

07/2019:20910

## 2.9.10. ZAWARTOŚĆ ETANOLU

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

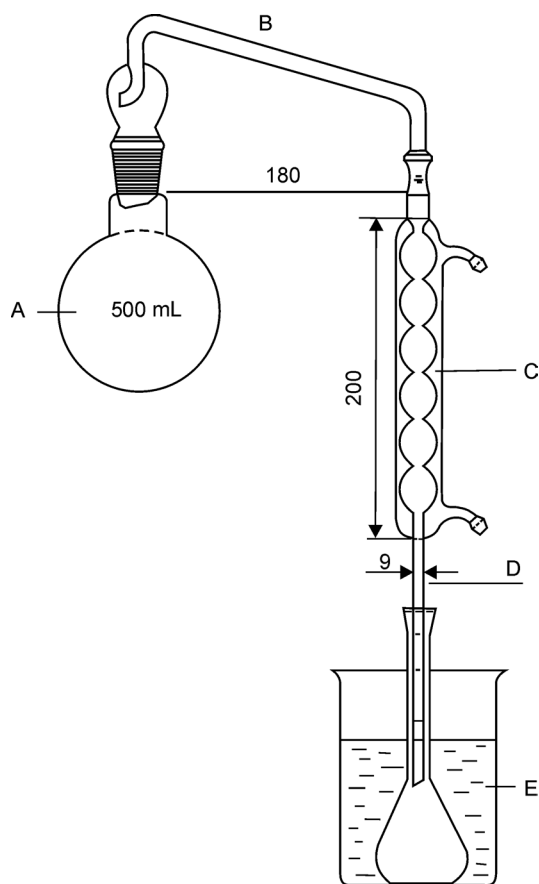
Zawartość etanolu w płynie jest wyrażana jako liczba części objętościowych etanolu zawarta w 100 częściach objętościowych płynu, mierzona w temp.  $20 \pm 0,1^\circ\text{C}$ . Jest to „procent objętościowy etanolu” (% V/V). Zawartość etanolu może być także wyrażona w gramach na 100 g płynu. Jest to „procent 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 przekąźnikiem. Do kolby destylacyjnej przenieść 25,0 mL preparatu badanego, odmierzonoego 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 przekąźnikiem.

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

$\rho_{20}$ ( $\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$ )	Względna gęstość destylatu mierzona w powietrzu $d_{20}^{20}$	Zawartość etanolu wyrażona w procentach (V/V) w temp. $20^\circ\text{C}$
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

$\rho_{20}$ ( $\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$ )	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 fiołki 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 fiołki 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 fiołki 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 fiołki 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 fiołki iniekcyjnej.

Fiołki 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  $\mu\text{m}$ ).

**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:  $85^\circ\text{C}$ ;
- 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 mycia:** 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 pików etanolu do powierzchni pików wzorca wewnętrznego na odpowiadających chromatogramach, na osi rzędnych.

Obliczyć procentową zawartość etanolu w preparacie badanym.

#### METODA C

Chromatografia gazowa (2.2.28).

**Roztwór wzorca wewnętrzznego.** 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;