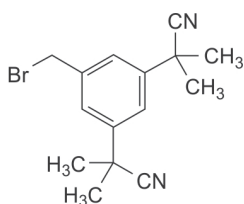
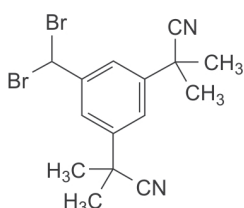


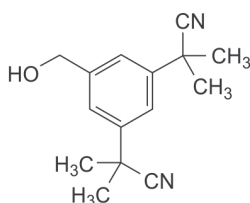
B. (2RS)-2,3-bis[3-(1-cyano-1-metyloetylo)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilometylo)fenylo]-2-metylopropanonitryl,



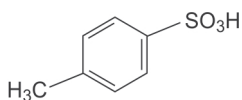
C. 2,2'-[5-(bromometylo)benzeno-1,3-diylo]-bis(2-metylopropanonitryl),



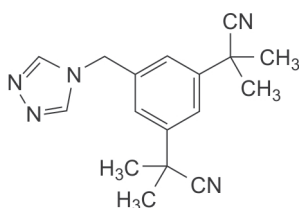
D. 2,2'-[5-(dibromometylo)benzeno-1,3-diylo]-bis(2-metylopropanonitryl),



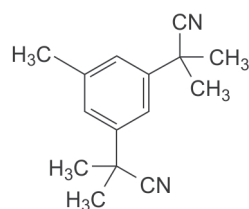
E. 2,2'-[5-(hydroksymetylo)benzeno-1,3-diylo]-bis(2-metylopropanonitryl),



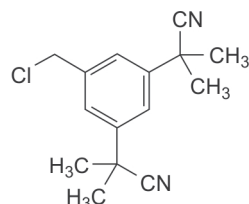
F. kwas 4-metylobenzenosulfonowy,



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



H. 2,2'-(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

H<sub>2</sub>O

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.<sup>(1)</sup>: 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 rozprawadzana 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
Hydrolizat kazeiny	0,5 g

<sup>(1)</sup> 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.  $121^\circ\text{C}$ .

#### 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.  $2-8^\circ\text{C}$ . Zamiast przygotowania i rozcieńczenia świeżej zawiesiny komórek vegetatywnych *Bacillus subtilis* można przygotować stabilną zawiesinę spor i wtedy w badaniu używać odpowiedniej objętości zawiesiny spor. Stabilna zawiesina spor może być przechowywana w temp.  $2-8^\circ\text{C}$  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 ponowej 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 próbówce zanurzonej w wodzie z lodem, dodać 0,4 mL roztworu *chlorku potasu OD* (100 g/L), 0,1 mL roztworu *difenylaminy OD* i kroplami, wstrząsając, 5 mL *kwasu siarkowego wolnego od azotu OD*. Przenieść próbkę 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 NO<sub>3</sub>/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 rozdozowana 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 jasnorożowy.

**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 próbówki. 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 NH<sub>4</sub>/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 10<sup>2</sup> CFU/mL (2.6.12). Użyć podłoża agarowego z hydrolizatem kazeiny i soi.

#### OZNAKOWANIE

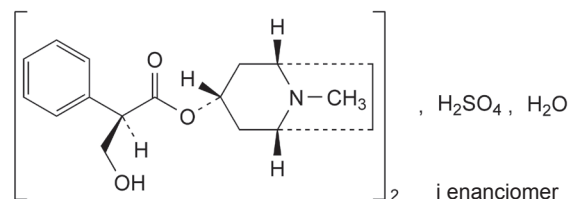
Na etykiecie podać, jeżeli dotyczy, że substancja jest odpowiednia do wywarzania roztworów do dializy.

04/2008:0068  
zmieniona (9.3)

## ATROPINI SULFAS

### Atropiny siarczan

*Atropine sulfate; Atropine (sulfate d')*



C<sub>34</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>S<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O  
[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.