OD do 20,0 mL. Przenieść 2,0 mL tego roztworu do fiolki iniekcyjnej.

Roztwór porównawczy (c). Zmieszać 1,0 mL roztworu porównawczego (a) i 1,0 mL roztworu wzorca wewnętrznego, i uzupełnić wodą OD do 20,0 mL. Przenieść 2,0 mL tego roztworu do fiolki iniekcyjnej.

Roztwór porównawczy (d). Zmieszać 1,5 mL roztworu porównawczego (a) i 1,0 mL roztworu wzorca wewnętrznego, i uzupełnić wodą OD do 20,0 mL. Przenieść 2,0 mL tego roztworu do fiolki iniekcyjnej.

Roztwór porównawczy (e). Uzupełnić 1,0 mL metanolu OD2 wodą OD do 100,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL roztworu wodą OD do 20,0 mL.

Roztwór porównawczy (f). Zmieszać 1,0 mL roztworu wzorca wewnętrznego, 2,0 mL roztworu porównawczego (a) i 2,0 mL roztworu porównawczego (e), i uzupełnić wodą OD do 20,0 mL. Przenieść 2,0 mL tego roztworu do fiolki iniekcyjnej.

Fiolki natychmiast zamknąć szczelnie gumowymi korkami pokrytymi politetrafluoroetylenem i zabezpieczyć aluminiowymi zaciskami nasadkami.

Kolumna:

- materiał: stopiona krzemionka;
- wymiary: długość 30 m, średnica wewnętrzna 0,53 mm;
- faza nieruchoma: poli[(cyjanopropyl)(fenylo)][dimetylo]siloksan OD (grubość warstwy 3 μm).

Gaz nośny: hel do chromatografii OD.

Szybkość przepływu: 3 mL/min.

Stosunek strumienia dzielonego: 1:50.

Warunki statycznej metody *head-space*, które mogą być użyte:

- temperatura równoważenia: 85°C ;
- czas równoważenia: 20 min.

Temperatura:

	Czas (min)	Temperatura ($^\circ\text{C}$)
Kolumna	0 – 1,6	40
	1,6 – 9,9	40 $\rightarrow$ 65
	9,9 – 13,6	65 $\rightarrow$ 175
	13,6 – 20	175
Dozownik próbki		200
Detektor		200

Detekcja: płomieniowo-jonizacyjna.

Wprowadzenie: co najmniej 3-krotnie 1,0 mL fazy gazowej roztworu badanego i roztworów porównawczych (b), (c), (d) i (f).

Kolejność wymywania: metanol, etanol, propanol.

Retencja względna w porównaniu z etanolem (czas retencji = ok. 5,3 min): metanol = ok. 0,8; propanol = ok. 1,6.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (f):

- rozdzielczość: nie mniej niż 5 pomiędzy pikami metanolu i etanolu.

Sporządzić krzywą kalibracyjną odkładając stężenia etanolu w roztworach porównawczych (b), (c), (d) i (f) na osi odciętych, a średni stosunek powierzchni piku etanolu do powierzchni piku wzorca wewnętrznego na odpowiadających chromatogramach, na osi rzędnych.

Obliczyć procentową zawartość etanolu w preparacie badanym.

METODA C

Chromatografia gazowa (2.2.28).

Roztwór wzorca wewnętrznego. Uzupełnić 1,0 mL propanolu OD1 wodą OD do 100,0 mL.

Roztwór badany. Objętość preparatu badanego odpowiadającą 1 g etanolu uzupełnić wodą OD do 50,0 mL. Do 1,0 mL tego roztworu dodać 1,0 mL roztworu wzorca wewnętrznego i uzupełnić wodą OD do 20,0 mL.

Roztwór porównawczy (a). Uzupełnić 1,0 mL bezwodnego etanolu OD wodą OD do 50,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Uzupełnić 1,0 mL metanolu OD2 wodą OD do 100,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL roztworu wodą OD do 20,0 mL.

Roztwór porównawczy (c). Zmieszać 1,0 mL roztworu wzorca wewnętrznego, 1,0 mL roztworu porównawczego (a) i 2,0 mL roztworu porównawczego (b), i uzupełnić wodą OD do 20,0 mL.

Kolumna:

- **materiał:** stopiona krzemionka;
- **wymiary:** długość 30 m, średnica wewnętrzna 0,53 mm;
- **faza nieruchoma:** poli[(cyjanopropyl)(fenylo)][dimetylo]siloksan OD (grubość warstwy 3 µm).

Gaz nośny: hel do chromatografii OD.

Szybkość przepływu: 3 mL/min.

Stosunek strumienia dzielonego: 1:50.

Temperatura:

	Czas (min)	Temperatura (°C)
Kolumna	0 – 1,6	40
	1,6 – 9,9	40 → 65
	9,9 – 13,6	65 → 175
	13,6 – 20	175
Dozownik próbki		200
Detektor		200

Detekcja: płomieniowo-jonizacyjna.

Wprowadzenie: co najmniej 3-krotnie 1,0 µL roztworu badanego i roztworu porównawczego (c).

Kolejność wymywania: metanol, etanol, propanol.

Retencja względna w porównaniu z etanolem (czas retencji = ok. 5,3 min): metanol = ok. 0,8; propanol = ok. 1,6.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (c):

- **rozdzielczość:** nie mniej niż 5 pomiędzy pikami metanolu i etanolu.

Obliczyć zawartość etanolu w procentach (V/V) wg poniższego wzoru:

$$\frac{A_1 \times I_2 \times 100}{A_2 \times I_1 \times V_1}$$

A_1 = powierzchnia pików etanolu na chromatogramie roztworu badanego;

A_2 = powierzchnia pików etanolu na chromatogramie roztworu porównawczego (c);

I_1 = powierzchnia pików wzorca wewnętrznego na chromatogramie roztworu badanego;

I_2 = powierzchnia pików wzorca wewnętrznego na chromatogramie roztworu porównawczego (c);

V_1 = objętość preparatu badanego w roztworze badanym, w mililitrach.

07/2019:20911

2.9.11. BADANIE ZAWARTOŚCI METANOLU I 2-PROPANOLU

METODA A

Chromatografia gazowa *head-space* (2.2.28).

Roztwór wzorca wewnętrznego. Uzupełnić 1,0 mL propanolu OD1 wodą OD do 100,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL roztworu wodą OD do 20,0 mL.

Roztwór badany. Zmieszać 1,0 mL roztworu wzorca wewnętrznego i 4,0 mL preparatu badanego, i uzupełnić wodą OD do 20,0 mL. Przenieść 2,0 mL tego roztworu do fiolki iniekcyjnej.

Roztwór porównawczy (a). Zmieszać 1,0 mL metanolu OD2 i 1,0 mL 2-propanolu OD2, i uzupełnić wodą OD do 100,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL roztworu wodą OD do 20,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Uzupełnić 5,0 mL bezwodnego etanolu OD wodą OD do 100,0 mL. Uzupełnić 25,0 mL roztworu wodą OD do 100,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL tego roztworu wodą OD do 20,0 mL.

Roztwór porównawczy (c). Zmieszać 1,0 mL roztworu wzorca wewnętrznego, 2,0 mL roztworu porównawczego (a) i 2,0 mL roztworu porównawczego (b), i uzupełnić wodą OD do 20,0 mL. Przenieść 2,0 mL tego roztworu do fiolki iniekcyjnej.

Fiolki natychmiast zamknąć szczelnie gumowymi korkami pokrytymi politetrafluoroetylenem i zabezpieczyć aluminiowymi zaciskami nasadkami.

Kolumna:

- **materiał:** stopiona krzemionka;
- **wymiary:** długość 30 m, średnica wewnętrzna 0,53 mm;
- **faza nieruchoma:** poli[(cyjanopropyl)(fenylo)][dimetylo]siloksan OD (grubość warstwy 3 µm).

Gaz nośny: hel do chromatografii OD.

Szybkość przepływu: 3 mL/min.

Stosunek strumienia dzielonego: 1:50.

Warunki statycznej metody head-space, które mogą być użyte:

- **temperatura równoważenia:** 85°C;

- **czas równoważenia:** 20 min.

Temperatura:

	Czas (min)	Temperatura (°C)
Kolumna	0 – 1,6	40
	1,6 – 9,9	40 → 65
	9,9 – 13,6	65 → 175
	13,6 – 20	175
Dozownik próbki		200
Detektor		200

Detekcja: płomieniowo-jonizacyjna.

Wprowadzenie: co najmniej 3-krotnie 1,0 mL fazy gazowej roztworu badanego i roztworu porównawczego (c).

Kolejność wymywania: metanol, etanol, 2-propanol, 1-propanol.

Retencja względna w porównaniu z etanolem (czas retencji = ok. 5,3 min): metanol = ok. 0,8; 2-propanol = ok. 1,2; 1-propanol = ok. 1,6.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (c):

- **rozdzielczość:** nie mniej niż 5 pomiędzy pikami metanolu i etanolu.

Obliczyć zawartość metanolu w procentach (V/V) wg poniższego wzoru:

$$\frac{A_1 \times I_2}{A_2 \times I_1 \times 40}$$

A_1 = powierzchnia pików metanolu na chromatogramie roztworu badanego;

A_2 = powierzchnia pików metanolu na chromatogramie roztworu porównawczego (c);

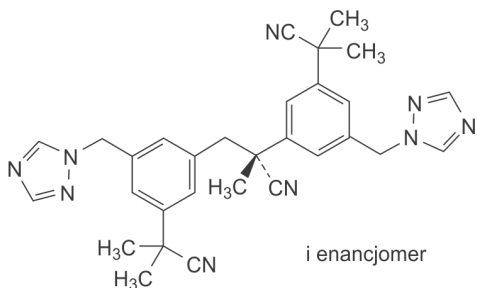
I_1 = powierzchnia pików wzorca wewnętrznego na chromatogramie roztworu badanego;

I_2 = powierzchnia pików wzorca wewnętrznego na chromatogramie roztworu porównawczego (c).

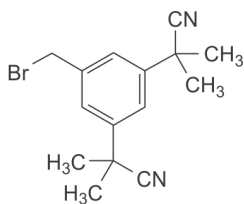
Obliczyć zawartość 2-propanolu w procentach (V/V) wg poniższego wzoru:

$$\frac{A_3 \times I_2}{A_4 \times I_1 \times 40}$$

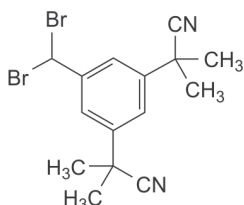
A_3 = powierzchnia pików 2-propanolu na chromatogramie roztworu badanego;



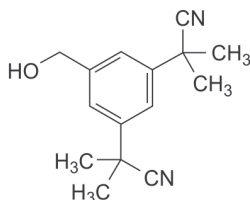
B. (2*RS*)-2,3-bis[3-(1-cyano-1-metyloetylo)-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilometylo)fenylo]-2-metylopropanonitryl,



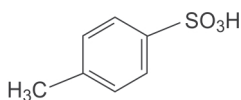
C. 2,2'-[5-(bromometylo)benzeno-1,3-diylo]-bis(2-metylopropanonitryl),



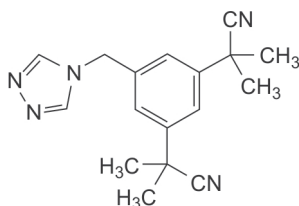
D. 2,2'-[5-(dibromometylo)benzeno-1,3-diylo]-bis(2-metylopropanonitryl),



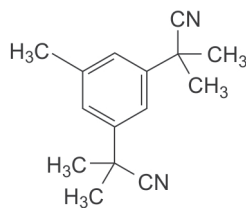
E. 2,2'-[5-(hydroksymetylo)benzeno-1,3-diylo]-bis(2-metylopropanonitryl),



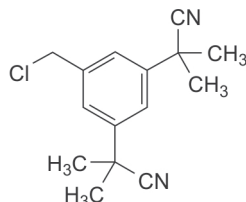
F. kwas 4-metylobenzenosulfonowy,



G. 2,2'-[5-(4*H*-1,2,4-triazol-4-ilometylo)benzeno-1,3-diylo]-bis(2-metylopropanonitryl),



H. 2,2'-[5-(5-metylobenzeno-1,3-diylo)bis(2-metylopropanonitryl),



I. 2,2'-[5-(chlorometylo)benzeno-1,3-diylo]-bis(2-metylopropanonitryl).

04/2018:0008

AQUA PURIFICATA

Woda oczyszczona

Water, purified; Eau purifiée

H₂O

m.cz. 18,02

DEFINICJA

Woda do wytwarzania produktów leczniczych, którym nie stawia się jednocześnie wymagań jałowości i apirogenności, jeżeli nie zostało inaczej uzasadnione i zatwierdzone.

Woda oczyszczona produkcyjna

Syn.⁽¹⁾ Woda oczyszczona do bezpośredniego użycia

WYTWARZANIE

Woda oczyszczona produkcyjna jest otrzymywana metodą destylacji, wymiany jonowej, odwróconej osmozy lub inną metodą z wody przeznaczonej do spożycia przez ludzi odpowiadającej obowiązującym wymaganiom ustalonym przez organ upoważniony.

Woda oczyszczona produkcyjna jest przechowywana i rozprowadzana do produkcji w warunkach zabezpieczających przed wzrostem drobnoustrojów i wprowadzeniem innych zanieczyszczeń.

Kontrola zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Podczas produkcji i przechowywania wody oczyszczonej produkcyjnej należy podjąć odpowiednie działania, aby liczba drobnoustrojów podlegała odpowiedniej kontroli i monitorowaniu. Ustala się odpowiednie poziomy ostrzegawcze oraz interwencyjne umożliwiające wykrycie niepożądanego wzrostu zanieczyszczenia mikrobiologicznego. W normalnych warunkach właściwy poziom interwencyjny wynosi 100 CFU w 1 mL wody, wykrywanych w badaniu z użyciem sączków membranowych o nominalnej wielkości porów nie większej niż 0,45 µm i podłoża agarowego R2A, prowadząc inkubację co najmniej 5 dni w temp. 30–35°C. Wielkość próbki użytej do badania zależy od spodziewanego wyniku.

Agar R2A

Wyciąg drożdżowy	0,5 g
Pepton proteose	0,5 g
Hydrolyzат kazeiny	0,5 g

⁽¹⁾ Narodowa nazwa synonimowa.

Glukoza	0,5 g
Skrobia	0,5 g
Dipotasu wodorofosforan	0,3 g
Magnezu siarczan bezwodny	0,024 g
Sodu pirogronian	0,3 g
Agar	15,0 g
Woda oczyszczona	do 1000 mL

Doprowadzić pH, aby po sterylizacji wynosiło $7,2 \pm 0,2$. Wyjaławiać 15 min ogrzewając w sterylizatorze parowym w temp. 121°C.

Żyzność podłoża agarowego R2A

- **Przygotowanie szczepów testowych.** Stosować standaryzowane stabilne zawiesiny szczepów testowych lub przygotować je jak podano w tabeli 0008.-1. Stosuje się takie techniki postępowania z materiałem siewnym (systemy serii siewnej), aby zdolne do życia drobnoustroje używane do zaszczepiania, pochodziły z nie wyższego niż 5 pasaż macierzystej serii siewnej. Hodować oddzielnie każdy ze szczepów bakterii jak podano w tabeli 0008.-1. Do przygotowania zawiesiny testowej użyć zbuforowanego roztworu chlorku sodu z peptonem o pH 7,0 lub roztworu buforowego fosforanowego o pH 7,2. Użyć zawiesiny w czasie 2 h lub w czasie 24 h, jeżeli jest przechowana w temp. 2–8°C. Zamiast przygotowania i rozcieńczenia świeżej zawiesiny komórek wegetatywnych *Bacillus subtilis* można przygotować stabilną zawiesinę spor i wtedy w badaniu używać odpowiedniej objętości zawiesiny spor. Stabilna zawiesina spor może być przechowywana w temp. 2–8°C przez okres potwierdzony w procesie walidacji.
- **Żyzność podłoża.** Badać każdą serię gotowego podłoża i każdą serię podłoża przygotowanego z odwodnionego podłoża lub z podanych składników. Zaszczepić oddzielne płytki agaru R2A małą liczbą komórek (nie więcej niż 100 CFU) drobnoustrojów podanych w tabeli 0008.-1. Inkubować w warunkach podanych w tabeli. Uzyskany wzrost nie może być więcej niż 2 razy mniejszy/większy od obliczonej wartości dla standaryzowanego inokulum. W przypadku świeżo przygotowanego inokulum, obserwuje się wzrost drobnoustrojów podobny do wzrostu uzyskanego na wcześniej zbadanej i zatwierdzonej serii podłoża.

Tabela 0008.-1. Żyzność agaru R2A

Drobnoustrój	Przygotowanie szczepu testowego	Wzrost drobnoustrojów
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> jak: ATCC 9027 NCIMB 8626 CIP 82.118 NBRC 13275	Agar z hydrolizatem kazeiny i soi lub bulion z hydrolizatem kazeiny i soi 30–35°C 18–24 h	Agar R2A ≤ 100 CFU 30–35°C ≤ 3 dni
<i>Bacillus subtilis</i> jak: ATCC 6633 NCIMB 8054 CIP 52.62 NBRC 3134	Agar z hydrolizatem kazeiny i soi lub bulion z hydrolizatem kazeiny i soi 30–35°C 18–24 h	Agar R2A ≤ 100 CFU 30–35°C ≤ 3 dni

Całkowity węgiel organiczny lub substancje utleniające się. Wykonać badanie zawartości całkowitego węgla organicznego (2.2.44) ustalając wartość graniczną 0,5 mg/L lub wykonać alternatywne badanie zawartości substancji utleniających się: do 100 mL wody badanej dodać 10 mL rozcieńczonego kwasu siarkowego OD i 0,1 mL roztworu nadmanganianu potasu (0,02 mol/L) RM, i utrzymywać 5 min we wrzeniu; roztwór pozostaje jasnoróżowy.

Przewodność. Oznaczyć przewodność w pobranej próbce wody lub prowadzić pomiar w linii produkcyjnej, stosując podane poniżej warunki.

URZĄDZENIE

Naczynko konduktometryczne:

- elektrody z odpowiedniego materiału, np. ze stali nierdzewnej;
- wartość stałej naczynka: stała naczynka jest zazwyczaj poświadczona przez producenta, a następnie jest sprawdzana w odpowiednich odstępach czasu z użyciem certyfikowanego roztworu porównawczego o przewodności mniejszej niż $1500 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ lub przez porównanie z naczynkiem o znanej certyfikowanej stałej; stałą naczynka uznaje się za potwierdzoną, jeżeli zmierzona wartość wynosi $\pm 2\%$ wartości certyfikowanej, w przeciwnym przypadku należy dokonać ponownej kalibracji.

Konduktometr: dokładność 0,1 $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ lub większa; wyznaczona w najniższym zakresie pomiarowym.

Kalibracja systemu (naczynko konduktometryczne i konduktometr):

- wobec jednego lub większej liczby odpowiednich certyfikowanych roztworów porównawczych;
- dokładność: $\pm 3\%$ mierzonej wartości przewodności powiększona o 0,1 $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$.

Kalibracja konduktometru: kalibrację prowadzi się dla każdego z używanych zakresów pomiarowych, po odłączeniu naczynka pomiarowego, stosując certyfikowane precyzyjne oporniki lub inne właściwe urządzenia, charakteryzujące się niepewnością pomiaru nie większą niż 0,1% wartości certyfikowanej.

Jeżeli naczynko konduktometryczne w linii produkcyjnej nie może być odłączone, kalibrację systemu można wykonać wobec skalibrowanego miernika przewodności z naczynkiem konduktometrycznym umieszczonym w linii przepływu wody, w pobliżu kalibrowanego naczynka.

Pomiar temperatury: tolerancja $\pm 2^\circ\text{C}$.

POSTĘPOWANIE

Zmierzyć przewodność właściwą bez kompensacji temperatury, lecz z jej jednoczesną rejestracją. Pomiar z kompensacją temperatury może być wykonany po odpowiedniej walidacji.

Woda badana spełnia wymagania, jeżeli zmierzona przewodność nie jest większa od wartości podanej w tabeli 0008.-2. dla temperatury, w której wykonano badanie.

Tabela 0008.-2. Wymagania dla przewodności właściwej w zależności od temperatury

Temperatura (°C)	Przewodność właściwa ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$)
0	2,4
10	3,6
20	4,3
25	5,1
30	5,4
40	6,5
50	7,1
60	8,1
70	9,1
75	9,7
80	9,7
90	9,7
100	10,2

Dla temperatury niepodanej w tabeli 0008.-2. obliczyć wymaganą wartość przewodności ekstrapolując dane dla najbliższej niższej i najbliższej wyższej temperatury.

Zanieczyszczenia pierwiastkami. Jeżeli woda oczyszczona produkcyjna nie spełnia wymagań przewodności podanych w monografii *Woda do wstrzykiwań* (0169) produkcyjna, wykonywana jest analiza ryzyka zgodnie z rozdziałem 5.20. **Zanieczyszczenia pierwiastkami.** Analiza ryzyka powinna uwzględ-

niać rolę wody w procesie wytwarzania, szczególnie gdy woda jest używana w procesie, ale nie jest potem obecna w produkcie końcowym.

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: przezroczysta i bezbarwna ciecz.

BADANIA

Azotany: nie więcej niż 0,2 µg/mL.

Umieścić 5 mL wody badanej w probówce zanurzonej w wodzie z lodem, dodać 0,4 mL roztworu chlorku potasu OD (100 g/L), 0,1 mL roztworu difenyloaminy OD i kroplami, wstrząsając, 5 mL kwasu siarkowego wolnego od azotu OD. Przenieść probówkę do łaźni wodnej o temp. 50°C. Po 15 min niebieskie zabarwienie roztworu nie jest intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego przygotowanego w tym samym czasie i w taki sam sposób używając mieszaniny 4,5 mL wody wolnej od azotanów OD i 0,5 mL roztworu wzorcowego azotanów (2 µg NO₃/mL) OD.

Glin (2.4.17): nie więcej niż 10 µg/L, jeżeli woda oczyszczona produkcyjna jest przeznaczona do sporządzania roztworów do dializy.

Roztwór podany. Do 400 mL wody badanej dodać 10 mL roztworu buforowego octanowego o pH 6,0 OD i 100 mL wody destylowanej OD.

Roztwór porównawczy. Zmieszać 2 mL roztworu wzorcowego glinu (2 µg Al/mL) OD, 10 mL roztworu buforowego octanowego o pH 6,0 OD i 98 mL wody destylowanej OD.

Roztwór ślepej próby. Zmieszać 10 mL roztworu buforowego octanowego o pH 6,0 OD i 100 mL wody destylowanej OD.

Endotoksyny bakteryjne (2.6.14): mniej niż 0,25 IU/mL, jeżeli woda oczyszczona produkcyjna jest przeznaczona do sporządzania roztworów do dializy, bez zachowania odpowiedniej procedury pozwalającej na usunięcie endotoksyn bakteryjnych.

OZNAKOWANIE

Na etykiecie podać, jeżeli dotyczy, że substancja jest odpowiednia do wytwarzania roztworów do dializy.

Woda oczyszczona w pojemnikach

DEFINICJA

Woda oczyszczona produkcyjna, która została rozdzoszona do odpowiednich pojemników i jest przechowywana w warunkach zapewniających jej wymaganą czystość mikrobiologiczną. Woda oczyszczona w pojemnikach nie zawiera dodatkowych substancji.

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: przezroczysta i bezbarwna ciecz.

BADANIA

Woda oczyszczona w pojemnikach spełnia wymagania podane dla wody oczyszczonej produkcyjnej oraz następujące wymagania dodatkowe.

Kwasowość lub zasadowość. Do 10 mL wody badanej, świeżo przegotowanej i ochłodzonej w kolbie ze szkła borokrzemianowego, dodać 0,05 mL roztworu czerwieni metylowej OD. Roztwór nie zabarwia się czerwono.

Do 10 mL wody badanej, świeżo przegotowanej i ochłodzonej w kolbie ze szkła borokrzemianowego, dodać 0,1 mL roztworu błękitu bromotymolowego OD1. Roztwór nie zabarwia się niebiesko.

Substancje utleniające się. Do 100 mL wody badanej dodać 10 mL rozcieńczonego kwasu siarkowego OD oraz 0,1 mL roztworu nadmanganianu potasu (0,02 mol/L) RM i utrzymywać 5 min we wrzeniu. Roztwór pozostaje jasnoróżowy.

Chlorki. Do 10 mL wody badanej dodać 1 mL rozcieńczonego kwasu azotowego OD i 0,2 mL roztworu azotanu srebra OD2. Wygląd roztworu nie ulega zmianie przez co najmniej 15 min.

Siarczany. Do 10 mL wody badanej dodać 0,1 mL rozcieńczonego kwasu solnego OD i 0,1 mL roztworu chlorku baru OD1. Wygląd roztworu nie ulega zmianie przez co najmniej 1 h.

Sole amonowe: nie więcej niż 0,2 µg/mL.

Do 20 mL wody badanej dodać 1 mL zasadowego roztworu tetrajodortęcianu potasu OD. Po 5 min obserwować roztwór wzdłuż pionowej osi probówki. Zabarwienie roztworu nie jest intensywniejsze niż zabarwienie wzorca przygotowanego w tym samym czasie przez dodanie 1 mL zasadowego roztworu tetrajodortęcianu potasu OD do mieszaniny 4 mL roztworu wzorcowego jonów amonowych (1 µg NH₄/mL) OD i 16 mL wody wolnej od jonów amonowych OD.

Wapń i magnez. Do 100 mL wody badanej dodać 2 mL roztworu buforowego chlorku amonowego o pH 10,0 OD, 50 mg rozciarki czerni eriochromowej 11 OD i 0,5 mL roztworu edetynianu sodu (0,01 mol/L) RM. Powstaje czyste niebieskie zabarwienie.

Pozostałość po odparowaniu: nie więcej niż 0,001%.

Odparować 100 mL wody badanej na łaźni wodnej do sucha i wysuszyć pozostałość w suszarce w temp. 100–105°C. Masa pozostałości nie jest większa niż 1 mg.

Zanieczyszczenia mikrobiologiczne

TAMC: kryterium akceptacji 10² CFU/mL (2.6.12). Użyć podłoża agarowego z hydrolizatem kazeiny i soi.

OZNAKOWANIE

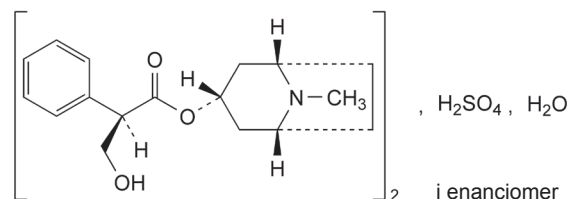
Na etykiecie podać, jeżeli dotyczy, że substancja jest odpowiednia do wytwarzania roztworów do dializy.

04/2008:0068
zmieniona (9.3)

ATROPINI SULFAS

Atropiny siarczan

Atropine sulfate; Atropine (sulfate d')



C₃₄H₄₈N₂O₁₀S₂H₂O
[5908-99-6]

m.cz. 695

DEFINICJA

Bis[(1R,3r,5S)-8-metylo-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-ylu (2RS)-3-hydroksy-2-fenylpropanianu]siarczan, jednowodny.

Zawartość: od 99,0% do 101,0% (w przeliczeniu na bezwodną substancję).

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały, krystaliczny proszek lub bezbarwne kryształy.

Rozpuszczalność: substancja bardzo łatwo rozpuszczalna w wodzie, łatwo rozpuszczalna w etanolu (96%).

TOŻSAMOŚĆ

Tożsamość pierwsza: A, B, E.

Tożsamość druga: C, D, E, F.

A. Skręcalność optyczna (patrz „Badania”).

B. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: siarczan atropiny CSP.

Szybkość przepływu: 1,0 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 215 nm.

Wprowadzenie: 10 µL.

Retencja względna w porównaniu z etambutolem (czas retencji = ok. 14 min): zanieczyszczenie B = ok. 1,3.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

– rozdzielczość: nie mniej niż 4,0 pomiędzy pikami etambutolu i zanieczyszczenia B.

Wartości graniczne:

- zanieczyszczenie B: nie więcej niż 2-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (1,0%);
- zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślane z retencją względną od 0,75 do 1,5 w porównaniu z etambutolem: dla każdego zanieczyszczenia nie więcej niż 0,2-krotność powierzchni pików etambutolu na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,10%);
- suma zanieczyszczeń (zanieczyszczenie B i zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślane z retencją względną od 0,75 do 1,5 w porównaniu z etambutolem): nie więcej niż 2-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (1,0%);
- wartość graniczna pominięcia: 0,1-krotność powierzchni pików etambutolu na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,05%).

Zanieczyszczenie D (1,2-dichloroetan) (2.4.24): nie więcej niż 5 µg/g.

Strata masy po suszeniu (2.2.32): nie więcej niż 0,5%; po suszeniu 0,500 g substancji badanej 3 h w suszarce w temp. 105°C.

Popiół siarczanowy (2.4.14): nie więcej niż 0,1%; do wykonania badania użyć 1,0 g substancji badanej.

ZAWARTOŚĆ

Rozpuścić 0,200 g substancji badanej w 50 mL wody OD i dodać 1,0 mL kwasu solnego (0,1 mol/L) RM. Miareczkować potencjometrycznie (2.2.20) roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM. Odczytać objętość dodaną pomiędzy 2 punktami przebiegu.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 27,72 mg chlorowodoru etambutolu ($C_{10}H_{26}Cl_2N_2O_2$).

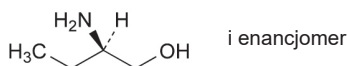
PRZECHOWYWANIE

W hermetycznym pojemniku.

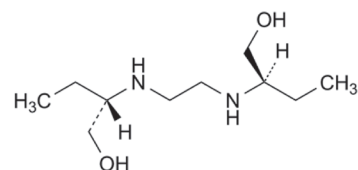
ZANIECZYSZCZENIA

Zanieczyszczenia indywidualnie określone: A, B, D.

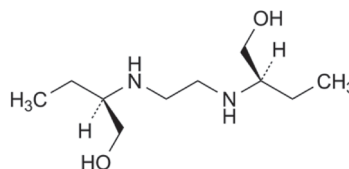
Inne wykrywalne zanieczyszczenia (następujące substancje, jeżeli są obecne w wystarczającej ilości, mogą być wykryte w jednym z badań podanych w monografii. Są ograniczone przez ogólne kryterium akceptacji dla innych lub nieokreślanych indywidualnie zanieczyszczeń i/lub przez monografię ogólną *Corpora ad usum pharmaceuticum* (2034). Nie jest więc konieczne identyfikowanie tych zanieczyszczeń w celu wykazania zgodności substancji. Patrz także 5.10. Kontrola zanieczyszczeń w substancjach do celów farmaceutycznych): C.



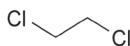
A. 2-aminobutan-1-ol,



B. (2R,2'S)-2,2'-(etylenodiimino)dibutan-1-ol (mezo-etambutol),



C. (2R,2'R)-2,2'-(etylenodiimino)dibutan-1-ol ((R,R)-etambutol),



D. 1,2-dichloroetan (chlorek etylenu).

01/2015:1317
zmieniona (8.5)

ETHANOLUM (96 PER CENTUM)⁽¹⁾

Etanol 96%

Ethanol (96 per cent); Éthanol à 96 pour cent

DEFINICJA

Zawartość:

- etanol (C_2H_6O ; m.c. 46,07): od 95,1% (V/V) (92,6% m/m) do 96,9% (V/V) (95,2% m/m) w temp. 20°C, obliczona z gęstości względnej używając tabel alkoholometrycznych (5.5);
- woda.

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: bezbarwna, przezroczysta, lotna, łatwopalna ciecz, higroskopijna.

Rozpuszczalność: substancja miesza się z wodą i z chlorkiem metylenu.

Substancja pali się niebieskim, bezdymnym płomieniem.

Temperatura wrzenia: ok. 78°C. ◆

TOŻSAMOŚĆ

Tożsamość pierwsza: A, B.

Tożsamość druga: A, C, D.

A. Gęstość względna (patrz „Badania”).

B. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: widmo porównawcze Ph. Eur. etanolu (96%).

◇ C. Zmieszać w probówce 0,1 mL substancji badanej z 1 mL roztworu nadmanganianu potasu OD (10 g/L) i 0,2 mL rozcieńczonego kwasu siarkowego OD. Przykryć natychmiast bibułą filtracyjną zwilżoną świeżo przygotowanym roztworem zawierającym 0,1 g nitroprusydu sodu OD i 0,5 g uwodnionej piperazyny OD w 5 mL wody OD. Po kilku minutach na bibule filtracyjnej pojawia się intensywne niebieskie zabarwienie, które blednie po 10–15 min.

D. Do 0,5 mL substancji badanej dodać 5 mL wody OD, 2 mL rozcieńczonego roztworu wodorotlenku sodu OD, następnie dodać powoli 2 mL roztworu jodu (0,05 mol/L) RM. W czasie 30 min wytrąca się żółty osad. ◇

BADANIA

Wygląd. Substancja badana jest przezroczysta (2.2.1) i bezbarwna (2.2.2, metoda II) w porównaniu z wodą OD. Uzupełnić 1,0 mL substancji badanej wodą OD do 20 mL. Po 5 min rozcieńczony roztwór pozostaje przezroczysty (2.2.1) w porównaniu z wodą OD.

Kwasowość lub zasadowość. Do 20 mL substancji badanej dodać 20 mL wody pozbawionej dwutlenku węgla OD i 0,1 mL

⁽¹⁾ Monografia ta została poddana procesowi harmonizacji wymagań farmakopealnych. Patrz rozdział 5.8. Harmonizacja wymagań farmakopealnych.

roztworu fenoloftaleiny OD. Roztwór jest bezbarwny. Dodać 1,0 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,01 mol/L) RM. Roztwór jest różowy (30 µg/mL, w przeliczeniu na kwas octowy).

Gęstość względna (2.2.5): od 0,805 do 0,812.

Absorbancja (2.2.25): nie więcej niż 0,40 przy 240 nm, 0,30 w zakresie od 250 nm do 260 nm i 0,10 w zakresie od 270 nm do 340 nm. Widmo występuje w postaci stale zstępującej krzywej bez obserwowanych pików lub przebieg.

Wykonać badanie w zakresie od 235 nm do 340 nm w warstwie 5 cm używając wody OD jako odnośnika.

Zanieczyszczenia lotne. Chromatografia gazowa (2.2.28).

Roztwór badany (a). Substancja badana.

Roztwór badany (b). Dodać 150 µL 4-metylopentan-2-olu OD do 500,0 mL substancji badanej.

Roztwór porównawczy (a). Uzupełnić 100 µL bezwodnego metanolu OD substancją badaną do 50,0 mL. Uzupełnić 5,0 mL roztworu substancją badaną do 50,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Uzupełnić 50 µL bezwodnego metanolu OD i 50 µL acetaldehydu OD substancją badaną do 50,0 mL. Uzupełnić 100 µL roztworu substancją badaną do 10,0 mL.

Roztwór porównawczy (c). Uzupełnić 150 µL acetalu OD substancją badaną do 50,0 mL. Uzupełnić 100 µL roztworu substancją badaną do 10,0 mL.

Roztwór porównawczy (d). Uzupełnić 100 µL benzenu OD substancją badaną do 100,0 mL. Uzupełnić 100 µL roztworu substancją badaną do 50,0 mL.

Kolumna:

- **materiał:** stopiona krzemionka;
- **wymiary:** długość 30 m, średnica wewnętrzna 0,32 mm;
- **faza nieruchoma:** poli[(cyjanopropyl)(fenylo)][dimetylo]siloksan OD (grubość warstwy 1,8 µm).

Gaz nośny: hel do chromatografii OD.

Prędkość liniowa: 35 cm/s.

Stosunek strumienia dzielonego: 1:20.

Temperatura:

	Czas (min)	Temperatura (°C)
Kolumna	0 – 12	40
	12 – 32	40 → 240
	32 – 42	240
Dozownik próbki		200
Detektor		280

Detekcja: płomieniowo-jonizacyjna.

Wprowadzenie: 1 µL.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

- **rozdzielczość:** nie mniej niż 1,5 pomiędzy pierwszym pikiem (acetaldehyd) i drugim pikiem (metanol).

Wartości graniczne:

- **metanol** na chromatogramie roztworu badanego (a): nie więcej niż 0,5-krotność powierzchni odpowiadającego pikowi na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (200 µL/L);
- **acetaldehyd + acetal:** nie więcej niż 10 µL/L, w przeliczeniu na acetaldehyd.

Obliczyć sumę zawartości acetaldehydu i acetalu w mikrolitrach na litr wg poniższego wzoru:

$$\frac{10 \times A_E}{A_T - A_E} + \frac{30 \times C_E}{C_T - C_E} \times \frac{44,05}{118,2}$$

A_E = powierzchnia pików acetaldehydu na chromatogramie roztworu badanego (a);

A_T = powierzchnia pików acetaldehydu na chromatogramie roztworu porównawczego (b);

C_E = powierzchnia pików acetalu na chromatogramie roztworu badanego (a);

C_T = powierzchnia pików acetalu na chromatogramie roztworu porównawczego (c);

44,05 = masa cząsteczkowa acetaldehydu;

118,2 = masa cząsteczkowa acetalu.

– **benzen:** nie więcej niż 2 µL/L.

Obliczyć zawartość benzenu w mikrolitrach na litr wg poniższego wzoru:

$$\frac{2B_E}{B_T - B_E}$$

B_E = powierzchnia pików benzenu na chromatogramie roztworu badanego (a);

B_T = powierzchnia pików benzenu na chromatogramie roztworu porównawczego (d).

Jeżeli to konieczne, tożsamość benzenu może być potwierdzona używając innego odpowiedniego układu chromatograficznego (faza nieruchoma o innej polarności).

– **suma innych zanieczyszczeń** na chromatogramie roztworu badanego (b): nie więcej niż powierzchnia pików 4-metylopentan-2-olu na chromatogramie roztworu badanego (b) (300 µL/L);

– **wartość graniczna pominięcia:** 0,03-krotność powierzchni pików 4-metylopentan-2-olu na chromatogramie roztworu badanego (b) (9 µL/L).

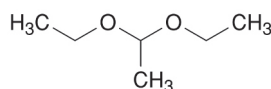
Pozostałość po odparowaniu: nie więcej niż 25 µg/mL.

Odparować 100 mL substancji badanej do sucha na łaźni wodnej i suszyć 1 h w temp. 100–105°C. Masa pozostałości nie jest większa niż 2,5 mg.

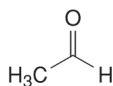
PRZECHOWYWANIE

Chronić od światła.

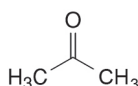
◊ZANIECZYSZCZENIA



A. 1,1-dietoksyetan (acetal),



B. acetaldehyd,



C. propan-2-on (aceton),



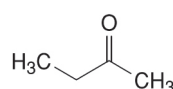
D. benzen,



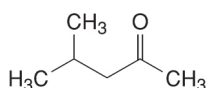
E. cykloheksan,



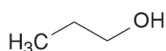
F. metanol,



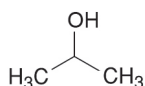
G. butan-2-on (metyloetyloketon),



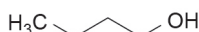
H. 4-metylopentan-2-on (metyloizobutyloketon),



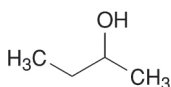
I. propan-1-ol (propanol),



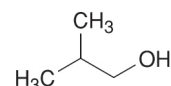
J. propan-2-ol (alkohol izopropylowy),



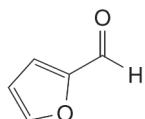
K. butan-1-ol (butanol),



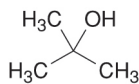
L. butan-2-ol,



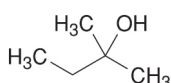
M. 2-metylopropan-1-ol (izobutanol),



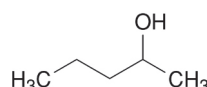
N. furano-2-karbaldehyd (furfural),



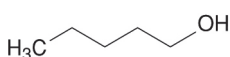
O. 2-metylopropan-2-ol (alkohol 1,1-dimetyloetylowy),



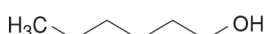
P. 2-metylobutan-2-ol,



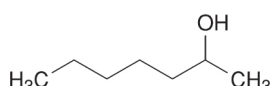
Q. pentan-2-ol,



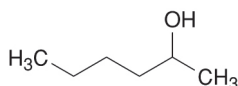
R. pentan-1-ol (pentanol),



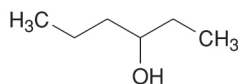
S. heksan-1-ol (heksanol),



T. heptan-2-ol,



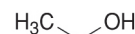
U. heksan-2-ol,



V. heksan-3-ol.◇

01/2015:1318
zmieniona (8.5)ETHANOLUM ANHYDRICUM⁽¹⁾

Etanol bezwodny

Ethanol, anhydrous; Éthanol anhydreC₂H₆O
[64-17-5]

m.cz. 46,07

DEFINICJA

Zawartość: nie mniej niż 99,5% (V/V) C₂H₆O (99,2% m/m), w temp. 20°C, obliczona z gęstości względnej używając tabel alkoholometrycznych (5.5).

◆WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: bezbarwna, przezroczysta, lotna, łatwopalna ciecz, higroskopijna.

Rozpuszczalność: substancja miesza się z wodą i z chlorkiem metylenu.

Substancja pali się niebieskim, bezdymnym płomieniem.

Temperatura wrzenia: ok. 78°C. ◆

TOŻSAMOŚĆ

Tożsamość pierwsza: A, B.

Tożsamość druga: A, C, D.

A. Gęstość względna (patrz „Badania”).

B. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: widmo porównawcze Ph. Eur. bezwodnego etanolu.

◇C. Zmieszać w probówce 0,1 mL substancji badanej z 1 mL roztworu nadmanganianu potasu OD (10 g/L) i 0,2 mL rozcieńczonego kwasu siarkowego OD. Przykryć natychmiast bibułą filtracyjną zwilżoną świeżo przygotowanym roztworem zawierającym 0,1 g nitroprusydku sodu OD i 0,5 g uwodnionej piperazyny OD w 5 mL wody OD. Po kilku minutach na bibule filtracyjnej powstaje intensywne niebieskie zabarwienie, które blednie po 10–15 min.

D. Do 0,5 mL substancji badanej dodać 5 mL wody OD, 2 mL rozcieńczonego roztworu wodorotlenku sodu OD, a następnie dodać powoli 2 mL roztworu jodu (0,05 mol/L) RM. W czasie 30 min wytrąca się żółty osad.◇

BADANIA

Wygląd. Substancja badana jest przezroczysta (2.2.1) i bezbarwna (2.2.2, metoda II) w porównaniu z wodą OD. Uzupełnić 1,0 mL substancji badanej wodą OD do 20 mL. Po 5 min rozcieńczony roztwór pozostaje przezroczysty (2.2.1) w porównaniu z wodą OD.

Kwasowość lub zasadowość. Do 20 mL substancji badanej dodać 20 mL wody pozbawionej dwutlenku węgla OD i 0,1 mL roztworu fenoloftaleiny OD. Roztwór jest bezbarwny. Dodać 1,0 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,01 mol/L) RM. Roztwór jest różowy (30 µg/mL, w przeliczeniu na kwas octowy).

Gęstość względna (2.2.5): od 0,790 do 0,793.

⁽¹⁾ Monografia ta została poddana procesowi harmonizacji wymagań farmakopealnych. Patrz rozdział 5.8. Harmonizacja wymagań farmakopealnych.

Roztwór porównawczy (e). Uzupełnić 5,0 mL roztworu porównawczego (b) wodą OD do 100,0 mL.

Kolumna:

- wymiary: długość 30 m, średnica wewnętrzna 0,53 mm;
- faza nieruchoma: 6% policyjanopropylfenylosiloksan i 94% polidimetylosiloksan.

Gaz nośny: hel do chromatografii OD.

Stosunek strumienia dzielonego: 1:10.

Prędkość liniowa: 38 cm/s.

Temperatura:

	Czas (min)	Temperatura (°C)
Kolumna	0	100
	0 – 16	100 → 220
	16 – 20	220
Dozownik próbkki		220
Detektor		250

Detekcja: płomieniowo-jonizacyjna.

Wprowadzenie: 0,5 µL.

Kolejność mycia: zanieczyszczenie A, glicerol.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (d):

- rozdzielczość: nie mniej niż 7,0 pomiędzy pikami zanieczyszczenia A i glicerolu.
- Wartości graniczne:
- zanieczyszczenie A: nie więcej niż powierzchnia odpowiadającego pikę na chromatogramie roztworu porównawczego (c) (0,1%);
- każde inne zanieczyszczenie o czasie retencji mniejszym niż czas retencji glicerolu: nie więcej niż powierzchnia pikę zanieczyszczenia A na chromatogramie roztworu porównawczego (c) (0,1%);
- suma wszystkich zanieczyszczeń o czasie retencji większym niż czas retencji glicerolu: nie więcej niż 5-krotność powierzchni pikę zanieczyszczenia A na chromatogramie roztworu porównawczego (c) (0,5%);
- wartość graniczna pominięcia: 0,05-krotność powierzchni pikę zanieczyszczenia A na chromatogramie roztworu porównawczego (e) (0,05%).

Związki chlorowcopochodne: nie więcej niż 35 µg/g.

Do 10 mL roztworu S dodać 1 mL rozcieńczonego roztworu wodorotlenku sodu OD, 5 mL wody OD i 50 mg stopu niklu z glinem (wolnego od fluorowców) OD. Ogrzewać 10 min na łaźni wodnej, ochłodzić i przesączyć. Przemycić kolbę i sączone wodą OD do uzyskania 25 mL przesączu. Do 5 mL przesączu dodać 4 mL etanolu (96%) OD, 2,5 mL wody OD, 0,5 mL kwasu azotowego OD i 0,05 mL roztworu azotanu srebra OD2 i wymieszać. Pozostawić 2 min. Opalizacja roztworu nie jest większa niż opalizacja wzorca przygotowanego w tym samym czasie, przez zmieszanie 7,0 mL roztworu wzorcowego chlorków (5 µg Cl/mL) OD, 4 mL etanolu (96%) OD, 0,5 mL wody OD, 0,5 mL kwasu azotowego OD i 0,05 mL roztworu azotanu srebra OD2.

Cukry. Do 10 mL roztworu S dodać 1 mL rozcieńczonego kwasu siarkowego OD i ogrzewać 5 min na łaźni wodnej. Dodać 3 mL wolnego od węglanów rozcieńczonego roztworu wodorotlenku sodu OD (przygotowanego wg metody podanej dla wolnego od węglanów roztworu wodorotlenku sodu (1 mol/L) RM), zmieszać i dodać kroplami 1 mL świeżo przygotowanego roztworu siarczanu miedzi(II) OD. Roztwór jest przezroczysty i niebieski. Kontynuować ogrzewanie 5 min na łaźni wodnej. Roztwór pozostaje niebieski i nie wytrąca się osad.

Chlorki (2.4.4): nie więcej niż 10 µg/g.

Uzupełnić 1 mL roztworu S wodą OD do 15 mL. Przygotować wzorec używając 1 mL roztworu wzorcowego chlorków (5 µg Cl/mL) OD, uzupełnionego wodą OD do 15 mL.

Woda (2.5.12): nie więcej niż 2,0%; do wykonania badania użyć 1,000 g substancji badanej.

Popiół siarczanowy (2.4.14): nie więcej niż 0,01%; do wykonania badania użyć 5,0 g substancji badanej po ogrzaniu do wrzenia i spalaniu.

ZAWARTOŚĆ

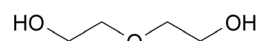
Dokładnie wymieszać 0,075 g substancji badanej z 45 mL wody OD. Dodać 25,0 mL mieszaniny 1 objętości kwasu siarkowego (0,1 mol/L) RM i 20 objętości roztworu nadjodanu sodu (0,1 mol/L) RM. Pozostawić 15 min, chroniąc od światła. Dodać 5,0 mL roztworu glikolu etylenowego OD (500 g/L) i pozostawić 20 min, chroniąc od światła. Miareczkować roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM, używając 0,5 mL roztworu fenoloftaleiny OD jako wskaźnika. Wykonać ślełą próbę.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 9,21 mg glicerolu (C₃H₈O₃).

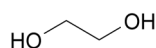
PRZECHOWYWANIE

W hermetycznym pojemniku.

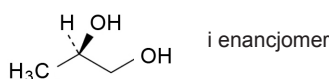
ZANIECZYSZCZENIA



A. 2,2'-oksydi(etan-1-ol) (glikol dietylenowy),



B. etano-1,2-diol (glikol etylenowy),



C. (2RS)-propano-1,2-diol (glikol propylenowy).

01/2019:0497

GLYCEROLUM (85 PER CENTUM)

Glicerol 85%

Glycerol (85 per cent); Glycérol à 85 pour cent

DEFINICJA

Wodny roztwór propan-1,2,3-triolu.

Zawartość: od 83,5% (m/m) do 88,5% (m/m) propan-1,2,3-triolu (C₃H₈O₃; m.cz. 92,1).

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: syropowata ciecz, tłusta w dotyku, bezbarwna lub prawie bezbarwna, przezroczysta, bardzo higroskopijna.

Rozpuszczalność: substancja miesza się z wodą i z etanolem (96%), trudno rozpuszczalna w acetonie, praktycznie nierozpuszczalna w olejach tłustych i w olejkach eterycznych.

TOŻSAMOŚĆ

Tożsamość pierwsza: A, B.

Tożsamość druga: A, C.

A. Współczynnik załamania światła (patrz „Badania”).

B. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: widmo porównawcze Ph. Eur. glicerolu 85%.

C. Gęstość względna (2.2.5): od 1,221 do 1,232.

BADANIA

Roztwór S. Uzupełnić 117,6 g substancji badanej wodą pozbawioną dwutlenku węgla OD do 200,0 mL.

Wygląd roztworu. Roztwór S jest przezroczysty (2.2.1). Uzupełnić 10 mL roztworu S *wodą OD* do 25 mL. Roztwór jest bezbarwny (2.2.2, *metoda II*).

Kwasowość lub zasadowość. Do 50 mL roztworu S dodać 0,5 mL roztworu *fenoloftaleiny OD*. Roztwór jest bezbarwny. Do zmiany zabarwienia wskaźnika na różowe zużywa się nie więcej niż 0,2 mL roztworu *wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM*.

Współczynnik załamania światła (2.2.6): od 1,449 do 1,455.

Aldehydy: nie więcej niż 10 µg/g.

Umieścić w kolbie stożkowej z doszlifowanym korkiem 7,5 mL roztworu S, dodać 7,5 mL *wody OD* i 1,0 mL *odbarwionego roztworu paraozaniliny OD*. Zamknąć kolbę i pozostawić 1 h w temp. $25 \pm 1^\circ\text{C}$. Absorbancja (2.2.25) roztworu mierzona przy 552 nm nie jest większa niż absorbancja wzorca przygotowanego w tym samym czasie i w taki sam sposób, używając 7,5 mL roztworu wzorcowego *formaldehydu (5 µg CH₂O/mL) OD*, i 7,5 mL *wody OD*. Badanie nie jest wiarygodne, jeżeli wzorzec nie ma zabarwienia różowego.

Estry. Dodać 10,0 mL roztworu *wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM* do końcowego roztworu otrzymanego w badaniu kwasowości lub zasadowości. Utrzymywać 5 min we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną. Ochłodzić. Dodać 0,5 mL roztworu *fenoloftaleiny OD* i miareczkować *kwasek solnym (0,1 mol/L) RM*. Do zmiany zabarwienia wskaźnika zużywa się nie mniej niż 8,0 mL *kwasu solnego (0,1 mol/L) RM*.

Zanieczyszczenie A i substancje pokrewne. Chromatografia gazowa (2.2.28).

Roztwór badany. Uzupełnić 10,0 mL roztworu S *wodą OD* do 100,0 mL.

Roztwór porównawczy (a). Uzupełnić 11,8 g *glicerolu 85% OD1 wodą OD* do 20,0 mL. Uzupełnić 10,0 mL roztworu *wodą OD* do 100,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 1,000 g *glikolu dietylenowego OD* w *wodzie OD* i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 100,0 mL.

Roztwór porównawczy (c). Uzupełnić 1,0 mL roztworu porównawczego (b) roztworem porównawczym (a) do 10,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL tego roztworu roztworem porównawczym (a) do 20,0 mL.

Roztwór porównawczy (d). Zmieszać 1,0 mL roztworu badanego z 5,0 mL roztworu porównawczego (b) i uzupełnić *wodą OD* do 100,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL tego roztworu *wodą OD* do 10,0 mL.

Roztwór porównawczy (e). Uzupełnić 5,0 mL roztworu porównawczego (b) *wodą OD* do 100,0 mL.

Kolumna:

- **wymiary:** długość 30 m, średnica wewnętrzna 0,53 mm;
- **faza nieruchoma:** 6% policyjanopropylfenylosiloksan i 94% polidimetylosiloksan.

Gaz nośny: hel do chromatografii OD.

Stosunek strumienia dzielonego: 1:10.

Prędkość liniowa: 38 cm/s.

Temperatura:

	Czas (min)	Temperatura (°C)
Kolumna	0	100
	0 – 16	100 → 220
	16 – 20	220
Dozownik próbki		220
Detektor		250

Detekcja: płomieniowo-jonizacyjna.

Wprowadzenie: 0,5 µL.

Kolejność wymywania: zanieczyszczenie A, glicerol.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (d);

- **rozdzielczość:** nie mniej niż 7,0 pomiędzy pikami zanieczyszczenia A i glicerolu.

Wartości graniczne:

- **zanieczyszczenie A:** nie więcej niż powierzchnia odpowiadającego pikę na chromatogramie roztworu porównawczego (c) (0,1%);
- **każde inne zanieczyszczenie o czasie retencji mniejszym niż czas retencji glicerolu:** nie więcej niż powierzchnia pikę zanieczyszczenia A na chromatogramie roztworu porównawczego (c) (0,1%);
- **suma wszystkich zanieczyszczeń o czasie retencji większym niż czas retencji glicerolu:** nie więcej niż 5-krotność powierzchni pikę zanieczyszczenia A na chromatogramie roztworu porównawczego (c) (0,5%);
- **wartość graniczna pominięcia:** 0,05-krotność powierzchni pikę zanieczyszczenia A na chromatogramie roztworu porównawczego (e) (0,05%).

Związki chlorowcopochodne: nie więcej niż 30 µg/g.

Do 10 mL roztworu S dodać 1 mL *rozcieńczonego roztworu wodorotlenku sodu OD*, 5 mL *wody OD* i 50 mg *stopu niklu z glinem (wolnego od fluorowców) OD*. Ogrzewać 10 min na łaźni wodnej, ochłodzić i przesączyć. Przemywać kolbę i sączonek *wodą OD* do uzyskania 25 mL przesącza. Do 5 mL przesącza dodać 4 mL *etanolu (96%) OD*, 2,5 mL *wody OD*, 0,5 mL *kwasu azotowego OD* i 0,05 mL roztworu *azotanu srebra OD2* i wymieszać. Pozostawić 2 min. Opalizacja roztworu nie jest większa niż opalizacja wzorca przygotowanego w tym samym czasie, przez zmieszanie 7,0 mL roztworu wzorcowego *chlorków (5 µg Cl/mL) OD*, 4 mL *etanolu (96%) OD*, 0,5 mL *wody OD*, 0,5 mL *kwasu azotowego OD* i 0,05 mL roztworu *azotanu srebra OD2*.

Cukry. Do 10 mL roztworu S dodać 1 mL *rozcieńczonego kwasu siarkowego OD* i ogrzewać 5 min na łaźni wodnej. Dodać 3 mL *rozcieńczonego roztworu wodorotlenku sodu OD* wolnego od węglanów (przygotowanego wg metody podanej dla wolnego od węglanów roztworu *wodorotlenku sodu (1 mol/L) RM*), zmieszać i dodać kroplami 1 mL świeżo przygotowanego roztworu *siarczany miedzi(II) OD*. Roztwór jest przezroczysty i niebieski. Kontynuować ogrzewanie 5 min na łaźni wodnej. Roztwór pozostaje niebieski i nie wytrąca się osad.

Chlorki (2.4.4): nie więcej niż 10 µg/g.

Uzupełnić 1 mL roztworu S *wodą OD* do 15 mL. Przygotować wzorzec używając 1 mL roztworu wzorcowego *chlorków (5 µg Cl/mL) OD*, uzupełnionego *wodą OD* do 15 mL.

Woda (2.5.12): od 12,0% do 16,0%; do wykonania badania użyć 0,200 g substancji badanej.

Popiół siarczanowy (2.4.14): nie więcej niż 0,01%; do wykonania badania użyć 5,0 g substancji badanej po ogrzaniu do wrzenia i spalaniu.

ZAWARTOŚĆ

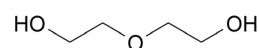
Dokładnie wymieszać 0,075 g substancji badanej z 45 mL *wody OD*. Dodać 25,0 mL mieszaniny 1 objętości *kwasu siarkowego (0,1 mol/L) RM* i 20 objętości roztworu *nad sodu (0,1 mol/L) RM*. Pozostawić 15 min, chroniąc od światła. Dodać 5,0 mL roztworu *glikolu etylenowego OD* (500 g/L) i pozostawić 20 min, chroniąc od światła. Miareczkować roztworem *wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM*, używając 0,5 mL roztworu *fenoloftaleiny OD* jako wskaźnika. Wykonać ślepą próbę.

1 mL roztworu *wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM* odpowiada 9,21 mg glicerolu (C₃H₈O₃).

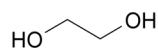
PRZECHOWYWANIE

W hermetycznym pojemniku.

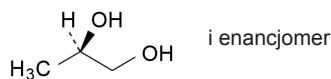
ZANIECZYSZCZENIA



A. 2,2'-oksydi(etan-1-ol) (glikol dietylenowy),



B. etan-1,2-diol (glikol etylenowy),



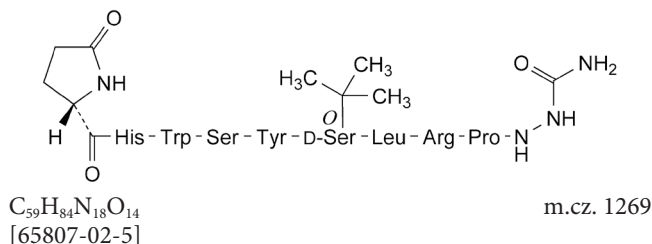
C. (2*RS*)-propano-1,2-diol (glikol propylenowy).

01/2013:1636
zmieniona (9.6)

GOSERELINUM

Goserelina

Goserelin; Gosérelíne



DEFINICJA

1-Karbamilo-2-[5-okso-L-prolilo-L-histydilo-L-tryptofilo-L-serylo-L-tyrozylo-O-(1,1-dimetyloetylo)-D-serylo-L-leucylo-L-arginylo-L-prolilo]hydrazyna.

Syntetyczny nonapeptydowy analog dekapeptydu podwzgórza gonadoreliny. Jest otrzymywany drogą syntezy chemicznej i dostępny w postaci octanu.

Zawartość: od 94,5% do 103,0% peptydu $C_{59}H_{84}N_{18}O_{14}$ (w przeliczeniu na bezwodną, wolną od kwasu octowego substancję).

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały proszek.

Rozpuszczalność: substancja rozpuszczalna w wodzie, łatwo rozpuszczalna w lodowatym kwasie octowym. Substancja rozpuszcza się w rozcieńczonych roztworach kwasów nieorganicznych i wodorotlenków litowców.

TOŻSAMOŚĆ

Wykonać badania A i B lub badania B i C.

A. Spektrometria magnetycznego rezonansu jądrowego (2.2.64). Przygotowanie: roztwór (13 mg/mL) substancji badanej w roztworze buforowym deuterowanym fosforanem sodu (0,2 mol/L) o pH 5,0 OD zawierający 20 µg/mL deuterowanego trimetylosilopropionianu sodu OD.

Porównanie: roztwór (13 mg/mL) gosereliny do identyfikacji NMR CSP w roztworze buforowym deuterowanym fosforanem sodu (0,2 mol/L) o pH 5,0 OD zawierającym 20 µg/mL deuterowanego trimetylosilopropionianu sodu OD (rozpuścić zawartość fiołki z gosereliną do identyfikacji NMR CSP w tym rozpuszczalniku do otrzymania pożądanego stężenia).

Warunki badania:

- natężenie pola: nie mniej niż 300 MHz;
- temperatura: 25°C.

Wyniki: badać widmo 1H NMR w zakresie od 0 ppm do 9 ppm; otrzymane widmo 1H NMR jest jakościowo zgodne z widmem 1H NMR gosereliny do identyfikacji NMR CSP.

B. Obejrzyć chromatogramy otrzymane w badaniu zawartości. Wyniki: pik główny na chromatogramie roztworu badanego

wyказuje czas retencji i wielkość zgodną z pikiem głównym na chromatogramie roztworu porównawczego (a).

C. Analiza aminokwasów (2.2.56). Do hydrolizy odpowiednia jest metoda 1, a do analizy metoda 1.

Wyrazić zawartość każdego aminokwasu w molach. Obliczyć względne proporcje aminokwasów, przyjmując 1/6 sumy liczby moli kwasu glutaminowego, histydyny, tyrozyny, leucyny, argininy i proliny jako wartość równą 1. Wartości graniczne znajdują się w następujących zakresach: kwas glutaminowy, histydyna, tyrozyna, leucyna, arginina i prolina od 0,9 do 1,1; seryna od 1,6 do 2,2. Inne aminokwasy występują w ilościach śladowych, z wyjątkiem tryptofanu.

BADANIA

Skręcalność optyczna właściwa (2.2.7): od -56 do -52 (w przeliczeniu na bezwodną, wolną od kwasu octowego substancję).

Rozpuścić substancję badaną w wodzie OD do otrzymania stężenia 2 mg/mL.

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Roztwór badany. Rozpuścić substancję badaną w wodzie OD do otrzymania stężenia 1,0 mg/mL.

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić zawartość fiołki z gosereliną CSP w wodzie OD do otrzymania stężenia 1,0 mg/mL.

Roztwór porównawczy (b). Uzupełnić 1,0 mL roztworu badanego wodą OD do 100 mL.

Roztwór porównawczy (c). Uzupełnić 1,0 mL roztworu badanego wodą OD do 10,0 mL.

Roztwór do rozdzielczości (a). Rozpuścić zawartość fiołki z 4-D-Ser-gosereliną CSP w wodzie OD do otrzymania stężenia 0,1 mg/mL. Zmieszać równe objętości tego roztworu i roztworu porównawczego (c).

Roztwór do rozdzielczości (b). Rozpuścić zawartość fiołki z mieszaniną gosereliny do walidacji CSP w 1,0 mL wody OD.

Kolumna:

- wymiary: długość 0,15 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
- faza nieruchoma: krzemoorganiczny polimer do chromatografii, bezpostaciowy, z grupami oktaacylosililowymi, związany na końcu OD (3,5 µm), wielkość porów 12,5 nm;
- temperatura: 50–55°C.

Faza ruchoma: kwas trifluorooctowy OD, acetonitryl do chromatografii OD, woda do chromatografii OD (0,05:20:80 V/V/V).

Szybkość przepływu: 0,7–1,2 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 220 nm.

Wprowadzenie: 10 µL roztworu badanego, roztworu porównawczego (b) i roztworów do rozdzielczości (a) i (b).

Czas analizy: 90 min.

Retencja względna w porównaniu z gosereliną: zanieczyszczenie A = ok. 0,67; zanieczyszczenie C = ok. 0,78; zanieczyszczenie B = ok. 0,79; zanieczyszczenie D = ok. 0,85; zanieczyszczenie E = ok. 0,89; zanieczyszczenie F = ok. 0,92; zanieczyszczenie G = ok. 0,94; zanieczyszczenie H = ok. 0,98; zanieczyszczenie I = ok. 1,43; zanieczyszczenie J = ok. 1,53; zanieczyszczenie K = ok. 1,67; zanieczyszczenie L = ok. 1,77.

Przydatność układu:

- czas retencji: goserelina = od 40 min do 50 min na chromatogramie roztworu do rozdzielczości (b); jeżeli to konieczne, dostosować szybkość przepływu fazy ruchomej; jeżeli dostosowanie szybkości przepływu nie przynosi efektu w postaci poprawy czasu retencji pików głównych, zmienić proporcję acetonitrylu w fazie ruchomej do uzyskania czasu retencji wymaganego dla gosereliny;
- rozdzielczość: nie mniej niż 7,0 pomiędzy pikami zanieczyszczenia A i gosereliny na chromatogramie roztworu do rozdzielczości (a);
- współczynnik symetrii: od 0,8 do 2,5 dla pików zanieczyszczenia A i gosereliny na chromatogramie roztworu do rozdzielczości (a);

01/2013:0395

01/2013:0396

HYDROGENII PEROXIDUM 3 PER CENTUM

Wodoru nadtlenek 3%

Hydrogen peroxide solution (3 per cent); Hydrogène (peroxyde d'), solution de, à 3 pour cent

DEFINICJA

Zawartość: od 2,5% (m/m) do 3,5% (m/m) H_2O_2 (m.cz. 34,01).
1 objętość nadtlenu wodoru 3% odpowiada ok. 10-krotnej objętości tlenu.

Może być dodany odpowiedni stabilizator.

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: bezbarwna, przezroczysta ciecz.

TOŻSAMOŚĆ

- A. Do 2 mL roztworu badanego dodać 0,2 mL *rozcieńczonego kwasu siarkowego OD* i 0,2 mL *roztworu nadmanganianu potasu (0,02 mol/L) RM*. Roztwór staje się bezbarwny lub jasnoróżowy w czasie 2 min.
- B. Do 1 mL roztworu badanego dodać 0,1 mL *rozcieńczonego kwasu solnego OD* i 0,1 mL *roztworu jodku potasu OD*. Powstaje brunatne zabarwienie. Mogą tworzyć się czarne cząstki.
- C. Roztwór badany spełnia wymagania badania zawartości nadtlenu wodoru (H_2O_2).

BADANIA

Kwasowość. Do 10 mL roztworu badanego dodać 20 mL *wody OD* i 0,25 mL *roztworu czerwieni metylowej OD*. Do zmiany zabarwienia wskaźnika zużywa się nie mniej niż 0,05 mL i nie więcej niż 1,0 mL *roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM*.

Stabilizatory organiczne: nie więcej niż 250 µg/g.

Wytrząsnąć 20 mL roztworu badanego 10 mL *chloroformu OD* i następnie 2 porcjami, każda po 5 mL *chloroformu OD*. Odparować połączone warstwy chloroformowe pod obniżonym ciśnieniem w temperaturze nie wyższej niż 25°C i wysuszyć w eksyktorze. Masa pozostałości nie jest większa niż 5 mg.

Nielotna pozostałość: nie więcej niż 2 g/L.

Pozostawić 10 mL roztworu badanego w platynowym naczyniu do zaprzestania wydzielania się gazu. Odparować do sucha na łaźni wodnej i suszyć w temp. 100–105°C. Masa pozostałości nie jest większa niż 20 mg.

ZAWARTOŚĆ

Uzupełnić 10,0 g roztworu badanego *wodą OD* do 100,0 mL. Do 10,0 mL tego roztworu dodać 20 mL *rozcieńczonego kwasu siarkowego OD*. Miareczkować roztworem *nadmanganianu potasu (0,02 mol/L) RM* do różowego zabarwienia.

1 mL roztworu *nadmanganianu potasu (0,02 mol/L) RM* odpowiada 1,701 mg nadtlenu wodoru (H_2O_2) lub 0,56 mL tlenu.

PRZECHOWYWANIE

Chronić od światła, i jeżeli roztwór nie zawiera stabilizatora, w temperaturze poniżej 15°C.

OZNAKOWANIE

Jeżeli roztwór zawiera stabilizator, na etykiecie podać, że jest „stabilizowany”. Organ upoważniony może wymagać, aby nazwa stabilizatora była podana na etykiecie.

UWAGA

Roztwór rozkłada się w kontakcie z utleniającymi się substancjami organicznymi i niektórymi metalami oraz w środowisku zasadowym.

HYDROGENII PEROXIDUM

30 PER CENTUM

Wodoru nadtlenek 30%

Hydrogen peroxide solution (30 per cent); Hydrogène (peroxyde d'), solution de, à 30 pour cent

[7722-84-1]

DEFINICJA

Zawartość: od 29,0% (m/m) do 31,0% (m/m) H_2O_2 (m.cz. 34,01).
1 objętość nadtlenu wodoru 30% odpowiada ok. 110-krotnej objętości tlenu.

Może być dodany odpowiedni stabilizator.

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: bezbarwna, przezroczysta ciecz.

TOŻSAMOŚĆ

- A. Do 1 mL roztworu badanego dodać 0,2 mL *rozcieńczonego kwasu siarkowego OD* i 0,25 mL *roztworu nadmanganianu potasu (0,02 mol/L) RM*. Roztwór staje się bezbarwny i wydzielą się gazy.
- B. Do 1 mL roztworu badanego dodać 0,1 mL *rozcieńczonego kwasu solnego OD* i 0,1 mL *roztworu jodku potasu OD*. Powstaje brunatne zabarwienie. Mogą tworzyć się czarne cząstki.
- C. Roztwór badany spełnia wymagania badania zawartości nadtlenu wodoru (H_2O_2).

BADANIA

Kwasowość. Do 10 mL roztworu badanego dodać 100 mL *wody OD* i 0,25 mL *roztworu czerwieni metylowej OD*. Do zmiany zabarwienia wskaźnika zużywa się nie mniej niż 0,05 mL i nie więcej niż 0,5 mL *roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM*.

Stabilizatory organiczne: nie więcej niż 500 µg/g.

Wytrząsnąć 20 mL roztworu badanego 10 mL *chloroformu OD* i następnie 2 porcjami, każda po 5 mL *chloroformu OD*. Odparować połączone warstwy chloroformowe pod obniżonym ciśnieniem w temperaturze nie wyższej niż 25°C i wysuszyć w eksyktorze. Masa pozostałości nie jest większa niż 10 mg.

Nielotna pozostałość: nie więcej niż 2 g/L.

Pozostawić 10 mL roztworu badanego w platynowym naczyniu do zaprzestania wydzielania się gazu, jeżeli to konieczne, chłodząc. Odparować do sucha na łaźni wodnej i suszyć w temp. 100–105°C. Masa pozostałości nie jest większa niż 20 mg.

ZAWARTOŚĆ

Uzupełnić 1,00 g roztworu badanego *wodą OD* do 100,0 mL. Do 10,0 mL tego roztworu dodać 20 mL *rozcieńczonego kwasu siarkowego OD*. Miareczkować roztworem *nadmanganianu potasu (0,02 mol/L) RM* do różowego zabarwienia.

1 mL roztworu *nadmanganianu potasu (0,02 mol/L) RM* odpowiada 1,701 mg nadtlenu wodoru (H_2O_2) lub 0,56 mL tlenu.

PRZECHOWYWANIE

Chronić od światła, i jeżeli roztwór nie zawiera stabilizatora, w temperaturze poniżej 15°C.

OZNAKOWANIE

Jeżeli roztwór zawiera stabilizator, na etykiecie podać, że jest „stabilizowany”. Organ upoważniony może wymagać, aby nazwa stabilizatora była podana na etykiecie.

UWAGA

Roztwór rozkłada się gwałtownie w kontakcie z utleniającymi się substancjami organicznymi i niektórymi metalami oraz w środowisku zasadowym.

W emulsjach domacicznych może nastąpić rozdzielanie faz, ale po wstrząśnięciu łatwo uzyskuje się ponownie jednolite rozproszenie.

Zawiesiny domaciczne mogą ulegać sedymentacji; wstrząśnięcie powinno spowodować uzyskanie jednolitego rozproszenia, wystarczająco trwałego do podania jednorodnego preparatu.

Preparaty mogą być umieszczane w pojemnikach jednodawkowych. Pojemnik jest przystosowany do wprowadzenia preparatu do macicy lub może być do niego dołączony odpowiedni aplikator.

WYTWARZANIE

Podczas sporządzania zawiesin domacicznych, należy zapewnić właściwą wielkość cząstek, odpowiednią do przeznaczenia preparatu i prowadzić kontrolę tego parametru.

Tabletki do sporządzania roztworów i zawiesin domacicznych

Tablets for intrauterine solutions and suspensions; Comprimés pour solutions et suspensions intra-utérines

DEFINICJA

Tabletki do sporządzania roztworów i zawiesin domacicznych są preparatami jednodawkowymi, które w czasie podania są rozpuszczane lub rozpraszane w wodzie. Mogą zawierać substancje pomocnicze ułatwiające rozpuszczanie bądź rozpraszanie lub zapobiegające zbijaniu się osadu.

Tabletki do sporządzania roztworów i zawiesin domacicznych odpowiadają definicji zawartej w monografii *Compressi* (0478).

Po rozpuszczeniu lub rozproszeniu spełniają wymagania stawiane odpowiednio roztworom lub zawiesinom domacicznym.

BADANIA

Czas rozpadu (2.9.1). Tabletki do sporządzania roztworów i zawiesin domacicznych ulegają rozpadowi w czasie 3 min, używając wody OD o temp. 15–25°C.

OZNAKOWANIE

Na etykiecie podać:

- sposób przygotowania roztworu lub zawiesiny domacicznej;
- warunki i czas przechowywania roztworu lub zawiesiny po sporządzeniu.

Półstałe preparaty domaciczne

Semi-solid intrauterine preparations; Préparations intra-utérines semi-solides

DEFINICJA

Półstałymi preparatami domacicznymi są maści, kremy lub żele.

Półstałe preparaty domaciczne spełniają wymagania monografii *Praeparationes molles ad usum dermicum* (0132).

Preparaty są często dostarczane w pojemnikach jednodawkowych. Pojemnik jest przystosowany do wprowadzenia preparatu do macicy lub może być do niego dołączony odpowiedni aplikator.

Piany domaciczne

Intrauterine foams; Mousses intra-utérines

DEFINICJA

Piany domaciczne spełniają wymagania monografii *Musci medicati* (1105).

Preparaty są dostarczane w pojemnikach wielodawkowych. Pojemnik jest przystosowany do wprowadzania preparatu do macicy lub może być do niego dołączony odpowiedni aplikator.

Pręciki domaciczne

Intrauterine sticks; Bâtons intra-utérins

DEFINICJA

Pręciki domaciczne spełniają wymagania monografii *Styli* (1154). Preparaty często wytwarzają pianę po zetknięciu z płynami fizjologicznymi.

01/2008:0927

PRAEPARATIONES LIQUIDAE AD USUM DERMICUM

Preparaty płynne do stosowania na skórę

Liquid preparations for cutaneous application; Préparations liquides pour application cutanée

W uzasadnionych i zatwierdzonych przypadkach, wymagania zawarte w monografii nie dotyczą preparatów o działaniu ogólnym i do użytku weterynaryjnego.

DEFINICJA

Preparaty płynne do stosowania na skórę są płynami o różnej lepkości przeznaczonymi do miejscowego lub przezskórnego podania substancji czynnych. Są to roztwory, emulsje lub zawiesiny zawierające jedną lub kilka substancji czynnych w odpowiedniej cieczy. Mogą zawierać odpowiednie środki konserwujące, przeciwutleniacze i inne substancje pomocnicze, takie jak: stabilizujące, emulgatory i zwiększające lepkość.

W emulsjach może nastąpić rozdzielanie faz, ale po wstrząśnięciu łatwo uzyskuje się ponownie jednolite rozproszenie. Zawiesiny mogą ulegać sedymentacji; wstrząśnięcie powinno spowodować uzyskanie jednolitego rozproszenia, wystarczająco trwałego do podania.

Tam, gdzie ma to zastosowanie, pojemniki na preparaty płynne do stosowania na skórę spełniają wymagania rozdziału *Twożywa stosowane do produkcji pojemników* (3.1 i podrozdziały) oraz *Pojemniki* (3.2 i podrozdziały).

Jeżeli płyny do stosowania na skórę są umieszczone w pojemnikach pod ciśnieniem, pojemniki te odpowiadają wymaganiom monografii *Praeparationes pharmaceuticae in vasis cum pressu* (0523).

Preparaty specjalnie przeznaczone na znacznie uszkodzoną skórę są jałowe.

Wyróżnia się kilka rodzajów płynów do stosowania na skórę, np.:

- szampony;
- piany na skórę.

WYTWARZANIE

W badaniach rozwojowych płynów do stosowania na skórę zawierających środek konserwujący konieczność stosowania i skuteczność wybranych środków konserwujących powinna być przedstawiona organowi upoważnionemu do zatwierdzenia. Odpowiednia metoda z kryteriami oceny skuteczności konserwacji preparatu jest podana w rozdziale *Skuteczność ochrony przeciwdrobnoustrojowej* (5.1.3).

W badaniach rozwojowych preparatów płynnych do stosowania na skórę należy wykazać, że z pojemnika jednodawkowego możliwe jest pobranie deklarowanej ilości preparatu.

W procesie wytwarzania, pakowania, przechowywania i dystrybucji płynów do stosowania na skórę zachować warunki za-

pewniające właściwą czystość mikrobiologiczną; odpowiednie zalecenia podano w rozdziale 5.1.4. *Mikrobiologiczna jakość niejałowych preparatów farmaceutycznych i substancji do celów farmaceutycznych*.

Jałowe płyny do stosowania na skórę są wytwarzane z zastosowaniem materiałów i metod, które pozwalają uzyskać jałowość i uniemożliwiają zanieczyszczenie preparatu i wzrost drobnoustrojów; odpowiednie zalecenia podane są w rozdziale *Metody sporządzania produktów jałowych* (5.1.1).

Podczas sporządzania płynów do stosowania na skórę zawierających cząstki rozproszone, należy zapewnić właściwą wielkość cząstek, odpowiednią do przeznaczenia preparatu i prowadzić kontrolę tego parametru.

BADANIA

Jałowość (2.6.1). Jeżeli preparat jest oznakowany jako jałowy, spełnia wymagania badania jałowości.

PRZECHOWYWANIE

Jeżeli preparat jest jałowy, należy go przechowywać w jałowym, hermetycznym pojemniku z zabezpieczeniem gwarancyjnym.

OZNAKOWANIE

- Na etykiecie podać:
- nazwy wszystkich dodanych środków konserwujących;
 - jeżeli dotyczy, informację, że preparat jest jałowy.

Szampony

Shampoos; Shampooings

DEFINICJA

Szampony są płynnymi lub rzadziej półstałymi preparatami przeznaczonymi do stosowania na owłosioną skórę głowy, a następnie zmycia wodą. Podczas aplikacji z wodą z reguły tworzą pianę.

Są to emulsje, zawiesiny lub roztwory. Szampony zwykle zawierają substancje powierzchniowo czynne.

Piany na skórę

Cutaneous foams; Mousses pour application cutanée

DEFINICJA

Piany na skórę spełniają wymagania monografii *Musci medicati* (1105).

01/2008:0672

PRAEPARATIONES LIQUIDAE PERORALIAE

Preparaty płynne doustne

Liquid preparations for oral use; Préparations liquides pour usage oral

W uzasadnionych i zatwierdzonych przypadkach, wymagania zawarte w monografii nie dotyczą płynnych preparatów doustnych przeznaczonych do użytku weterynaryjnego.

DEFINICJA

Płynne preparaty doustne są zwykle roztworami, emulsjami lub zawiesinami zawierającymi jedną lub kilka substancji czynnych w odpowiednim rozpuszczalniku; jakkolwiek mogą składać się wyłącznie z płynnych substancji czynnych (płyn doustny).

Niektóre preparaty doustne są sporządzane przez rozcieńczenie stężonych preparatów płynnych, lub są sporządzane z proszków lub granulatów przeznaczonych do sporządzania roztworów, zawiesin doustnych, kropli doustnych i syropów, z użyciem odpowiedniego rozpuszczalnika.

Rozpuszczalnik dla każdego z preparatów doustnych wybiera się uwzględniając właściwości substancji czynnej (czynnych) oraz pożądane właściwości organoleptyczne.

Płynne preparaty doustne mogą zawierać odpowiednie środki konserwujące, przeciwutleniacze i inne substancje pomocnicze, takie jak rozpraszające, zawieszające i zagęszczające, emulgatory, bufory, substancje zwilżające, solubilizatory, stabilizujące, poprawiające smak i zapach oraz substancje słodzące i barwniki zatwierdzone przez organ upoważniony.

W emulsjach może nastąpić rozdzielanie faz, ale po wstrząśnięciu łatwo uzyskuje się ponownie jednolite rozproszenie. Zawiesiny mogą ulegać sedymentacji; wstrząśnięcie powinno spowodować uzyskanie jednolitego rozproszenia, wystarczająco trwałego do podania właściwej dawki leku.

Tam, gdzie ma to zastosowanie, pojemniki na płynne preparaty doustne spełniają wymagania rozdziału *Tworzywa stosowane do produkcji pojemników* (3.1 i podrozdziały) oraz *Pojemniki* (3.2 i podrozdziały).

Wyróżnia się kilka rodzajów preparatów:

- roztwory, emulsje i zawiesiny doustne;
- proszki i granulaty do sporządzania roztworów i zawiesin doustnych;
- krople doustne;
- proszki do sporządzania kropli doustnych;
- syropy;
- proszki i granulaty do sporządzania syropów.

WYTWARZANIE

W badaniach rozwojowych preparatu doustnego zawierającego środek konserwujący, konieczność stosowania i skuteczność wybranego środka konserwującego powinna być przedstawiona organowi upoważnionemu do zatwierdzenia. Odpowiednia metoda z kryteriami oceny skuteczności konserwacji preparatu jest podana w rozdziale *Skuteczność ochrony przeciwdrobnoustrojowej* (5.1.3).

W badaniach rozwojowych płynnych preparatów doustnych należy wykazać, że z pojemnika jednodawkowego możliwe jest pobranie deklarowanej ilości preparatu.

W procesie wytwarzania, pakowania, przechowywania i dystrybucji płynnych preparatów doustnych zachować warunki zapewniające właściwą czystość mikrobiologiczną; odpowiednie zalecenia podano w rozdziale 5.1.4. *Mikrobiologiczna jakość niejałowych preparatów farmaceutycznych i substancji do celów farmaceutycznych*.

Podczas sporządzania płynnych preparatów doustnych zawierających cząstki rozproszone, należy zapewnić właściwą wielkość cząstek, odpowiednią do przeznaczenia preparatu i prowadzić kontrolę tego parametru.

BADANIA

Jednolitość jednostek preparatów dawkowanych. Roztwory, zawiesiny i emulsje w pojemnikach jednodawkowych spełniają wymagania badania jednolitości jednostek preparatów dawkowanych (2.9.40) lub, w uzasadnionych i zatwierdzonych przypadkach, badań jednolitości zawartości lub masy podanych poniżej. Substancje i przetwory roślinne obecne w preparacie nie podlegają temu badaniu.

Jednolitość zawartości (2.9.6). Jeżeli nie podano inaczej lub nie zostało inaczej uzasadnione i zatwierdzone, zawiesiny w pojemnikach jednodawkowych spełniają wymagania następującego badania. Po wstrząśnięciu opróżnić jak najdokładniej pojemnik i wykonać badanie zawartości substancji czynnych. Preparat