

krobiologicznego i potencjalny wzrost zanieczyszczenia mikrobiologicznego są kontrolowane podczas badań stabilności, w celu oceny tego aspektu jak i charakterystyki ziarn pyłku podczas ich przechowywania.

Ustala się metody kontroli i kryteria akceptacji odnoszące się do tożsamości i czystości ziarn pyłku. Kryteria akceptacji muszą zapewnić powtarzalność pyłku do otrzymywania alergenów zarówno pod względem jakościowym jak i ilościowym. Pyłek do otrzymywania alergenów przechowuje się w warunkach kontrolowanych, uzasadnionych danymi stabilności. Zbiór, produkcja i postępowanie z ziarnami pyłku zapewniają powtarzalną jakość w kolejnych seriach.

SERIA PORÓWNAWCZA PYŁKU DO OTRZYMYWANIA ALERGENÓW

Dla każdego gatunku rośliny ustala się odpowiednią serię porównawczą. Właściwości serii porównawczej zależą od podjęcia do badań weryfikujących powtarzalność kolejnych serii i ustalenia akceptowalnej jakości. Serią porównawczą może być np. wewnętrzny preparat porównawczy (jeżeli jest dostępny), wyciąg z materiału źródłowego lub próbka z serii produkcyjnej. Charakterystyka jej musi być opisana. Zakres charakterystyki serii porównawczej zależy od ziarn pyłku, wiedzy o składnikach o działaniu uczulającym i dostępności właściwych odczynników. Serię porównawczą przechowuje się w warunkach kontrolowanych, zapewniających jej stabilność.

POWTARZALNOŚĆ KOLEJNYCH SERII

W celu ustalenia powtarzalności kolejnych serii wykonuje się jedno lub kilka z następujących badań dla każdej serii. Jeżeli badane jest zanieczyszczenie mikrobiologiczne wykonuje się co najmniej jedno inne badanie. Wybór badań musi być uzasadniony. Spodziewane są różnice pomiędzy różnymi seriami, ze względu na np. położenie geograficzne obszaru zbioru lub różnice klimatyczne w okresie wzrostu.

Całkowita zawartość białek (2.5.33).

Profil białka. Oznaczyć odpowiednią metodą elektroforezy (2.2.31, 2.2.54).

Profil alergenów. Odpowiednie składniki o działaniu uczulającym są identyfikowane odpowiednimi technikami używając przeciwciał swoistych dla danego alergenu.

Zawartość głównego alergenu. Oznaczyć odpowiednią metodą immunochemiczną (2.7.1), taką jak test immunoenzymatyczny (ELISA).

Całkowita aktywność alergenu. Oznaczyć metodą hamowania wiązania swoistych przeciwciał immunoglobuliny E lub odpowiednią równoważną metodą *in vitro*.

Zanieczyszczenia mikrobiologiczne (2.6.12).

WŁAŚCIWOŚCI

Pyłek do otrzymywania alergenów jest dostarczany w postaci zabarwionych proszków, zawierających ziarna o kształtach, gęstości i wymiarach różniących się bardzo w zależności od gatunku rośliny. Dla każdego typu ziarn pyłku są ustalone szczegółowe specyfikacje.

TOŻSAMOŚĆ

Badanie tożsamości wykonywane jest dla każdej pojedynczej serii ziarn pyłku odpowiednimi metodami (np. mikroskopowymi). Specyficzne właściwości jak zabarwienie, wymiary, kształt, liczba i usytuowanie ujęć łagiewkowych są opisane i porównywane z serią porównawczą lub dokumentacją porównawczą.

Dodatkowe badania mogą być wykonane jako uzupełniające badania tożsamości.

BADANIA

Obce pyłki. Zawartość ziarn pyłku innych gatunków roślin jest ograniczona do 1% mieszaniny wszystkich pyłków i 0,5%

każdego poszczególnego pyłku, na podstawie liczenia cząstek pod mikroskopem.

Zanieczyszczenia. Części pochodzenia roślinnego (oznaczone w badaniu mikroskopowym), inne niż pyłki należy ograniczyć do minimum, ale w żadnym przypadku nie mogą przekroczyć 10%, jeżeli nie zostało inaczej uzasadnione i zatwierdzone. Suma wszystkich cząstek nie pochodzących z roślin (np. gleby) nie może przekraczać 1%. Wykrywalne zarodniki grzybów pleśniowych nie mogą przekraczać 1%.

Woda (2.5.12 lub 2.5.32) lub **strata masy po suszeniu** (2.2.32). Oznaczyć zawartość wody w wysuszonym materiale; specyfikowane wartości graniczne muszą być poparte analizą serii i danymi stabilności.

PRZECHOWYWANIE

Pyłek do otrzymywania alergenów jest przechowywany w kontrolowanych warunkach uzasadnionych danymi stabilności.

OZNAKOWANIE

Na etykiecie podać gatunek rośliny z której pozyskuje się ziarna pyłku.

04/2019:1464
zmieniona (10.0)

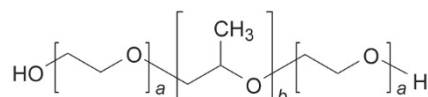
POLOXAMERA

Poloksamery

Poloxamers; Poloxamères

DEFINICJA

Syntetyczne kopolimery blokowe tlenku etylenu (oksiran) i tlenku propylenu (metylooksiran) o następującym wzorze ogólnym:



Typ poloksameru	Liczba jednostek tlenku etylenu (a)	Liczba jednostek tlenku propylenu (b)	Zawartość jednostek oksyetylenu (%)	Średnia względna masa cząsteczkowa
124	10 – 15	18 – 23	44,8 – 48,6	2090 – 2360
188	75 – 85	25 – 30	79,9 – 83,7	7680 – 9510
237	60 – 68	35 – 40	70,5 – 74,3	6840 – 8830
338	137 – 146	42 – 47	81,4 – 84,9	12 700 – 17 400
407	95 – 105	54 – 60	71,5 – 74,9	9840 – 14 600

Może zostać dodany odpowiedni przeciwutleniacz.

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd:

- *poloksamer 124*: bezbarwna lub prawie bezbarwna ciecz;
- *poloksamery 188, 237, 338, 407*: biały lub prawie biały, woskowaty proszek, mikrokulki lub płatki.

Rozpuszczalność:

- *poloksamery 124, 237, 338, 407*: substancja bardzo łatwo rozpuszczalna w wodzie i w etanolu (96%), praktycznie nierozpuszczalna w eterze naftowym (temperatura wrzenia: 50–70°C);
 - *poloksamer 188*: substancja rozpuszczalna w wodzie i w etanolu (96%).
- Temperatura topnienia: ok. 50°C dla poloksamerów 188, 237, 338 i 407.

TOŻSAMOŚĆ

Tożsamość pierwsza: A, B.

Tożsamość druga: B, C.

- A. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).
Porównanie: chemiczna substancja porównawcza Ph. Eur., odpowiadająca typowi badanego poloksameru.
- B. Średnia względna masa cząsteczkowa (patrz „Badania”).
- C. Stosunek jednostek oksypropylenu do jednostek oksyetylenu (patrz „Badania”).

BADANIA

Roztwór S. Rozpuścić 10,0 g substancji badanej w wodzie pozbawionej dwutlenku węgla OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 100 mL.

Wygląd roztworu. Zabarwienie roztworu S nie jest intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego BŻ₇ (2.2.2, metoda II).

pH (2.2.3): roztworu S od 5,0 do 7,5.

Tlenek etylenu, tlenek propylenu i dioksan. Chromatografia gazowa *head-space* (2.2.28).

Roztwór podstawowy tlenku etylenu. Wprowadzić 0,5 mL roztworu podstawowego tlenku etylenu OD2 do fiołki i uzupełnić dimetylosulfotlenkiem OD1 do 50,0 mL. Zmieszać ostrożnie.

Roztwór tlenku etylenu. Uzupełnić 1,0 mL roztworu podstawowego tlenku etylenu dimetylosulfotlenkiem OD1 do 250 mL.

Roztwór podstawowy tlenku propylenu. Wprowadzić do kolby miarowej ok. 7 mL chlorku metylenu OD i dodać 0,500 g (*m*) tlenku propylenu OD, i uzupełnić chlorkiem metylenu OD do 10,0 mL. Uzupełnić 0,5 mL tego roztworu dimetylosulfotlenkiem OD1 do 50,0 mL. Zmieszać ostrożnie. Obliczyć dokładne stężenie tlenku propylenu w mg/mL wg poniższego wzoru:

$$\frac{m \times 1000 \times 0,5}{10 \times 50}$$

Roztwór tlenku propylenu. Uzupełnić 1,0 mL roztworu podstawowego tlenku propylenu dimetylosulfotlenkiem OD1 do 50,0 mL.

Obliczyć dokładne stężenie tlenku propylenu w µg/mL wg poniższego wzoru:

$$\frac{C \times 1000 \times 1}{50}$$

C = stężenie roztworu podstawowego tlenku propylenu, w mg/mL.

Roztwór dioksanu. Wprowadzić do kolby 0,100 g (*m*) dioksanu OD i uzupełnić dimetylosulfotlenkiem OD1 do 50,0 mL. Uzupełnić 2,50 mL tego roztworu dimetylosulfotlenkiem OD1 do 100,0 mL.

Obliczyć dokładne stężenie dioksanu w µg/mL wg poniższego wzoru:

$$\frac{m \times 2,50 \times 1000 \times 1000}{50 \times 100}$$

Mieszanka roztworów. Uzupełnić mieszaninę 6,0 mL roztworu tlenku etylenu, 6,0 mL roztworu tlenku propylenu oraz 2,5 mL roztworu dioksanu dimetylosulfotlenkiem OD1 do 25,0 mL.

Roztwór badany. Do 1,000 g substancji badanej, umieszczonej w fiołce typu *head-space*, dodać 4,0 mL dimetylosulfotlenku OD1 i natychmiast zamknąć fiołkę.

Roztwór porównawczy. Do 1,000 g substancji badanej, umieszczonej w fiołce typu *head-space*, dodać 2,0 mL dimetylosulfotlenku OD1 i 2,0 mL mieszaniny roztworów. Natychmiast zamknąć fiołkę.

Kolumna:

- **materiał:** stopiona krzemionka;

- **wymiary:** długość 50 m, średnica wewnętrzna 0,32 mm;
- **faza nieruchoma:** fenilo(5)metylo(95)polisiloksan OD (grubość warstwy 5 µm).

Gaz nośny: hel do chromatografii OD.

Szybkość przepływu: 1,4 mL/min.

Warunki statycznej metody head-space:

- **temperatura równoważenia:** 110°C;
- **czas równoważenia:** 30 min;
- **temperatura przewodu łączącego:** 140°C;
- **czas nasycania:** 1 min;
- **czas wprowadzania:** 0,05 min.

Temperatura:

	Czas (min)	Temperatura (°C)
Kolumna	0 – 10 10 – 27	70 70 → 240
Dozownik próbki		250
Detektor		250

Detekcja: płomieniowo-jonizacyjna.

Wprowadzenie: wprowadzić odpowiednią objętość fazy gazowej, np. 1 mL.

Retencja względna w porównaniu z tlenkiem etylenu (czas retencji = ok. 6 min): tlenek propylenu = ok. 1,3; chlorek metylenu = ok. 1,6; dioksan = ok. 3,0; dimetylosulfotlenek = ok. 3,7.

Wartości graniczne:

- **tlenek etylenu:** nie więcej niż 0,5-krotność powierzchni odpowiadającego piknu na chromatogramie roztworu porównawczego (1 µg/g);
- **tlenek propylenu:** nie więcej niż 0,5-krotność powierzchni odpowiadającego piknu na chromatogramie roztworu porównawczego (5 µg/g);
- **dioksan:** nie więcej niż 0,5-krotność powierzchni odpowiadającego piknu na chromatogramie roztworu porównawczego (10 µg/g).

Średnia względna masa cząsteczkowa. Odważyć 15 g (*m*) substancji badanej do kolby poj. 250 mL z doszlifowanym korkiem, dodać 25,0 mL roztworu bezwodnika kwasu fialowego OD oraz kilka kulek szklanych i mieszać ruchem okrężnym do rozpuszczenia substancji. Utrzymywać 1 h w łagodnym wrzeniu pod chłodnicą zwrotną, pozostawić do ochłodzenia, dodać przez chłodnicę 2 porcje, każda po 10 mL pirydyny OD. Dodać 10 mL wody OD, zmieszać i pozostawić 10 min. Dodać 40,0 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,5 mol/L) RM i 0,5 mL roztworu (10 g/L) fenolofaleiny OD w pirydynie OD. Miareczkować roztworem wodorotlenku sodu (0,5 mol/L) RM do jasnoróżowego zabarwienia, utrzymującego się 15 s i zanotować objętość użytego roztworu wodorotlenku sodu (*S*). Przygotować ślepą próbę. Zanotować objętość użytego roztworu wodorotlenku sodu (*B*).

Obliczyć średnią względną masę cząsteczkową wg poniższego wzoru:

$$\frac{4000m}{B - S}$$

Stosunek jednostek oksypropylenu do jednostek oksyetylenu. Spektrometria magnetycznego rezonansu jądrowego (2.2.33).

Użyć roztworu o stężeniu 100 g/L substancji badanej w deuterowanym chloroformie OD. Zarejestrować średnią powierzchnię dubletu występującego przy ok. 1,08 ppm pochodzącego od grup metylowych jednostek oksypropylenu (*A*₁) i średnią powierzchnię złożonego pasma od 3,2 ppm do 3,8 ppm, pochodzącego od grup CH₂O jednostek zarówno oksyetylenu i oksypropylenu jak i grup CHO jednostek oksypropylenu (*A*₂), w odniesieniu do wzorca wewnętrznego.

Obliczyć procentową zawartość (*m/m*) oksyetylenu w badanej próbce wg poniższego wzoru:

$$\frac{3300\alpha}{33\alpha + 58}$$

$$\text{gdzie } \alpha = \frac{A_2}{A_1} - 1$$

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

Popiół całkowity (2.4.16): nie więcej niż 0,4%, do wykonania badania użyć 1,0 g substancji badanej.

PRZECHOWYWANIE

W hermetycznym pojemniku.

OZNAKOWANIE

Na etykiecie podać typ poloksameru.

WŁAŚCIWOŚCI FUNKCJONALNE

Część ta zawiera informacje dotyczące właściwości, które uznaje się za istotne parametry kontroli jednej lub więcej funkcji substancji stosowanej jako substancja pomocnicza (patrz rozdział 5.15). Niektóre właściwości podane w części „Właściwości funkcjonalne” mogą również znajdować się w części obowiązującej monografii, stanowiąc tym samym obowiązujące kryteria jakości. W takim przypadku, w części „Właściwości funkcjonalne” zamieszczone jest odniesienie do badań podanych w części obowiązującej. Kontrola właściwości funkcjonalnych może mieć znaczenie dla jakości produktu leczniczego przez poprawę powtarzalności procesu wytwarzania oraz właściwości produktu leczniczego w czasie stosowania. Jeżeli metody kontroli są podane, uznaje się je za odpowiednie do danego celu, lecz inne metody mogą być również stosowane. Jeżeli podane są wyniki badania danej cechy, musi być wskazana metoda badania.

Następujące właściwości mogą być istotne dla poloksamerów używanych jako substancje rozpraszające lub nośniki (typ 124).

Lepkość (2.2.9): ok. 400 mPa·s, oznaczona w temp. 25°C, dla nierozcieńczonego poloksameru.

Następujące właściwości mogą być istotne dla poloksamerów używanych jako solubilizatory (typy 188 i 237).

Lepkość (2.2.9): zwykle mniej niż 50 mPa·s, oznaczona w temp. 25°C.

Rozpuścić 25,0 g substancji badanej w 100,0 mL wody OD.

Stosunek jednostek oksypropylenu do jednostek oksyetylenu (patrz „Badania”).

Następujące właściwości mogą być istotne dla poloksamerów używanych jako solubilizatory (typ 407).

Lepkość (2.2.9): zwykle mniej niż 75 mPa·s, oznaczona w temp. 5°C.

Rozpuścić 25,0 g substancji badanej w 100,0 mL wody OD.

Stosunek jednostek oksypropylenu do jednostek oksyetylenu (patrz „Badania”).

Następujące właściwości mogą być istotne dla poloksamerów używanych jako substancje zwilżające (typy 188 i 407).

Rozkład wielkości cząstek (2.9.31).

Stosunek jednostek oksypropylenu do jednostek oksyetylenu (patrz „Badania”).

Następujące właściwości mogą być istotne dla poloksamerów używanych jako substancje zwiększające lepkość lub zawieszające (typy 338 i 407).

Tworzenie żelu. Rozpuścić 25,0 g substancji badanej w 100 mL ochłodzonej wody OD (5–8°C) i mieszać przez noc w lo-

dówce do całkowitego rozpuszczenia. Otrzymany lepki roztwór tworzy termoodwracalny żel po ogrzaniu do temp. 37°C i nie płynie w kapilarze (2.2.9) lub płynie tylko bardzo powoli (czas przepływu większy niż 10 min).

01/2017:0733

POLYACRYLATIS DISPERSIO 30 PER CENTUM

Poliakrylanu dyspersja 30%

Polyacrylate dispersion 30 per cent; Polyacrylate (dispersion de) à 30 pour cent

DEFINICJA

Dyspersja w wodzie kopolimeru akrylanu etylu i metakrylanu metylu o średniej względnej masie cząsteczkowej ok. 800 000.

Zawartość: od 28,5% do 31,5% (w przeliczeniu na pozostałość po odparowaniu).

Preparat może zawierać odpowiedni emulgator.

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: nieprzezroczysta, biała lub prawie biała, nieznacznie lepka ciecz.

Rozpuszczalność: preparat miesza się z wodą, rozpuszcza się w acetonie, w bezwodnym etanolu i w 2-propanolu.

TOŻSAMOŚĆ

Tożsamość pierwsza: A.

Tożsamość druga: B, C, D, E.

A. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: widmo porównawcze Ph. Eur. poliakrylanu.

B. Do 1 g preparatu badanego dodać 5 mL wody OD i mieszać; mieszanina pozostaje nieprzezroczysta. Pobrać 3 porcje po 1 g i mieszać oddzielnie z 5 g bezwodnego etanolu OD, 5 g acetonu OD i 5 g 2-propanolu OD. Otrzymuje się przezroczyste roztwory.

C. Do 1 g preparatu badanego dodać 10 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM. Mieszanina pozostaje nieprzezroczysta.

D. Wygląd błony (patrz „Badania”).

E. Suszyć 4 g preparatu badanego na płytce Petriego 4 h w suszarce w temp. 60°C i przenieść powstałą przezroczystą błonę do małej próbówki (100 mm × 12 mm). Ogrzewać nad płomieniem i zbierać wydzielane dymy do drugiej próbówki trzymanej nad otworem pierwszej próbówki. Kondensat wykazuje reakcję na estry (2.3.1).

BADANIA

Gęstość względna (2.2.5): od 1,037 do 1,047.

Lepkość (2.2.10): nie więcej niż 50 mPa·s; oznaczona z użyciem lepkościomierza rotacyjnego w temp. 20°C i szybkości ścinania 10 s⁻¹.

Wygląd błony. Umieścić na płytce szklanej 1 mL preparatu badanego i pozostawić do wysuszenia. Tworzy się przezroczysta, elastyczna błona.

Cząstki stałe. Przesączyć 100,0 g preparatu badanego przez wytarowane sito ze stali nierdzewnej (90). Przemywać wodą OD do uzyskania przezroczystego przesączu i suszyć w temp. 80°C do stałej masy. Masa pozostałości nie jest większa niż 0,500 g.

Pozostałość monomerów. Chromatografia cieczowa (2.2.29).