

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% policyjanopropylofenylosiloksan 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 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 gliną (wolnego od fluorowców) OD. Ogrzewać 10 min na łaźni wodnej, ochłodzić i przesączyć. Przemycić kolbę i sączek 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

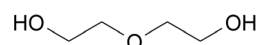
Dokładnie wymieszać 0,075 g substancji badanej z 45 mL wody OD. Dodać 25,0 mL mieszaniny 1 objętości kwasu siarkowego (0,1 mol/L) RM i 20 objętości roztworu nadjodanu sodu (0,1 mol/L) RM. Pozostawić 15 min, chroniąc od światła. Dodać 5,0 mL roztworu glikolu etylenowego OD (500 g/L) i pozostawić 20 min,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

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 9,21 mg glicerolu (C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>).

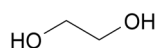
#### PRZECHOWYWANIE

W hermetycznym pojemniku.

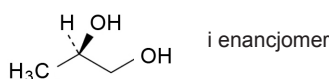
#### ZANIECZYSZCZENIA



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 (C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>; m.c. 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 pararozaniliny 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  $\text{CH}_2\text{O}/\text{mL}$ ) 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 kwasem 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 ( $^\circ\text{C}$ )
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 pikowi na chromatogramie roztworu porównawczego (c) (0,1%);
- każde inne zanieczyszczenie o czasie retencji mniejszym niż czas retencji glicerolu: nie więcej niż powierzchnia pikowa 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 pikowej zanieczyszczenia A na chromatogramie roztworu porównawczego (c) (0,5%);
- wartość graniczna pominięcia: 0,05-krotność powierzchni pikowej 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. Przemycić kolbę i sączek 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  $\text{Cl}/\text{mL}$ ) 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 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 wzorzec używając 1 mL roztworu wzorcowego chlorków (5 µg  $\text{Cl}/\text{mL}$ ) 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 spaleniu.

## ZAWARTOŚĆ

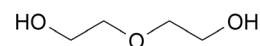
Dokładnie wymieszać 0,075 g substancji badanej z 45 mL wody OD. Dodać 25,0 mL mieszaniny 1 objętości kwasu siarkowego (0,1 mol/L) RM i 20 objętości roztworu nadjodanu sodu (0,1 mol/L) RM. Pozostawić 15 min, chroniąc od światła. Dodać 5,0 mL roztworu glikolu etylenowego OD (500 g/L) i pozostawić 20 min,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

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 9,21 mg glicerolu ( $\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ ).

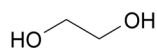
## PRZECHOWYWANIE

W hermetycznym pojemniku.

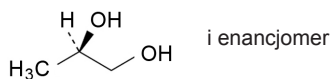
## ZANIECZYSZCZENIA



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



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



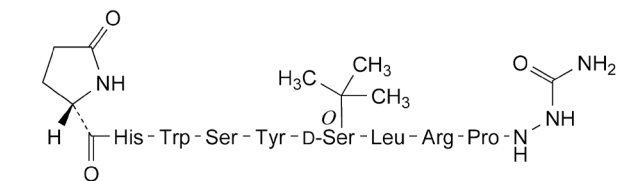
C. (2RS)-propano-1,2-diol (glikol propylenowy).

01/2013:1636  
zmieniona (9.6)

## GOSERELINUM

### Goserelina

Goserelin; Gosérelíne



$C_{59}H_{84}N_{18}O_{14}$   
[65807-02-5]

m.cz. 1269

#### DEFINICJA

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

Syntetyczny nonapeptydowy analog dekapeptydu podwzórca 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 fosforanu sodu (0,2 mol/L) o pH 5,0 OD zawierający 20 µg/mL deuterowanego trimetylosililopropionianu sodu OD.

Porównanie: roztwór (13 mg/mL) gosereliny do identyfikacji NMR CSP w roztworze buforowym deuterowanym fosforanu sodu (0,2 mol/L) o pH 5,0 OD zawierającym 20 µg/mL deuterowanego trimetylosililopropionianu 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

wykazuje 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.

Wyrzucić 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

**Skრęcalsność 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). Uzupelnic 1,0 mL roztworu badanego wodą OD do 100 mL.

Roztwór porównawczy (c). Uzupelnic 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 oktadecylosililowymi, 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 głównego, 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);