

## Ocena jakości substancji pomocniczych o charakterze tłuszczu

### CZEŚĆ TEORETYCZNA

**Substancje pomocnicze** pod względem jakościowym muszą odpowiadać kryteriom określonym w odpowiedniej monografii opisanej w Farmakopei Polskiej, Farmakopei Europejskiej lub innej farmakopei uznawanej w państwach członkowskich Unii Europejskiej.

Substancje pomocnicze, których kryteria nie zostały określone w w/w sposób, muszą spełniać wymagania jakościowe zgodne z aktualnym stanem wiedzy, a bezpieczeństwo ich stosowania powinno być potwierdzone publikacjami w literaturze fachowej lub przeprowadzonymi eksperymentami.

### WSTĘP

#### **SUBSTANCJE POMOCNICZE SŁUŻĄCE DO NADANIA SUBSTANCJI LECZNICZEJ ODPOWIEDNIEJ POSTACI**

**POSTAĆ LEKU** – preparat nadający się do bezpośredniego użycia

Preparat składa się z substancji leczniczej i substancji pomocniczych (sacharozy, glukozy, laktozy, skrobi pszenicznej), które służą do nadania substancji leczniczej odpowiedniej postaci.

#### **SUBSTANCJA LECZNICZA**

Substancja lecznicza jest to związek chemiczny stosowany w celu wywołania określonego działania leczniczego. Substancji leczniczej jako takiej stosować jednak nie można, trzeba jej nadać odpowiednią postać umożliwiającą dawkowanie i wprowadzanie do organizmu odpowiednimi drogami w celu wywołania działania miejscowego (nie wchłania się do krwiobiegu) lub ogólnego. Może być podawana także podawana w celach diagnostycznych i profilaktycznych

#### **SUBSTANCJE POMOCNICZE**

Substancje pochodzenia naturalnego lub syntetyczne (związki chemiczne) oraz ich mieszaniny wchodzące w skład postaci leku, które swoim działaniem nie wywierają wpływu farmakologicznego na organizm chorego, ani nie wchodzi w niepożądane reakcje wpływające na trwałość leku. Substancje pomocnicze w przeciwieństwie do **czynnych** stanowią tę część składników leku, która nie bierze udział w poprawie jego stanu, ale może ułatwiać przyjęcie leku. Niektórych substancji (np. sacharoza, glukoza, galaktoza, skrobia pszeniczna, laktoza, aspartam) nie można stosować w określonych jednostkach chorobowych (lub można stosować tylko w ograniczonych ilościach).

Substancje pomocnicze w produkcji leczniczym:

- nadają właściwą postać leku,
- decydują o właściwościach fizycznych produktu leczniczego,
- zwiększają trwałość substancji leczniczej,
- poprawiają wygląd i smak leku,

## Ocena jakości substancji pomocniczych o charakterze tłuszczu

- mają wpływ na szybkość uwalniania i wchłaniania substancji leczniczej (zwiększają jego biodostępność);

Wszystkie dopuszczone substancje pomocnicze, podstawowe wymagania jakościowe dla tych substancji oraz sposób ich opisywania w dokumentacji towarzyszącej wnioskowi o dopuszczenie do obrotu w Polsce produktu leczniczego określone są w *Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 16 stycznia 2003 r. w sprawie środków konserwujących, słodzących, barwników i przeciwutleniaczy, które mogą wchodzić w skład produktów leczniczych*.

Na terenie Unii Europejskiej przepisy regulujące dopuszczenie substancji pomocniczych określone jest w Dyrektywie 2001/83/EC z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi

### Podział substancji pomocniczych

#### **Rozpuszczalniki**

- woda, etanol (monografia podręcznik *Ocena jakości substancji i produktów leczniczych* Rozdział 8 Alkohole), benzyna

#### **Podłoża maściowe**

Podłożem maści nazywamy ten jej składnik bądź składniki, które nadają maści jej półstałą postać, stanowią środowisko, w którym umieszczone są substancje lecznicze. Podłożami maściowymi mogą być substancje o odpowiedniej konsystencji, dobrze rozsmarowujące się, nie wchodzące w reakcję z rozproszonymi w nich lekami. Podłoże nie powinno wywierać własnego działania farmakologicznego.

- tłuszcze roślinne i zwierzęce, wazelina, lanolina, olbrot, smalec (**opracowane ćwiczenie**), wosk, i inne

#### **Podłoża do czopków**

Podłoża czopkowe są substancjami, lub mieszaninami substancji, stanowiącymi środowisko, w którym umieszcza się substancję leczniczą. Ich zadaniem jest nadawanie czopkom odpowiedniego kształtu i właściwości, w związku z czym muszą wykazywać pewne cechy. Podłoża czopkowe nie mogą się topić w temperaturze pokojowej, ale jednocześnie muszą wykazywać małą różnicę w temperaturze topnienia i krzepnięcia (topnieć lekko ogrzane i krzepnąć szybko w temperaturze pokojowej). Muszą wykazywać lepkość, zapewniającą równomierne rozmieszczenie substancji leczniczej i zapobiegającą jej opadaniu na dno, w trakcie procesu technologicznego. Podłoża powinny wykazywać zjawisko kontrakcji, czyli zmniejszać objętości w trakcie krzepnięcia. Cecha ta jest szczególnie korzystna w produkcji czopków metodą wylewania, z wykorzystaniem form wielokrotnego użytku - czopki zmniejszające się podczas krzepnięcia można łatwo wyjąć z formy, bez uszkodzenia. Dobrej jakości podłoża czopkowe powinny ponadto posiadać dobre właściwości emulgujące, wysoką trwałość na powietrzu i świetle oraz nie powinny drażnić błony śluzowej odbytnicy (chyba że jest to korzystne ze względów leczniczych).

- olej kakaowy (**opracowane ćwiczenie**), olej arachidowy, glicerydy, witepsol PEG i inne.

## Ocena jakości substancji pomocniczych o charakterze tłuszczu

**Przeciwutleniacze** (*antyoksydanty, antyutleniacze*) – grupa związków chemicznych, które same występując w małych stężeniach (w porównaniu z substancją podlegającą utlenianiu), wstrzymują lub opóźniają proces utleniania tej substancji. Każdy przeciwutleniacz może występować w roli prooksydanta.

- butylohydroksyanizol (podręcznik *Ocena jakości substancji i produktów leczniczych* Rozdział 9 Fenole), butylohydroksytoluen (podręcznik *Ocena jakości substancji i produktów leczniczych* Rozdział 9 Fenole), sodu formaldehydosulfoksylian, sodu siarczyn, propylu galusan,

**Środki konserwujące** Konserwant (środek konserwujący) – związek chemiczny lub mieszanina związków, powodująca przedłużenie przydatności do spożycia (lub trwałości) leków, produktów spożywczych i przemysłowych. Konserwanty mają za zadanie zapobieganie rozwojowi bakterii, grzybów i wirusów.

- etylu parahydroksybenzoesan (podręcznik *Ocena jakości substancji i produktów leczniczych* Rozdział 12 Estry), metylu parahydroksybenzoesan (podręcznik *Ocena jakości substancji i produktów leczniczych* Rozdział 12 Estry), propylu parahydroksybenzoesan (podręcznik *Ocena jakości substancji i produktów leczniczych* Rozdział 12 Estry), kwas benzoesowy i jego sól sodowa (podręcznik *Ocena jakości substancji i produktów leczniczych* Rozdział 10 Kwasy karboksylowe i ich sole).

### Substancje wypełniające i adsorbujące

**Środki wypełniające** - używa się ich, jeśli masa substancji leczniczej jest zbyt mała, aby można było wykonać z niej tabletkę. Substancje te nie mogą mieć wpływu na działanie farmakologiczne leku zawartego w tabletkę. W celu rozcieńczenia substancji czynnej stosuje się najczęściej laktozę lub skrobię. Substancjami wypełniającymi mogą być także sacharoza, mannoza, glukoza.

**Adsorbenty** - ich zadaniem jest zapobieganie zawilgoceniu substancji leczniczej. Mogą stanowić jednocześnie substancję wypełniającą. - laktoza, skrobia ziemniaczana, pszeniczna, ryżowa, kukurydziana, sacharoza, glukoza, mannitol, celuloza mikrokrystaliczna, kaolin, krzemionka koloidalna, bentonit, glinika biała,

### Substancje wiążące (zwilżające, lepiszcza)

- wiążą sproszkowany lek, zapobiegają przedwczesnemu rozpadaniu się tabletek. Używa się ich na wstępnym etapie formowania tabletek - do przygotowania masy tabletkowej.

- woda, etanol (*Ocena jakości substancji i produktów leczniczych* Rozdział 8 Alkohole), izopropanol, kleik skrobiowy, gumy (arabska, xantan), PVP, PVA, HPMC, etyloceluloza, celuloza i jej pochodne

### Substancje rozsadzające

- przyspieszają proces rozpadu tabletek, zwiększając dostępność farmaceutyczną leku. Do tej grupy zalicza się również substancje pęczniące w środowisku wodnym, powodujące zwiększenie się objętości tabletki po zażyciu. Do produkcji tabletek musujących, jako substancji rozsadzających, używa się mieszaniny kwasu organicznego i węglanu. Po dostaniu się tabletki do wody zachodzi reakcja między użytym kwasem organicznym (winowym lub cytrynowym), a węglanem, w wyniku

## Ocena jakości substancji pomocniczych o charakterze tłuszczu

której wydziela się CO<sub>2</sub> obserwowany w postaci uwalniających się pęcherzyków gazu. Technologia ta jest wykorzystywana również do produkcji napojów gazowanych.

- organiczne: skrobia ziemniaczana, glikolan sodu, skrobia modyfikowana, celuloza mikrokryształiczna, pochodne celulozy, pektyny, PVP, agar
- nieorganiczne: bentonit, aerosil, NaHCO<sub>3</sub>, CaCO<sub>3</sub>, kwasy organiczne: winowy, cytrynowy (podręcznik *Ocena jakości substancji i produktów leczniczych* Rozdział 10 Kwasy karboksylowe i ich sole)

### Substancje utrzymujące wilgoć

Substancje utrzymujące wilgotność - substancje zapobiegające wysychaniu poprzez przeciwdziałanie wpływom atmosferycznym, posiadające niski stopień wilgotności lub ułatwiające rozpuszczanie się proszku w środowisku wodnym.

- skrobia, sorbitol (podręcznik *Ocena jakości substancji i produktów leczniczych* Rozdział 8 Alkohole), syrop cukrowy, mleczan sodowy, glicerol (podręcznik *Ocena jakości substancji i produktów leczniczych* Rozdział 8 Alkohole), glikol propylenowy

### Substancje powlekające

- tworzące cienką warstewkę na powierzchni tabletki. Powlekanie stosuje się w celu:
  - zwiększania odporności tabletek na czynniki zewnętrzne i tym samym ich trwałości,
  - maskowania przykrego smaku lub zapachu składników tabletki,
  - ułatwiania połykania,
  - nadania koloru i estetycznego wyglądu,
  - modyfikowania miejsca i czasu uwalniania substancji czynnej.

- sacharoza, żelatyna, polibursztynian żelatyny, poliakrylan, etyloceluloza, metyloceluloza,

### Substancje przyspieszające wchłanianie substancji leczniczej (promotory sorpcji)

- kwasy tłuszczowe i glicerynowe, sole kwasów żółciowych, związki chelatujące (EDTA), IV-rzędowe sole amoniowe, salicylany, cyklodekstryny,
- sulfotlenek dimetylowy, kwas olejowy, terpeny, azon, mocznik, glikol propylenowy, etanol (podręcznik *Ocena jakości substancji i produktów leczniczych* Rozdział 8 Alkohole),

### Substancje antystatyczne

- talk (monografia w opracowanym ćwiczeniu), stearynian magnezu i wapnia, laurylosiarczan sodu, makrogole (PEG 4000), laktoza, mannitol (podręcznik *Ocena jakości substancji i produktów leczniczych* Rozdział 8 Alkohole), IV-rzędowe sole amoniowe

### Substancje poślizgowe i antyadhezyjne

używane przy sporządzaniu masy tabletkowej, do zmniejszania tarcia między cząstkami proszku lub granulatu. Ułatwiają zsypywanie się masy do matrycy. Substancje te zmniejszają również przyczepność tabletek do matrycy, na której są prasowane.

- talk, skrobia, glikole polioksyetylenowe, stearynian magnezu lub wapnia, krzemionka

## Ocena jakości substancji pomocniczych o charakterze tłuszczu

### Surowce poprawiające smak

- olejki eteryczne: miętowy, cytrynowy
- drażetki powleka się cukrem i czekoladą

### Surowce słodzące

- laktoza, mannitol, glicerol, sorbitol, maltoza, glukoza, ksylitol, sacharoza, fruktoza, cukier inwertowany (podręcznik *Ocena jakości substancji i produktów leczniczych* Rozdział 8 Alkohole)

### Surowce poprawiające zapach

- owocowe: malinowe, pomarańczowy
- korzenne: anyżkowy
- specyficzne: mięta pieprzowa

Celem ćwiczenia jest zapoznanie z metodami używanymi w ocenie jakości podłoża do maści i czopków o charakterze tłuszczu

## Ocena jakości surowców o charakterze tłuszczu, wosków i olei

Podłoża tłuszczowe podczas przechowywania ulegają pod wpływem czynników zewnętrznych niepożądanym zmianom chemicznym i fizycznym. Zmiany te obniżają jakość samego podłoża jak i w licznych przypadkach zawartych w nim substancji aktywnych. Procesem wywołującym najbardziej destrukcyjne zmiany jest jęczenie tłuszczu lub wosków podczas, którego zachodzą reakcje hydrolizy, utleniania, polimeryzacji i inne. Reakcje te zachodzą pod wpływem tlenu, wilgoci, enzymów, mikroorganizmów i mogą być katalizowane przez światło, temperaturę i metale ciężkie.

Następstwem zachodzących procesów hydrolitycznych jest zwiększenie liczby kwasowej. W celu ograniczenia tego typu procesów stosuje się odwadnianie lub odkwaszanie podłoża.

W procesie starzenia podłoża poważną rolę odgrywają również reakcje utleniania. Proces ten zachodzi głównie w podłożach tłuszczowych, zawierających glicerydy nienasyconych kwasów tłuszczowych. Pod wpływem tlenu w wyniku polimeryzacji powstają związki wielkocząsteczkowe jak również małowcząsteczkowe jak aldehydy, ketony i ketonokwasy. Tworzenie się tych związków jest następstwem samoutleniania czyli autooksydacji. Miarą stopnia utlenienia jest liczba nadtlenkowa, wprowadzona przez Lea, nazywana też liczbą Lea. Utlenianie jest reakcją łańcuchową, a czynnikami przerywającymi ten proces są przeciwutleniacze (antyoksydanty). Ich działanie związane jest z potencjałem oksydoredukcyjnym, który powinien być niższy od potencjału oksydoredukcyjnego chronionej substancji. Przeciwutleniacze łatwiej się utleniają niż glicerydy kwasów tłuszczowych, zapobiegając lub opóźniając ich rozkład. Zastosowanie znalazły następujące przeciwutleniacze: tokoferol (witamina E), estry kwasu galusowego, butylohydroksytoluen (BHT), butylohydroksyanizol (BHA) i estry kwasu askorbowego (np. palmitynian, mirystynian). Występowanie naturalnych przeciwutleniaczy (tokoferoli) w olejach roślinnych tłumaczy ich większą odporność na jęczenie niż tłuszczu zwierzęcych. W celu zabezpieczenia tłuszczu, olejów i wosków przed utlenianiem należy również dążyć do ograniczenia dostępu tlenu i obniżenia temperatury przechowywania.

Bardzo ważną cechą podłoża jest jego zdolność wiązania wody (im większa tym większe znaczenie podłoża) wyrażona liczbą wodną. Woda jest składnikiem znacznej liczby produktów stosowanych w podłożach maściowych i czopkowych i ułatwia wnikanie ich składników w głąb skóry, a zatem też

## Ocena jakości substancji pomocniczych o charakterze tłuszczu

wpływa na skuteczność leku. Liczbę wodną można zwiększyć poprzez dodanie emulgatorów (np. lanolina, cholesterol, laurylosiarczan sodu, alkohole alifatyczne: cetylowy, stearynowy).

Ocena jakości tych surowców polega między innymi na potwierdzeniu ich tożsamości, czystości (w tym badania zawartości wody, straty masy po suszeniu, popiołu siarczanowego i inne specyficzne dla danego surowca) oraz oznaczaniu zawartości. Poniżej przedstawiono definicje i opis metod oznaczania najczęściej określanych parametrów świadczących o jakości i trwałości surowców o charakterze tłuszczu. Rodzaj analizowanych parametrów jest uzależniony od rodzaju badanego surowca.

### Wskaźniki właściwości tłuszczów

Właściwości tłuszczów określa się za pomocą umownych wskaźników chemicznych, będących wypadkową właściwości poszczególnych składników. Wskaźniki te nazywamy **liczbami tłuszczowymi**.

**Liczba kwasowa ( $I_A$ )** jest to ilość miligramów wodorotlenku potasu potrzebna do zobojętnienia wolnych kwasów organicznych zawartych w 1,0 g badanego tłuszczu, oleju itp.

W tym celu ok. 10 g badanej substancji rozpuszcza się w mieszaninie (1:1) etanolu (760 g/l) z eterem etylowym, uprzednio zobojętnionym mianowanym roztworem wodorotlenku potasu (0,1 mol/l) wobec fenoloftaleiny. Rozpuszczoną substancję miareczkuje się mianowanym roztworem wodorotlenku potasu (0,1 mol/l) do różowego zabarwienia utrzymującego się 1 min. 1,0 ml roztworu wodorotlenku potasu (0,1 mol/l) zawiera 5,61 mg wodorotlenku potasu (KOH).

Liczbę kwasową (mg) oblicza się z następującego wzoru:

$$I_A = \frac{V \cdot c \cdot 5,61}{m \cdot 0,1}$$

$V$  – objętość roztworu mianowanego KOH, ml

$c$  – stężenie roztworu mianowanego KOH, mol/l

$m$  – odważka, g

**Liczba estrowa ( $I_E$ )** jest to ilość miligramów wodorotlenku potasu potrzebna do zmydlenia estrów zawartych w 1,0 g badanego olejku, balsamu itp.

W tym celu ok. 2,0 g badanej substancji rozpuszcza się w etanolu (760 g/l) uprzednio zobojętnionego (j.w.) i w razie potrzeby, po rozpuszczeniu, dalej zobojętnia do uzyskania różowego zabarwienia. Następnie dodaje się mianowanego etanolowego roztworu wodorotlenku potasu (0,5 mol/l) i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną ok. 1,5 h na łaźni wodnej. Następnie po ochłodzeniu, nadmiar wodorotlenku potasu odmiareczkowuje się mianowanym kwasem solnym (0,5 mol/l) do odbarwienia się roztworu. Równoległe należy wykonać próbę ślepa. 1,0 ml roztworu wodorotlenku potasu (0,5 mol/l) zawiera 28,05 wodorotlenku potasu (KOH). W przypadku tłuszczu liczbę estrową oblicza się jako różnicę między liczbą zmydlenia a liczbą kwasową.

**Liczbę estrową po zacetylowaniu ( $A$ )** oznacza się w przypadku badania olejków.

Reakcję acetylacji wykonuje się w kolbie do acetylowania, w obecności bezwodnika kwasu octowego, świeżo stopionego bezwodnego octanu sodu, ostrożnie ogrzewając mieszaninę reakcyjną pod chłodnicą zwrotną (1 h) utrzymując roztwór we wrzeniu. Po ochłodzeniu mieszaninę rozcieńcza się wodą i ogrzewa 15 min na łaźni wodnej. Po ochłodzeniu, przeniesieniu mieszaniny do rozdzielacza i rozwarstwieniu, warstwę wodną odrzuca się. Warstwę olejową przemywa się kilkakrotnie nasyconym roztworem chlorku sodu aż do zaniku kwasowego odczynu warstwy wodnej (warstwę wodną za każdym razem odrzuca się). Pozostały olejek należy osuszyć bezwodnym siarczanem sodu, przesączyć i następnie oznaczyć liczbę estrową. Procentową **zawartość wolnych alkoholi ( $Y$ )** oblicza się z wzoru:

$$Y = \frac{(C - A) \cdot M}{(560 - 0,42 \cdot C) \cdot n}$$

$A$  – liczba estrowa olejku przed acetylowaniem

$C$  – liczba estrowa olejku po acetylowaniu

$M$  – masa cząsteczkowa alkoholu

$n$  – ilość grup hydroksylowych w cząsteczce alkoholu

## Ocena jakości substancji pomocniczych o charakterze tłuszczu

**Liczba wodna ( $I_w$ )** jest wskaźnikiem zdolności trwałego wiązania wody przez podłoże maściowe mierzonym w g wody wiązanej przez 100 g podłoża.

Badanie wykonuje się w temp. 20°C. Do zważonej parownicy porcelanowej z pistlem dodaje się 25 g podłoża lub maści oraz ilość wody odpowiadającą 110% wynikającej z przewidywanej liczby wodnej. Następnie należy mieszać zawartość parownicy, aż cała objętość wody zostanie zemulgowana i pozostawić na 24 h. Wydzieloną po tym czasie wodę należy usunąć bibułą, a parownicę z zawartością zważyć.

**Liczba hydroksylowa ( $I_{OH}$ )** jest to ilość miligramów wodorotlenku potasu równoważnego ilości kwasu octowego, związanego w czasie acetylowania przez 1,0 g substancji.

W tym celu odważkę substancji poddaje się acetylacji mieszaniną acetylującą ogrzewając mieszaninę reakcyjną na łaźni wodnej pod chłodnicą zwrotną (1 h). Po ochłodzeniu do temp. pok., chłodnicę przemywa się wodą i bezwodną pirydyną. Następnie mieszaninę ogrzewa się 10 min mocno wstrząsając, chłodzi do temp. pok. oraz przemywa chłodnicę i szlif etanolem (760 g/l) uprzednio zubożonym. Mieszaninę następnie miareczkuje się mianowanym etanolem wodorotlenku potasu (0,5 mol/l) wobec fenoloftaleiny do różowego zabarwienia. Równolegle należy wykonać próbę ślepa. 1,0 ml roztworu wodorotlenku potasu (0,5 mol/l) zawiera 28,05 wodorotlenku potasu (KOH). Przy obliczaniu liczby hydroksylowej należy uwzględnić liczbę kwasową (K):

$$I_{OH} = \frac{28,05 \cdot (V_1 - V_2)}{m} + I_A$$

$I_{OH}$  – liczba hydroksylowa

$V_1$  – objętość roztworu wodorotlenku potasu zużyta w próbie ślepej

$V_2$  – objętość roztworu wodorotlenku potasu zużyta w próbie badanej

$m$  – odważka

$I_A$  – liczba kwasowa.

**Liczba jodowa ( $I_I$ )** jest to ilość chlorowca obliczona w gramach jodu, która w określonych warunkach przyłącza się do 100,0 g badanego tłuszczu. Liczba jodowa określa stopień nienasyceń tłuszczu i jest proporcjonalna do liczby wiązań nienasyconych w cząsteczce. W tym celu próbkę badanego tłuszczu rozpuszcza się w chloroformie lub czterochlorku węgla, dodaje roztworu bromku jodu w kwasie octowym i natychmiast szczelnie zamyka korkiem zwilżonym kroplą jodku potasu. Zawartość kolby należy zmieszać powolnym ruchem kołowym i pozostawić w ciemnym miejscu na 30 min (przy liczbie jodowej do 100) lub 1 h (przy liczbie jodowej ponad 100). Następnie dodaje się roztworu jodku potasu i wodę (popłukując korek) i miareczkuje mianowanym roztworem tiosiarczianu sodu (0,1 mol/l), pod koniec miareczkowania dodając skrobi. Miareczkowanie kontynuuje się do odbarwienia roztworu utrzymującego się 1 min. Równolegle należy wykonać próbę ślepa. 1,0 ml roztworu tiosiarczianu sodu (0,1 mol/l) odpowiada 12,69 mg jodu ( $I_2$ ).

W badaniu liczby jodowej odważka badanej substancji jest uzależniona od przewidywanej liczby jodowej i tak:

<u>Liczba jodowa</u>	<u>Odważka (g)</u>
0 – 30	1,100 – 0,700
31 – 50	0,701 – 0,500
51 – 100	0,501 – 0,250
101 – 150	0,251 – 0,150
ponad 150	mniej niż 0,150

Liczbę jodową (mg) oblicza się z następującego wzoru:

$$I_I = \frac{(V_s - V) \cdot c \cdot 12,39 \cdot 100}{m \cdot 0,1 \cdot 1000}$$

$V$  – objętość roztworu mianowanego  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  zużyta na zmiareczkowanie próby badanej, ml

$V_s$  – objętość roztworu mianowanego  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  zużyta na zmiareczkowanie próby ślepej, ml

$c$  – stężenie roztworu mianowanego  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , mol/l

$m$  – odważka, g.

## Ocena jakości substancji pomocniczych o charakterze tłuszczu

**Liczba nadtlenkowa ( $I_p$ )** jest to ilość milimoli aktywnego tlenu zawarta w 1,0 g tłuszczu, oleju itp. Wyrażana jest liczbą Lea. **Liczba Lea** określana jest przez ilość ml mianowanego roztworu tiosiarczanu sodu (0,002 mol/l), użytą do miareczkowania jodu wydzielonego z jodku potasu w wyniku działania nadtlenków zawartych w 1,0 g tłuszczu.

W tym celu ok. 5 g badanego tłuszczu rozpuszcza się w mieszaninie (3:2) kwasu octowego (1,05 kg/l) z chloroformem w temp. nie wyższej niż 50°C. Następnie dodaje się świeżo przyrządzony roztwór jodku potasu i kolbę natychmiast zamyka dokładnie wytrząsając roztwór. Do roztworu dodaje się wody i natychmiast miareczkuje mianowanym roztworem tiosiarczanu sodu (0,01 mol/l), po dodaniu skrobi, do całkowitego odbarwienia utrzymującego się 30 s. Równoległe należy wykonać próbę ślepą. Liczbę nadtlenkową ( $X$ ) oblicza się z wzoru:

$$I_p = \frac{5 \cdot (a - b)}{c}$$

$a$  – objętość roztworu tiosiarczanu sodu (0,01 mol/l) zużyta do miareczkowania

$b$  – objętość roztworu tiosiarczanu sodu (0,01 mol/l) zużyta w próbie ślepej

$c$  – odważka.

Oznaczenie należy wykonać chroniąc próbę przed światłem słonecznym.

**Liczba zmydlenia ( $I_s$ )** jest to ilość miligramów wodorotlenku potasu potrzebna do zmydlenia i zobojętnienia wolnych kwasów zawartych bądź powstałych przy rozkładzie 1,0 g badanego tłuszczu, wosku, balsamu itp. Liczba zmydlenia jest odwrotnie proporcjonalna do średniej masy cząsteczkowej kwasów tłuszczowych wchodzących w skład tłuszczu. Używana jest do charakterystyki tłuszczów różnego pochodzenia.

W tym celu ok. 2 g badanej substancji rozpuszcza się w mianowanym etanolowym roztworze wodorotlenku potasu (0,5 mol/l) i ogrzewa na łaźni wodnej pod chłodnicą zwrotną, utrzymując 1 h we wrzeniu, co pewien czas wstrząsając. Gorący roztwór miareczkuje się mianowanym kwasem solnym (0,5 mol/l) wobec fenoloftaleiny (substancje jasno zabarwione) lub tymoloftaleiny (substancje ciemno zabarwione). Równoległe należy wykonać próbę ślepą. 1,0 ml etanolowego roztworu wodorotlenku potasu (0,5 mol/l) zawiera 28,05 mg wodorotlenku potasu (KOH).

**Substancje niezmydlające się** oznacza się poprzez 2-krotną ekstrakcję eterem mieszaniny otrzymanej w wyniku ogrzewania na łaźni wodnej, pod chłodnicą zwrotną (1 h we wrzeniu) ok. 2,5 g tłuszczu w etanolowym roztworze wodorotlenku potasu (100 g/l). Połączone wyciągi eterowe przemywa się na przemian 3-krotnie wodą i roztworem wodorotlenku potasu (28 g/l) i dalej ponownie wodą do zaniku odczynu zasadowego warstwy wodnej, po dodaniu fenoloftaleiny. Warstwę wodną odrzuca się, a eterową przenosi do odważonej kolby, oddestylowuje się eter i pozostałość suszy do stałej masy. Wysuszoną pozostałość rozpuszcza się w etanolu (760 g/l) uprzednio zobojętnionym wobec fenoloftaleiny i miareczkuje mianowanym roztworem wodorotlenku potasu (0,1 mol/l) do różowego zabarwienia. Oznaczenie należy powtórzyć jeśli zużyto więcej niż 0,20 ml mianowanego roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/l).

**Oznaczanie zawartości popiołu w olejach** wykonuje się w tygliku platynowym lub kwarcowym, wyprażonym w temp. od 550°C do 650°C, schłodzonym i zważonym z dokładnością do 0,0001 g. Ok. 100 ml oleju umieszcza się w zlewce i waży z dokładnością do 0,05 g. Olejem ze zlewki napełnia się tygiel do połowy, umieszcza w nim knot bezpopiołowy i po nasyceniu zapala. Gdy pierwsza porcja oleju spali się, wówczas dodaje się do tygla następne porcje aż do opróżnienia zlewki, po czym zlewkę należy zważyć. Następnie tygiel praży się w temp. od 550°C do 650°C do stałej masy. Zawartość popiołu w procentach ( $x$ ) oblicza się ze wzoru:

$$x = \frac{b - a}{c - d} \cdot 100$$

$a$  – masa tygla

$b$  – masa tygla z popiołem

$c$  – masa zlewki z próbką badaną

$d$  – masa zlewki po opróżnieniu.

Dopuszczalna różnica między dwoma równoległymi oznaczeniami nie powinna być większa niż 10% - przy zastosowaniu tygla platynowego, 5% - przy zastosowaniu tygla kwarcowego.



## Ocena jakości substancji pomocniczych o charakterze tłuszczu

### CZEŚĆ PRAKTYCZNA

#### Wykonanie oznaczenia liczby nadtlenkowej w

#### THEOBROMATIS OLEUM (Masło kakaowe), ADEPS SUILLUS (Smalec wieprzowy)

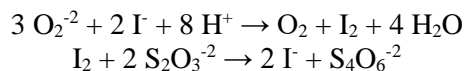
Do kolby stożkowej ze szlifem pojemności 250 mL odważyć dokładnie około 2 g oleju kakaowego/smalcu z dokładnością do 0,0001 g. Do odważonej próbki tłuszczu dodać 25 mL mieszaniny *chlorku metylenu* i *lodowatego kwasu octowego OD* (2:3, v:v). Następnie pipetą dodać 1,0 mL *nasyconego roztworu jodku potasu (KI)*. Kolbę natychmiast zamknąć, roztwór mieszać przez 1 minutę, następnie pozostawić w ciemności (w szafce) na 5 minut. Po tym czasie dodać 75 mL *wody destylowanej*, opłukując przy tym starannie korek, dodać kilka kropli *roztworu skrobi* do momentu pojawienia się zabarwienia. Wymieszać zawartość i miareczkować uwolniony jod mianowanym roztworem *tiosiarczynu sodu 0,01 mol/L RM* ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ) do uzyskania odbarwienia roztworu trwającego co najmniej pół minuty. Analizę próbki wykonać dwukrotnie. Równocześnie wykonać próbę ślepi (wykonać wszystkie ww. czynności bez odważenia i dodawania tłuszczu).

#### **Liczba nadtlenkowa**

Liczba nadtlenkowa (LOO) – jest to liczba ml mianowanego roztworu tiosiarczynu sodu potrzebna do zmiareczkowania jodu wydzielonego z roztworu jodku potasu w wyniku działania nadtlenków zawartych w 1 g tłuszczu. LOO jest miarą zawartości nadtlenków, stąd parametr ten jest wskaźnikiem stopnia zjełczenia tłuszczu.

#### **Oznaczanie liczby nadtlenkowej (LOO) – zawartości nadtlenków**

Metoda polega na ilościowym oznaczeniu jodu wydzielonego z jodku potasu w wyniku działania nadtlenków obecnych w badanym tłuszczu. Uwolniony jod odmiareczkuje się roztworem tiosiarczynu sodu.



#### Odczynniki:

- mieszanina chlorku metylenu i kwasu octowego lodowatego (2:3, v:v)
- KI, nasycony roztwór wodny, świeżo przygotowany
- 2 % roztwór skrobi, świeżo przygotowany
- 0,01 M (10 mmol/L) roztwór  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$

#### Obliczanie wyników

Zawartość nadtlenków (LOO) wyrażona w milimolach tlenu aktywnego na 1 kilogram tłuszczu, obliczyć według wzoru:

$$\text{LOO} = (V - V_0) \cdot c / m$$

Gdzie:

V – objętość roztworu  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  zużytego do miareczkowania próbki tłuszczu [mL]

$V_0$  - objętość roztworu  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  zużytego do miareczkowania próby ślepej [mL]

c - stężenie roztworu tiosiarczynu sodu [mmol/L]

m – masa tłuszczu [g]

## Ocena jakości substancji pomocniczych o charakterze tłuszczu

### Interpretacja wyników

Liczba nadtlenkowa wyznaczona dla rafinowanych olejów roślinnych powinna być równa lub niższa niż 10,0; dla smalcu 3,0; margaryny 4,0; masła 4,5.

Spodziewana wartość $I_p$	Masa substancji badanej (g)
0 do 12	5,00 do 2,00
12 do 20	2,00 do 1,20
20 do 30	1,20 do 0,800
30 do 50	0,800 do 0,500
50 do 90	0,500 do 0,300

### Wykonanie oznaczenia liczby kwasowej w

#### THEOBROMATIS OLEUM (Masło kakaowe), ADEPS SUILLUS (Smalec wieprzowy)

Liczba kwasowa

Do kolby stożkowej poj. 200 ml z doszlifowanym korkiem:

- odważyć dokładnie ok. 5 g oleju kakaowego lub smalcu z dokładnością do 0,0001 g,
- dodać cylindrem 25 ml mieszaniny *etanol (760 g/L) – eter etylowy (1:1)*,
- rozpuścić mieszając,
- dodać 5 kropli etanolowego roztworu fenoloftaleiny.

Roztwór miareczkować mianowanym roztworem *wodorotlenku potasu (0,1 mol/L)* do różowego zabarwienia utrzymującego się co najmniej 15 s.

1,0 mL roztworu wodorotlenku potasu (0,01 mol/L) zawiera 0,561 mg wodorotlenku potasu.

1,0 mL roztworu wodorotlenku potasu (0,1 mol/L) zawiera 5,61 mg wodorotlenku potasu.

Liczbę kwasową (mg) obliczyć z następującego wzoru:

$$I_A = \frac{V \cdot c \cdot 5,61}{m \cdot 0,1}$$

V – objętość roztworu mianowanego KOH, mL

c – stężenie roztworu mianowanego KOH, mol/L

m – odważka, g.

Obliczenia:

## Ocena jakości substancji pomocniczych o charakterze tłuszczu

### Wykonanie oznaczenia liczby jodowej w THEOBROMATIS OLEUM (Masło kakaowe)

#### Liczba jodowa

##### Liczba jodowa: od 34 do 40

Do kolby stożkowej z doszlifowanym korkiem poj. 200 ml:

- odważyć dokładnie ok. 0,6 g oleju kakaowego
- dodać cylindrem 10 ml chloroformu (chlorku metylenu) i mieszać do rozpuszczenia
- dodać pipetą 20,0 ml roztworu bromku jodu (20 g/l) w kwasie octowym (1,02 kg/l) i kolbę natychmiast szczelnie zamknąć korkiem
- zmieszać zawartość kolby powolnym ruchem kołowym
- kolbę pozostawić w ciemnym miejscu na 30 min
- dodać cylindrem 15 ml roztworu jodku potasu (100 g/l),
- dodać zlewką 150 ml wody

Roztwór miareczkować roztworem mianowanym tiosiarczanu sodu (0,1 mol/l) stale energicznie mieszając aż żółte zabarwienie prawie zniknie.

Pod koniec miareczkowania dodać roztworu skrobi (10 g/l) i miareczkować do całkowitego odbarwienia utrzymującego się 1 min.

Wykonać próbę ślepa (bez zawartości oleju kakaowego).

1,0 ml roztworu tiosiarczanu sodu (0,1 mol/l) odpowiada 12,39 mg jodu.

Liczbę jodową (mg) obliczyć z następującego wzoru:

$$I_I = \frac{(V_s - V) \cdot c \cdot 12,39 \cdot 100}{m \cdot 0,1 \cdot 1000}$$

V – objętość roztworu mianowanego  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  zużyta na zmiareczkowanie próby badanej, ml

$V_s$  – objętość roztworu mianowanego  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  zużyta na zmiareczkowanie próby ślepej, ml

c – stężenie roztworu mianowanego  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , mol/l

m – odważka, g.

Obliczenia:

# Ocena jakości substancji pomocniczych o charakterze tłuszczu

Monografie substancji pomocniczych o charakterze tłuszczu wg FP XIII

## THEOBROMATIS OLEUM

### Masło kakaowe

*Cocoa butter; Cacao (beurre de)*

#### DEFINICJA

Stały tłuszcz otrzymywany z prażonych nasion Theobroma cacao L.

#### WŁAŚCIWOŚCI

*Wygląd:* żółtawobiała, stała masa.

*Rozpuszczalność:* substancja łatwo rozpuszczalna we wrzącym bezwodnym etanolu i w eterze naftowym, trudno rozpuszczalna w etanolu (96%)

*Gęstość względna:* ok. 0,895 w temp. 40°C

*Współczynnik załamania światła:* ok. 1,457 w temp. 40°C

#### TOŻSAMOŚĆ

**A. Temperatura topnienia (2.2.15):** od 31°C do 35°C.

Umieścić 10 substancji badanej w zlewce i stopić w temp. 55°C. Ochłodzić w łaźni wodnej do temp. 25°C i kontynuować mieszanie do otrzymania konsystencji zbliżonej do pasty, unikając powstawania pęcherzyków powietrza. Umieścić zlewkę w łaźni wodnej o temp. 32-33°C. Kontynuować mieszanie ok. 30 minut dopóki substancja nie osiągnie temperatury łaźni wodnej i zmieni się w płynny krem. Przenieść do innej zlewki i pozostawić do zestalenia w temperaturze pokojowej co najmniej 2h.

Umieścić substancję badaną w kapilarze i pozostawić co najmniej 48h w temp. 2-8°C.

**B. Skład kwasów tłuszczowych (patrz „Badania”)**

#### BADANIA

**Liczba kwasowa (2.5.1);** nie więcej niż 4,0

**Liczba nadtlenkowa (2.5.5, metoda A);** nie więcej niż 3,0

Roztwór skrobi OD musi zostać dodany przed rozpoczęciem miareczkowania.

**Liczba zmydlenia (2.5.6):** od 188 do 198; do wykonania badania użyć 2,5 g substancji badanej.

#### Zanieczyszczenia zasadowe

Mieszanina rozpuszczalników: Uzupełnić 15 mL wody OD acetonem OD do 500 mL i zmieszać. Dodać 2,5 mL roztworu (1g/L) błękitu bromofenolowego OD w etanolu (50% V/V) od i zmieszać ponownie. Jeżeli roztwór jest niebieski lub żółty zamiast zielonego, zobjętnić odpowiednio kwasem solnym (0,01 mol/L) RM lub roztworem wodorotlenku sodu (0,01 mol/L) RM, do otrzymania zielonego roztworu.

Stopić 50 g substancji badanej w temperaturze ok. 50°C i dokładnie zmieszać. Umieścić 10,0 g stopionej substancji w kolbie stożkowej poj. 150 mL mieszaniny rozpuszczalników. Zmieszać energicznie i pozostawić do rozdzielenia 2 warstw. Do zmiany zabarwienia górnej warstwy na żółte zużywa się nie więcej niż 2 mL kwasu solnego (0,01 mol/mL) RM; zabarwienie musi się utrzymywać po energicznym zmieszaniu.

**Skład kwasów tłuszczowych.** Chromatografia gazowa (2.4.22 metoda C) z następującymi zmianami.

Użyć mieszaniny substancji kalibrujących z tabeli 2.4.22.-1.

*Kolumna:*

- *materiał:* stopiona krzemionka, szkło lub kwarc;

- *wymiary:* długość 30 m; średnica wewnętrzna 0,32 mm;

- *faza nieruchoma:* makrogol 20 000 OD (grubość warstwy 0,25 µm).

*Gaz nośny:* hel do chromatografii OD

*Szybkość przepływu:* 1,3 mL/min

*Stosunek strumienia dzielonego:* 1:50

*Temperatura:*

	Czas (min)	Temperatura (°C)
Kolumna	0 – 15	70 → 205
	15 – 25	205
	25 – 27,5	205 → 230
	27,5 - 50	230
Dozownik próbki		250
Detektor		250

*Detekcja:* płomieniowo-jonizacyjna.

*Wprowadzenie:* 0,5 µL

*Skład frakcji kwasów tłuszczowych substancji:*

- *kwas laurynowy:* nie więcej niż 0,5%

- *kwas mirystynowy:* nie więcej niż 0,5%

- *kwas palmitynowy:* od 24,0% do 31,0%

## Ocena jakości substancji pomocniczych o charakterze tłuszczu

- kwas stearynowy: od 30,0% do 38,0%
- kwas oleinowy: od 31,0% do 38,0%
- kwas linolowy: nie więcej niż 4,5%
- kwas arachidowy: nie więcej niż 1,5%

### PRZECHOWYWANIE

W hermetycznym pojemniku, chroniąc od światła, w temperaturze nie wyższej niż 25°C.

### Monografia narodowa

#### ADEPS SUILLUS Smalec

*Syn.: Adeps suillus depuratum*

#### DEFINICJA

Wytopiony na łaźni wodnej, precedzony na gorąco tłuszcz z niesolonych, oczyszczonych z tkanki mięsnej, błon i krwi, tkanek tłuszczowych otaczających jelita zdrowych świń *Sus scrofa Linne, varietas domesticus Gray (Suidae)*, dopuszczony do spożycia przez człowieka.

#### WŁAŚCIWOŚCI

*Wygląd:* biała, tłusta, miękka masa o słabym, swoistym zapachu. Nie powinna wykazywać zjełczałego zapachu.

*Rozpuszczalność:* substancja praktycznie nierozpuszczalna w wodzie, łatwo rozpuszczalna w eterze etylowym, bardzo trudno rozpuszczalna w etanolu (96%).

#### BADANIA

**Gęstość względna:** od 0,930 do 0,940

Oznaczenie gęstości wykonać w piknometrze. Piknometr napełnić w ¼ objętości roztopioną substancją badaną. Po ochłodzeniu do temperatury 20°C zważyć. Uzupełnić wodą OD o temp. 20°C i ponownie zważyć. Gęstość względną obliczyć wg poniższego wzoru:

$m_1$  = masa badanej substancji w temp. 20°C, w gramach

$m_2$  = masa badanej substancji i wody w piknometrze oznaczona w temp. 20°C, w gramach

$w$  = masa tej samej objętości wody oznaczona w temp. 20°C, w gramach

0,99203 = gęstość wody w temp. 20°C.

**Współczynnik załamania światła:**  $n_D^{50}$  (2.2.6): od 1,455 do 1,459

**Temperatura topnienia** (2.2.15): od 38°C do 42°C

**Liczba jodowa** (2.5.4): od 50 do 70

**Liczba kwasowa** (2.5.1): nie więcej niż 1,0

**Liczba nadtlenkowa** (2.5.5, metoda A): nie więcej niż 10,0

**Liczba zmydlania** (2.5.6): od 192 do 203.

**Woda, substancje nieorganiczne, tkanki zwierzęce.** Stopić 12 g substancji badanej w łaźni wodnej. Powstaje bezbarwna lub jasnożółta ciecz (2.2.2, metoda II), która nie zawiera kłaczków o osadu.

**Substancje niezmydlające się, np. węglowodory.** Do 2 g substancji badanej dodać 3 mL roztworu wodorotlenku potasu OD (170 g/L), 6 mL etanolu (95%) OD i ogrzewać na łaźni wodnej do powstania przezroczystego roztworu. Roztwór wlać do mieszaniny 50 mL wody OD i 6 mL etanolu (96%) OD. Opalizacja roztworu nie jest większa niż opalizacja zawiesiny porównawczej IV (2.2.1).

**Oleje roślinne.** Stopić 5 g substancji badanej na łaźni wodnej, dodać 5 mL kwasu azotowego OD, 5 mL nasyconego benzenowego roztworu rezorcynolu OD i wytrząsnąć. W czasie 10 s nie powstaje czerwono-fioletowe zabarwienie warstwy benzenowej.

**Roztwór S.** Wytrząsnąć 2g substancji badanej z 20 mL gorącej wody OD, ochłodzić i przesączyć. Roztwór nie wykazuje odczynu zasadowego (2.2.4).

**Chlorki.** Do 5 mL roztworu S dodać 0,2 mL rozcieńczonego kwasu azotowego OD, 0,25 mL roztworu azotanu srebra OD2 i zmieszać. Po 5 min opalizacja roztworu badanego nie jest większa niż opalizacja 5 mL wody OD, do której dodano takie same ilości odczynników.

**Siarczany.** Do 5 mL roztworu S dodać 0,2 mL rozcieńczonego kwasu azotowego OD, 1 mL roztworu chlorku baru OD1 i zmieszać. Po 15 minutach opalizacja roztworu badanego nie jest większa niż opalizacja 5 mL wody OD, do której dodano takie same ilości odczynników.

**Strata masy po suszeniu** (2.2.32): nie więcej niż 0,2%; po suszeniu 1,000 g substancji badanej 1 h w suszarce w temp. 105°C.

### PRZECHOWYWANIE

W dobrze zamkniętym pojemniku, w temperaturze od 2°C do 8°C, chroniąc od światła.

## Ocena jakości substancji pomocniczych o charakterze tłuszczu

### Monografie substancji pomocniczych o charakterze tłuszczu wg FP VI

#### ADEPS NEUTRALIS

#### TŁUSZCZ OBOJĘTNY

*Hard fat, Glycerides hemi-synthetiques solides*

**Syn.** *Adeps solidus*

Mieszanina mono-, di-, i triacetylogliceroli nasyconych wyższych kwasów tłuszczowych od  $C_{10}H_{20}O_2$  do  $C_{18}H_{36}O_2$ .

**Postać i właściwości.** Biała, stała, krucha masa, prawie bezwonna, w dotyku tłusta. Nie powinna wykazywać zjełczałego zapachu.

**Temperatura topnienia** od 34°C do 36°C.

**Rozpuszczalność.** Substancja łatwo rozpuszcza się w eterze etylowym OD, trudno rozpuszcza się w etanolu (760 g/l) OD, praktycznie nie rozpuszcza się w wodzie.

**Liczba jodowa** nie większa niż 3.

**Liczba kwasowa** nie większa niż 0,5

**Liczba nadtlenkowa** nie większa niż 5

**Liczba zmydlenia** od 225 do 245.

#### Tożsamość

Stopić 5 g substancji na łaźni wodnej, dodać 5 ml kwasu azotowego (904 g/l) OD i wytrząsnąć z 5 ml nasyconego benzenowego roztworu rezorcynolu OD; przed upływem 10 s powstaje czerwono-fioletowe zabarwienie warstwy benzenowej.

#### Czystość

1. Stopić 10 g substancji w probówce o wewnętrznej średnicy 1 cm; ciecz powinna być bezbarwna lub jasnożółta.
2. Stopić 10 g substancji i wytrząsnąć z taką samą objętością ciepłej wody; powstaje biała emulsja.
3. Rozpuścić 2,0 g substancji w mieszaninie 1,5 ml etanolu (760 g/l) OD z 3 ml eteru etylowego OD, dodać 0,05 ml roztworu błękitu bromofenolowego OD; roztwór powinien być bezbarwny, a po dodaniu 0,15 ml kwasu solnego (0,36 g/l) OD zabarwić się żółto (zasadowość).
4. Stopić 5 g substancji na łaźni wodnej, dodać 5 ml kwasu solnego (425 g/l) OD i wytrząsnąć 1 min, dodać 5 ml nasyconego benzenowego roztworu rezorcynolu OD i wstrząsnąć po upływie 5 min warstwa wodna nie powinna zabarwić się różowo (produkty rozkładu).
5. Substancji niezmydlających nie więcej niż 0,5%; oznaczenie wykonać wg monografii „Oznaczanie substancji niezmydlających się”. Do wykonania próby użyć ok. 5 g substancji.
6. Popiołu nie więcej niż 0,05%; do wykonania próby użyć ok. 2,0 g substancji.

**Przechowywanie.** W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

**Zastosowanie** Do przygotowania postaci leku; podłoża do czopków

## Ocena jakości substancji pomocniczych o charakterze tłuszczu

### VASELINUM ALBUM

#### WAZELINA BIAŁA

##### Syn. *Petrolatum album*

Mieszanina oczyszczonych i wybielonych, półstałych węglowodorów.

**Postać i właściwości.** Biała, przeświecająca, tłusta, miękka, ciągliwa masa. Po stopieniu ciecz przezroczysta, bezbarwna lub zielonawa, przeświecająca, bezwonna lub o słabym, swoistym zapachu. Może wykazywać, w świetle dziennym, słabą, niebieskozieloną fluorescencję.

**Temperatura kroplenia** od 40°C do 60°C.

**Rozpuszczalność.** Substancja łatwo rozpuszcza się w chloroformie OD i eterze etylowym OD, bardzo trudno rozpuszcza się w etanolu (760 g/l) OD, praktycznie nie rozpuszcza się w wodzie i glicerolu (860 g/l) OD.

##### Oznaczenie konsystencji

Konsystencja nie mniejsza niż 120 i nie większa niż 210 Aparat

Badanie wykonać za pomocą penetrometru [FP VI str. 823]

##### Wykonanie oznaczenia

Stopić 400 g substancji w temp. 60°C ciągle mieszając, wlać do 3 naczyń do badań wypełniając je całkowicie tak, aby powierzchnia była równa. Napełnione naczynia i tłok umieścić na 16 h w termostacie w temp. 20°C ± 2°C. Naczynie do badań umieścić na stole penetrometru pod tłokiem, tak aby kolec stożka prawie dotykał powierzchni substancji, w jednakowej odległości od brzegów naczynia. Doprowadzić penetrometr do położenia zerowego, szybko opuścić tłok i odczytać penetrację ze skali. Wynik powinien stanowić średnią trzech oznaczeń nie różniących się między sobą więcej niż o ± 5%.

##### Zawartość składników ciekłych.

Stopić 60 g substancji w temp. 60°C ciągle mieszając, wlać do naczynia o średnicy 40 mm i wysokości 35 mm całkowicie je wypełniając i pozostawić na 4 h.

Pasek bibuły chromatograficznej (Whatman nr 1) o wymiarach 2 cm × 25 cm z zaznaczoną linią startową w odległości 2 cm od końca, zanurzyć w wazelinie do linii startowej, zawiesić pionowo nad naczyniem i na 24 h umieścić w termostacie w temp. 37°C. Następnie pasek wyjąć i zmierzyć odległość od linii startowej do czoła wzniesienia. W przypadku, gdy czoło jest linią krzywą, należy przyjąć najbliższy punkt wzniesienia od linii startowej.

Wysokość wzniesienia nie powinna być większa niż 130 mm. Wynik powinien stanowić średnią wartość trzech oznaczeń, nie różniących się między sobą więcej niż o ± 5%.

##### Czystość

1. Rozpuścić 0,25 g substancji w 45 ml izooktanu OD i uzupełnić do 50,0 ml; roztwór rozcieńczyć izooktanem OD w stosunku 1 : 2,5; absorbancja roztworu przy 275 nm nie powinna być większa niż 0,8, a przy 295 nm nie większa niż 0,4.
2. Absorbancja roztworu substancji w izooktanie OD o stężeniu 0,05% (m/v) przy 290 nm nie powinna być większa niż 0,5.
3. Odważyć 4 g substancji, wytrząsać 1 min z 20 ml gorącej wody i ochłodzić; po dodaniu 0,1 ml roztworu fenoloftaleiny OD warstwa wodna nie powinna się zabarwić, a po dodaniu 0,1 ml roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/l) RM powinno wystąpić czerwone zabarwienie (zasadowość lub kwasowość).
4. Odważyć 20 g substancji, dodać 100 ml mieszaniny (1:1) etanolu (760 g/l) OD z wodą, zobojętnionej roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/l) RM po dodaniu 0,25 ml roztworu fenoloftaleiny OD. Wytrząsnąć, doprowadzić do wrzenia i miareczkować do uzyskania trwałego, różowego zabarwienia warstwy wodnej; objętość roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/l) RM zużyta do miareczkowania roztworu nie powinna być większa niż 0,4 ml (kwasy organiczne).
5. Popiołu nie więcej niż 0,05 % (

**Przechowywanie.** W zamkniętych opakowaniach

**Zastosowanie** Do przygotowania postaci leku; podłoża do maści

## Ocena jakości substancji pomocniczych o charakterze tłuszczu

### VASELINUM FLAVUM

#### WAZELINA ŻÓŁTA

*Paraffin, yellow soft; Vaseline jaune Syn. Petrolatum*

Mieszanka oczyszczonych, półstałych węglowodorów.

**Postać i właściwości.** Żółta, przeświecająca, tłusta, miękka, ciągliwa masa. Po stopieniu ciecz przezroczysta, żółta, bezwonna lub o słabym, swoistym zapachu. W świetle dziennym, może wykazywać słabą, niebieskozieloną fluorescencję.

**Temperatura kroplenia** od 40°C do 60°C.

**Rozpuszczalność.** Substancja łatwo rozpuszcza się w chloroformie OD i eterze etylowym OD, bardzo trudno rozpuszcza się w etanolu (760 g/l) OD, praktycznie nie rozpuszcza się w wodzie i glicerolu (860 g/l) OD.

#### Oznaczenie konsystencji

Konsystencja nie mniejsza niż 120 i nie większa niż 210; badanie wykonać wg monografii *Vaseline album* (Oznaczenie konsystencji)

#### Zawartość składników ciekłych.

Badanie wykonać według monografii *Vaseline album* (Zawartość składników ciekłych).

#### Czystość

1. Rozpuścić 0,25 g substancji w 45 ml izooktanu OD i uzupełnić do 50,0 ml; roztwór rozcieńczyć izooktanem OD w stosunku 1 : 2,5; absorbancja roztworu przy 275 nm nie powinna być większa niż 0,8, a przy 295 nm nie większa niż 0,4.
2. Absorbancja roztworu substancji w izooktanie OD o stężeniu 0,05% (m/v) przy 290 nm nie powinna być większa niż 0,5.
3. Odważyć 4 g substancji, wytrząsać 1 min z 20 ml gorącej wody i ochłodzić; po dodaniu 0,1 ml roztworu fenoloftaleiny OD warstwa wodna nie powinna się zabarwić, a po dodaniu 0,1 ml roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/l) RM powinno wystąpić czerwone zabarwienie (zasadowość lub kwasowość).
4. Odważyć 20 g substancji, dodać 100 ml mieszaniny (1:1) etanolu (760 g/l) OD z wodą, zobojętnionej roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/l) RM po dodaniu 0,25 ml roztworu fenoloftaleiny OD. Wytrząsnąć, doprowadzić do wrzenia i miareczkować do uzyskania trwałego, różowego zabarwienia warstwy wodnej; objętość roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/l) RM zużyta do zmiareczkowania roztworu nie powinna być większa niż 0,4 ml (kwasy organiczne).
5. Popiołu nie więcej niż 0,05 % (

**Przechowywanie.** W zamkniętych opakowaniach

**Zastosowanie** Do przygotowania postaci leku; podłoża do maści



## Ocena jakości substancji pomocniczych o charakterze tłuszczu

### LANOLINUM

#### LANOLINA

*Wool fat, Graisse de laine*

**Syn.** *Lanolinum anhydricum, Adeps Lanae, Adeps Lanae anhydricus*, Lanolina bezwodna

Mieszanka estrów kwasów tłuszczowych z alkoholami sterolowymi i wolnych alkoholi sterolowych, głównie cholesterolu i izocholesterolu.

**Postać i właściwości.** Żółta, mazista masa o swoistym zapachu. Pali się świecącym i kopiącym płomieniem.

**Temperatura topnienia** od 38°C do 44°C.

**Rozpuszczalność.** Substancja rozpuszcza się w eterze etylowym OD, acetonie OD, dość trudno rozpuszcza się w gorącym etanolu (760 g/l) OD.

**Liczba jodowa** od 10 do 30; jodowanie prowadzić 3 h.

**Liczba wodna** nie mniejsza niż 200

**Liczba zmydlenia** od 90 do 103; zmydlenie prowadzić 4 h.

#### Tożsamość

1. Rozpuścić 0,1 g substancji w 5 ml chloroformu OD i podwarstwić 5 ml kwasu siarkowego (1,762 kg/l) OD; na granicy warstw powstaje brunatnoczerwony pierścień (cholesterol)
2. Rozpuścić 0,1 g substancji w 5 ml chloroformu OD, dodać 1 ml bezwodnika kwasu octowego OD, 0,25 ml kwasu siarkowego (1,762 kg/l) OD i zmieszać; powstaje zielone zabarwienie (cholesterol) **Czystość**
  1. Ogrzać 10 g substancji na łaźni wodnej do całkowitego stopienia; ciecz powinna być przezroczysta. Dodać 50 ml gorącej wody, mieszać silnie 1 min i pozostawić; po ochłodzeniu matowa, tłusta warstwa na powierzchni wody powinna być żółta, a warstwa wodna przezroczysta i mieć odczyn obojętny (papierek lakmusowy) (mydła) 2.

Warstwę wodną z p. 1 przesączyć

- b) do 10 ml przesączu dodać 1 ml roztworu wodorotlenku sodu (80 g/l) OD i ogrzewać 15 min na łaźni wodnej; nie powinien wydzielać się zapach amoniaku
  - c) do 10 ml przesączu dodać 2 ml kwasu siarkowego (1,762 kg/l) OD i 0,05 ml roztworu nadmanganianu potasu (3 g/l) OD; zabarwienie roztworu nie powinno zniknąć całkowicie przed upływem 3 min (związki redukujące)
  - d) odparować 20,0 ml przesączu na łaźni wodnej i wysuszyć do stałej masy; pozostałość nie powinna być większa niż 0,01% (glicerol, związki nieorganiczne)
3. Do 2 g substancji, dodać 20 ml etanolu (760 g/l) OD i utrzymywać we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną. Ochłodzić, dodać 1 ml kwasu azotowego (287 g/l) OD i przesączyć. Do przesączu dodać 0,25 ml roztworu azotanu srebra (20 g/l) OD; po 5 min może powstać opalizacja nie intensywniejsza niż mieszaniny 0,5 ml kwasu solnego (0,72 g/l) OD, etanolu (760 g/l) OD, 1 ml kwasu azotowego (287 g/l) OD i 0,25 ml roztworu azotanu srebra (20 g/l) OD.
  4. Strata masy po suszeniu 1 h nie większa niż 0,1%; do wykonania próby użyć 5,0 g substancji.
  5. Popiołu nie więcej niż 0,15 %

**Przechowywanie.** W zamkniętych, całkowicie wypełnionych opakowaniach, w temp. nie wyższej 15°C, chronić od światła.

**Zastosowanie** Do przygotowania postaci leku; podłoża do maści

## Ocena jakości substancji pomocniczych o charakterze tłuszczu

### CACAO OLEUM

#### OLEJ KAKAOWY

**Syn.** *Butyrum Cacao*, Masło kakaowe

Wytłoczony na ciepło olej z jąder nasiennych *Theobroma cacao* Linne, *Sterculiaceae*.

**Postać i właściwości.** Żółtawa, krucha, stała masa o słabym swoistym zapachu.

**Temperatura topnienia** od 30°C do 35°C.

**Rozpuszczalność.** Substancja bardzo łatwo rozpuszcza się w eterze etylowym OD, chloroformie OD, dość trudno rozpuszcza się w etanolu (760 g/l) OD.

**Współczynnik załamania światła**  $n_{D}^{40}$  od 1,4540 do 1,4580

**Liczba jodowa** od 34 do 40.

**Liczba kwasowa** nie większa niż 2,5

**Liczba zmydlenia** od 188 do 198.

#### Tożsamość

Stopić 5 g substancji na łaźni wodnej, dodać 5 ml kwasu azotowego (904 g/l) OD i wytrząsnąć z 5 ml nasyconego benzenowego roztworu rezorcynolu OD; przed upływem 10 s powstaje czerwono-fioletowe zabarwienie warstwy benzenowej.

#### Czystość

1. Rozpuścić 3 g substancji w 10 ml eteru etylowego OD; roztwór powinien być przezroczysty i nie powinien zmętnieć po 24 h przechowywania w temp. od 12°C do 15°C (talk, wosk, stearyna).
2. Stopić 5 g substancji na łaźni wodnej, dodać 5 ml kwasu solnego(425 g/l) OD i wytrząsnąć 1 min. dodać 5 ml nasyconego benzenowego roztworu rezorcynolu OD i wstrząsnąć; po 5 min warstwa wodna nie powinna zabarwić się na różowo(olej zjełczały). Wykonać próbę ślepią.

**Przechowywanie.** W zamkniętych opakowaniach, w temp. nie wyższej 15°C, chronić od światła.

**Zastosowanie** Do przygotowania postaci leku; podłoża do czopków

### CETACEUM

#### OLBROT

Wosk otrzymany z masy wypełniającej jamy głowy waleni *Physeter catodon* L. (*Physeteridae*), zawierający głównie palmitynian cetylowy ( $C_{32}H_{64}O_2$  – m.cz. 480,2).

**Postać i właściwości.** Biała lub lekko żółtawa, tłusta w dotyku masa, po zwilżeniu etanolem (760 g/l) OD dająca rozetrzeć się na proszek.

**Temperatura topnienia** od 43°C do 50°C.

**Rozpuszczalność.** Substancja rozpuszcza się w eterze etylowym OD, chloroformie OD, olejach i wrzącym etanolu (760 g/l) OD, praktycznie nie rozpuszcza się w wodzie i etanolu (760 g/l) OD.

**Liczba jodowa** nie większa niż 6

**Liczba kwasowa** nie większa niż 1,5

**Liczba zmydlenia** od 115 do 130.

#### Czystość

1. Stopić 5 g substancji w próbówce z łaźni wodnej; stop powinien być bezbarwny i wykazywać najwyżej słabą opalizację (zanieczyszczenia mechaniczne).
2. Rozpuścić 1 g substancji w 50 ml wrzącego etanolu (760 g/l) OD; substancja powinna rozpuścić się całkowicie (parafina), roztwór powinien mieć pH nie mniejsze niż 6,0 (wolne kwasy).
3. Ogrzać 1 g substancji z 10 ml wodorotlenku amonowego (96 g/l) OD, ochłodzić, przesączyć i dodać 1 ml kwasu solnego(425 g/l) OD; nie powinno powstać zmętnienie ani osad (kwas stearyny)

**Przechowywanie.** W zamkniętych opakowaniach, chronić od światła.

**Zastosowanie** Do przygotowania postaci leku; podłoża do maści.

## Ocena jakości substancji pomocniczych o charakterze tłuszczu

### CERA ALBA

#### WOSK BIAŁY

*Beesewax, white; Cire d'abeille blanche*

Substancja otrzymana przez wybielenie żółtego wosku pszczelego

**Postać i właściwości.** Biała lub żółtawobiała masa o przełamie ziarnistym. Po stopieniu tworzy bezbarwną lub jasnożółtą przezroczystą ciecz o bardzo słabym, swoistym zapachu.

**Temperatura kroplenia** od 61°C do 65°C.

**Rozpuszczalność.** Substancja rozpuszcza się w eterze etylowym OD i wrzącym etanolu (760 g/l) OD, praktycznie nie rozpuszcza się w wodzie i etanolu (760 g/l) OD.

**Gęstość**  $d_{20}$  od 0,964 g/ml do 0,973 g/ml

**Liczba estrowa** od 70 do 80. Stosunek liczby estrowej do liczby kwasowej powinien wynosić od 3,3 do 4,3.

**Liczba kwasowa** od 17 do 24; do oznaczenia użyć 2,0 g substancji.

**Liczba zmydlenia** od 87 do 104.

#### Czystość

1. Zmieszać 3 g substancji z 30 ml etanolowego roztworu wodorotlenku potasu (30g/l) OD i ogrzewać 2 h pod chłodnicą zwrotną na łaźni wodnej. Ochłodzić, mieszając, do temp. 65°C; nie powinien powstać osad (cerezyna, parafina i inne woski)
2. Polioli, w przeliczeniu na glicerol, nie więcej niż 0,5%; zmieszać 0,2 g substancji z 10 ml etanolowego roztworu wodorotlenku potasu (30g/l) OD i ogrzewać 30 min pod chłodnicą zwrotną na łaźni wodnej. Dodać 50 ml kwasu siarkowego (107g/l) OD, ochłodzić i przesączyć do kolby miarowej poj. 100 ml. Przemycić sączek i uzupełnić takim samym kwasem. Zmieszać 1,0 ml roztworu z 0,5 ml roztworu nadjodanu sodu (10 g/l) OD i pozostawić 5 min; wytrąca się osad. Dodać 1,0 ml odczynnika Schiffa OD; osad rozpuszcza się. Roztwór umieścić na 10 min – 15 min w łaźni wodnej o temp. 40°C; powstające niebieskofioletowe zabarwienie nie powinno być intensywniejsze niż zabarwienie próby ślepej, otrzymanej w analogiczny sposób, do której zamiast substancji dodano 1,0 ml roztworu glicerolu (860 g/l) OD w kwasie siarkowym (107 g/l) OD o stężeniu 0,01 mg/ml.

**Przechowywanie.** Chronić od światła.

**Zastosowanie** Do przygotowania postaci leku; podłoża do maści

### CERA FLAVA

#### WOSK ŻÓŁTY

*Beesewax, yellow; Cire d'abeille jaune*

Substancja otrzymana przez stopienie pozbawionych miodu plastrów wosku, wytwarzanych przez pszczoły *Apis mellifica* Linne (Apidae)

**Postać i właściwości.** Żółta lub szarżółta masa o przełamie ziarnistym, o słabym zapachu miodu. Po stopieniu tworzy ciemnożółtą przezroczystą ciecz.

**Temperatura kroplenia** od 61°C do 65°C.

**Rozpuszczalność.** Substancja rozpuszcza się w eterze etylowym OD i wrzącym etanolu (760 g/l) OD, praktycznie nie rozpuszcza się w wodzie i etanolu (760 g/l) OD.

**Gęstość**  $d_{20}$  od 0,958 g/ml do 0,970 g/ml

**Liczba estrowa** od 70 do 80. Stosunek liczby estrowej do liczby kwasowej powinien wynosić od 3,3 do 4,3.

**Liczba kwasowa** od 17 do 22; do oznaczenia użyć 2,0 g substancji.

**Liczba zmydlenia** od 87 do 102.

#### Czystość

Badanie wykonać wg monografii *Cera alba* (Czystość, p. 1 i 2)

**Przechowywanie.** Chronić od światła.

**Zastosowanie** Do przygotowania postaci leku; podłoża do maści