

## **Ćwiczenie ocena jakości substancji pomocniczych o charakterze tłuszczu**

**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 wchodzą w niepożądane reakcje wpływające na trwałość leku. Substancje pomocnicze w przeciwieństwie do **czynnych** stanowią tę część składników leku, która nie bierze udziału 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,
- 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 (opracowane ćwiczenie), воск, 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

**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 formaldehydosulfoksylan, sodu siarczyny, 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 rozpadowi 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 węgla. Po dostaniu się tabletki do wody zachodzi reakcja między użytym kwasem organicznym (winowym lub cytrynowym), a węglanem, w wyniku 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 mikorkrystaliczna, 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 warstwę 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

#### **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 podłoży 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 podłoży 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 nadtlenu.

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 jęłczenie niż tłuszczy zwierzęcych. W celu zabezpieczenia tłuszczy, 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 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 tłuszczy. Rodzaj analizowanych parametrów jest uzależniony od rodzaju badanego surowca..

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

W tym celu ok. 10 g badanej substancji rozpuszcza się mieszaniną (1:1) etanolu (760 g/l) z eterem etylowym, uprzednio zobojętnionej 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 odmiareczkuje się mianowanym kwasem solnym (0,5 mol/l) do odbarwienia się roztworu. Równoległe należy wykonać próbę ślepą. 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.

**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 zobojętnionym. Mieszaninę następnie miareczkuje się mianowanym etanolem roztworem wodorotlenku potasu (0,5 mol/l) wobec fenoloftaleiny do różowego zabarwienia. Równoległe 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 nienasycenia 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 tiosiarczanu sodu (0,1 mol/l), pod koniec miareczkowania dodając skrobi. Miareczkowanie kontynuuje się do odbarwienia roztworu utrzymującego się 1 min. Równoległe należy wykonać próbę ślepa. 1,0 ml roztworu tiosiarczanu 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.

**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), zużyta 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 etanolemowym 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). Równolegle 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 tyglu 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 napelnia 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

## 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 „Oznaczenie 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

## ADEPS SUILLUS

### SMALEC

#### Syn. *Adeps suillus depuratum*

Wytopiony na łaźni wodnej, przecedzony na gorąco tłuszcz z niesolonych, oczyszczonych z tkanki mięsnej i błon, tkanek tłuszczowych, otaczających jelita zdrowych świń, *Sus scrofa* Linne, *varietas domesticus* Gray (Suidae)

**Postać i właściwości.** Biała, tłusta, miękka masa, o słabym swoistym zapachu. Nie powinna wykazywać zjełczałego zapachu.

**Temperatura topnienia** od 38°C do 42°C.

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

**Gęstość**  $d_{20}$  od 0,928 g/ml do 0,938 g/ml

**Współczynnik załamania światła**  $n_D^{40}$  od 1,4540 do 1,4590

**Liczba jodowa** od 50 do 70.

**Liczba kwasowa** nie większa niż 1

**Liczba nadtlenkowa** nie większa niż 1

**Liczba zmydlenia** od 192 do 203.

#### Czystość

1. Stopić 10 g substancji w probówce o wewnętrznej średnicy 1 cm; ciecz powinna być bezbarwna lub jasnożółta, nie powinna zawierać kłaczków ani osadu (woda, substancje nieorganiczne, tkanki zwierzęce)
2. Do 2 g substancji dodać 3 ml roztworu wodorotlenku potasu (170 g/l) OD, 6 ml etanolu (760 g/l) OD i ogrzewać na łaźni wodnej do powstania przezroczystego roztworu. Roztwór wlać do mieszaniny 50 ml wody z 6 ml etanolu (760 g/l) OD; może powstać najwyżej opalizacja (substancje niezmydlające się, np. węglowodory)
3. Stopić 5 g substancji łaźni wodnej, dodać 5 ml kwasu azotowego (904 g/l) OD i wytrząsać z 5 ml nasyconego benzenowego roztworu rezorcynolu OD; przed upływem 10 s nie powinno powstać czerwono-fioletowe zabarwienie warstwy benzenowej (oleje z nasion).
4. Wytrząsnąć 1 g substancji z 10 ml gorącej wody, ochłodzić i przesączyć; przesącz nie powinien reagować zasadowo (papierek uniwersalny)
  - a) do 5 ml przesączu dodać 0,1 ml kwasu azotowego (287 g/l) OD, 0,25 ml roztworu azotanu srebra (20 g/l) OD i mieszać; po 5 min roztwór nie powinien wykazywać opalizacji intensywniejszej niż 5 ml wody, do której dodano takie same ilości odczynników (chlorki)
  - b) do 5 ml przesączu dodać 0,2 ml kwasu solnego (105 g/l) OD, 1 ml chlorku baru (50 g/l) OD i mieszać; po 15 min roztwór nie powinien wykazywać opalizacji intensywniejszej niż 5 ml wody, do której dodano takie same ilości odczynników (siarczany)
5. Strata masy po suszeniu nie większa niż 0,2%.

**Przechowywanie.** W zamkniętych opakowaniach, w temp. nie wyższej niż 15°C.

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

## VASELINUM ALBUM

### WAZELINA BIAŁA

#### **Syn.** *Petrolatum album*

Mieszanka oczyszczonych i wybielonych, powstałych 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. Napelnione 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, zubożonej 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

## VASELINUM FLAVUM

### WAZELINA ŻÓŁTA

*Paraffin, yellow soft; Vaseline jaune*

#### **Syn.** *Petrolatum*

Mieszanina 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; absorbcja 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, zubożonej 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

## LANOLINUM

### LANOLINA

*Wool fat, Graisse de laine*

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

Mieszanina 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 kopcącym 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 mieszać; 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 przesącza 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 przesącza 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 przesącza 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 przesącza 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

## 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, воск, 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

**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**

*Beeesewax, 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 szarozółta 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

**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 probówce 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 stearowy)

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

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

## Inne substancje pomocnicze

### TALCUM

### TALK

### Talc

#### *Syn.: Talcum depuratum*

Naturalny krzemian magnezu ( $Mg_3H_2Si_4O_{12}$ ) sproszkowany i oczyszczony przez utrzymywanie we wrzeniu z rozcieńczonym kwasem solnym i odmycie kwasu wodą.

**Postać i właściwości.** Biały, bardzo mialki, tłustawy w dotyku proszek.

**Rozpuszczalność.** Substancja praktycznie nie rozpuszcza się w wodzie, w rozcieńczonych kwasach nieorganicznych i roztworach wodorotlenków litowców.

**pH** przesączu, otrzymanego po wytrząśnięciu 1 g substancji z 10 ml wody, od 6,5 do 8,0.

#### **Tożsamość**

1. Substancja zawieszona w roztworze błękitu metylenowego OD, oglądana pod mikroskopem, widoczna w postaci nieregularnych płytek o długości nie większej niż 50  $\mu m$
2. Stopić 0,5 g substancji w tyglu metalowym z 3 g bezwodnego węglanu sodu OD i 1 g azotanu potasu OD, dodać 20 ml gorącej wody, zmieszać, przesączyć i przemyć 50 ml wody. Pozostałość na sączku zmieszać z 0,5 ml kwasu solnego (425 g/l) OD, 5 ml wody i przesączyć. Do połączonych przesączu dodać 1 ml wodorotlenku amonowego (227 g/l) OD, 1 ml roztworu chlorku amonowego (100 g/l) OD, przesączyć i dodać 2 ml roztworu wodorofosforanu sodu (100 g/l) OD; powstaje biały, drobnokrystaliczny osad.

#### **Czystość**

1. Substancja powinna być wolna od widocznych pod mikroskopem włókien azbestu
2. Do 10 g substancji dodać 50 ml wody, utrzymywać 30 min we wrzeniu, ochłodzić, uzupełnić wodą do poprzedniej objętości i przesączyć
  - a. odparować 25,0 ml przesączu na łaźni wodnej i wysuszyć w temp. 105°C; pozostałość nie powinna być większa niż 5 mg (związki rozpuszczalne w wodzie)
  - b. żelaza nie więcej niż 15  $\mu g$ ; do wykonania próby użyć 1,6 ml przesączu.
3. Do 1 g substancji dodać mieszaniny 8 ml kwasu solnego (18 g/l) OD z 12 ml wody, utrzymywać 1 min we wrzeniu, ochłodzić i przesączyć
  - a. 5 ml przesączu powinno być bezbarwne i przezroczyste
  - b. do 10,0 ml przesączu dodać 1 ml kwasu siarkowego (178 g/l) OD, odparować na łaźni wodnej i wyprażyć; pozostałość nie powinna być większa niż 20 mg.
4. Strata masy po suszeniu w temp. 180°C nie większa niż 2,0%; substancja nie powinna zmieniać zabarwienia.

#### **Czystość mikrobiologiczna**

Badanie wykonać wg monografii „Badanie czystości mikrobiologicznej”

**Przechowywanie.** W zamkniętych opakowaniach.

**Zastosowanie** Do przygotowania postaci leku.

## Wykonanie oznaczenia liczby kwasowej w OLEUM CACAO

Do kolby stożkowej pojemności 200 ml z doszlifowanym korkiem:

- odważyć dokładnie około 5 g oleju kakaowego
- dodać cylindrem 25 ml mieszaniny etanol (760 g/l) – eter etylowy (1:1)
- rozpuścić (ogrzewając na łaźni wodnej)

Roztwór miareczkować mianowanym roztworem wodorotlenku potasu (0,0100 mol/l), stosując fenoloftaleinę jako wskaźnik, 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.

Liczbę kwasową (mg) obliczyć z wzoru:

$$I_A = \frac{V \cdot c \cdot 0,561}{m \cdot 0,01}$$

V – objętość roztworu mianowanego KOH, ml  
c – stężenie roztworu mianowanego KOH, mol/l  
m – odważka, g.

Obliczenia:

## Wykonanie oznaczenia liczby jodowej w OLEUM CACAO

Do kolby stożkowej pojemności 300 ml z doszlifowanym korkiem:

- odważyć dokładnie około 0,6 g oleju kakaowego
- dodać cylindrem 10 ml chloroformu 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 ślepą (bez zawartości oleju kakaowego).

1,0 ml roztworu tiosiarczanu sodu (0,1 mol/l) odpowiada 12,69 mg jodu.

Liczbę jodową (mg) obliczyć z następującego wzoru:

$$I_1 = \frac{(V_s - V) \cdot c \cdot 12,69 \cdot 100}{m \cdot 0,1 \cdot 1000}$$

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:

## ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA<sup>1)</sup>

z dnia 16 stycznia 2003 r.

w sprawie środków konserwujących, słodzących, barwników i przeciwutleniaczy, które mogą wchodzić w skład produktów leczniczych

Dz.U.2/003.19.169

(Dz. U. z dnia 7 lutego 2003 r.)

Na podstawie art. 27 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne (Dz. U. Nr 126, poz. 1381 oraz z 2002 r. Nr 113, poz. 984, Nr 141, poz. 1181 i Nr 152, poz. 1265) zarządza się, co następuje:

§ 1.1. Rozporządzenie określa wykaz środków konserwujących, słodzących, barwników i przeciwutleniaczy, zwanych dalej "substancjami pomocniczymi", które mogą być zawarte w produkcie leczniczym, podstawowe wymagania jakościowe dla substancji pomocniczych oraz sposób ich opisywania w dokumentacji towarzyszącej wnioskowi o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, zwanej dalej "dokumentacją".

2. Przepisów rozporządzenia nie stosuje się do produktów leczniczych weterynaryjnych.

§ 2. Ustala się:

- 1) wykaz środków konserwujących, które mogą wchodzić w skład produktów leczniczych, stanowiący załącznik nr 1 do rozporządzenia;
- 2) wykaz środków słodzących, które mogą być zawarte w produktach leczniczych, stanowiący załącznik nr 2 do rozporządzenia;
- 3) wykaz barwników, które mogą być stosowane w produktach leczniczych, stanowiący załącznik nr 3 do rozporządzenia;
- 4) wykaz przeciwutleniaczy, które mogą wchodzić w skład produktów leczniczych, stanowiący załącznik nr 4 do rozporządzenia.

§ 3.1. 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.

2. Substancje pomocnicze, których kryteria nie zostały określone w sposób, o którym mowa w ust. 1, muszą spełniać wymagania jakościowe zgodne z aktualnym stanem wiedzy, a bezpieczeństwo ich stosowania powinno być potwierdzone publikacjami w literaturze fachowej lub przeprowadzonymi eksperymentami.

§ 4.1. W dokumentacji podmiot odpowiedzialny wymienia substancje pomocnicze wchodzące w skład produktu leczniczego, podając ich ilość, funkcję, jaką pełnią w produkcie leczniczym,

z uzasadnieniem jej wyboru i celowości użycia oraz odniesieniem do odpowiedniej monografii Farmakopei Polskiej, Farmakopei Europejskiej lub innej farmakopei uznawanej w państwach członkowskich Unii Europejskiej. W przypadku gdy substancja nie jest opisana w żadnej z farmakopei, podaje się odniesienie do innych określonych wymagań, w tym do specyfikacji producenta.

2. W przypadku substancji pomocniczych będących mieszaninami, w dokumentacji należy wymienić wszystkie składniki wchodzące w skład tych mieszanin (skład jakościowy) wraz z podaniem ich ilości.

3. W przypadku mieszanin chemicznie pokrewnych substancji, w tym estrów alkoholi wielowodorotlenowych (mieszaniny mono-, di- i triestrów), w dokumentacji należy przedstawić następującą charakterystykę składników:

1) rodzaj i zawartość każdego ze składników z określeniem ich poszczególnych limitów zawartości;

2) właściwości fizykochemiczne umożliwiające uzyskanie właściwej postaci technologicznej do otrzymania odpowiedniej postaci farmaceutycznej produktu leczniczego;

3) wszystkie pozostałe związki wchodzące w skład mieszaniny.

4. W przypadku mieszaniny substancji pomocniczych w formie gotowej do użycia, w tym do powlekania tabletek, w dokumentacji przedstawia się specyfikację gotowej mieszaniny i każdego składnika osobno oraz skład jakościowy i ilościowy wszystkich substancji pomocniczych wchodzących w skład tej mieszaniny.

5. W przypadku kompozycji smakowo-zapachowych, w dokumentacji dopuszcza się podanie jedynie wszystkich składników wchodzących w skład tych kompozycji bez podawania składu ilościowego.

6. W przypadku substancji pomocniczych o charakterze smakowo-zapachowym, w dokumentacji przedstawia się następujące informacje:

1) czy są produktami naturalnymi, czy też związkami otrzymywanymi na drodze syntezy chemicznej;

2) skład jakościowy głównych składników z odpowiednimi reakcjami identyfikacyjnymi w celu zapewnienia jednolitości składu; nie dopuszcza się podawania jedynie nazwy handlowej kompozycji smakowo-zapachowych;

3) dotyczące kryteriów czystości składników kompozycji smakowo-zapachowych, przyjętych przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) i Organizację Narodów Zjednoczonych do Spraw Wyżywienia i Rolnictwa (FAO).

7. W przypadku substancji pomocniczych modyfikowanych chemicznie, w dokumentacji podaje się opis zapobiegający myleniu ich z substancją niezmodyfikowaną.

§ 5. W odniesieniu do badań analitycznych substancji pomocniczych:

1) opisanych w Farmakopei Polskiej, Farmakopei Europejskiej lub innej farmakopei uznawanej w państwach członkowskich Unii Europejskiej do dokumentacji dołącza się wyniki badań rutynowych wykonywanych dla wszystkich serii substancji wyjściowych;

2) nieopisanych w Farmakopei Polskiej, Farmakopei Europejskiej lub innej farmakopei uznawanej w państwach członkowskich Unii Europejskiej, jeżeli wykonywane są inne badania niż wymienione w farmakopei, dołącza się dokumentację potwierdzającą, że wybrana metoda badania jest odpowiednia i zapewnia, że substancja pomocnicza spełnia jakościowe wymagania farmakopealne;

3) jeżeli monografia obejmuje substancje pokrewne, w dokumentacji przedstawia się szczegółową specyfikację wybraną dla konkretnej substancji pomocniczej;

4) dodatkowo, jeżeli jest to konieczne, w dokumentacji przedstawia się badania jakości substancji pomocniczej w odniesieniu do funkcji, jaką pełni ta substancja w produkcie leczniczym;

5) w przypadku substancji pomocniczych używanych do produkcji form jałowych z wykorzystaniem metody jałowego sączenia, w dokumentacji przedstawia się dane o zanieczyszczeniach mikrobiologicznych;

6) innych niż wymienione w pkt 1-5, przedstawia się odpowiednie wymagania jakościowe opierające się na następujących rodzajach badań:

a) charakterystyce fizycznej,

b) identyfikacji,

c) badaniach czystości, określających limity sumy i limity pojedynczych zanieczyszczeń, które powinny być zidentyfikowane; badania czystości powinny obejmować testy fizyczne, chemiczne, biologiczne i, jeżeli jest to konieczne, immunologiczne,

d) zanieczyszczeń mikrobiologicznych, jeżeli do otrzymywania jałowych produktów leczniczych do stosowania pozajelitowego wykorzystywana jest metoda jałowego sączenia,

e) innych testach, obejmujących w szczególności badanie parametrów wpływających na jakość postaci leku,

f) zawartości lub limicie zawartości.

§ 6.1. W przypadku substancji pomocniczych pochodzenia naturalnego przetwarzanych chemicznie, w dokumentacji przedstawia się informacje o przeprowadzonych procesach i czystości uzyskanych produktów, w szczególności informacje o produktach rozkładu,



specyficznych zanieczyszczeniach i pozostałościach substancji chemicznych stosowanych w tych procesach, z określeniem ich limitów zawartości oraz metod sterylizacji i ich wpływu na produkt końcowy.

2. W przypadku substancji pomocniczych pozyskiwanych z tkanek pochodzących od ludzi lub zwierząt, w dokumentacji należy:

- 1) przedstawić dane o braku obecności wirusów oraz procedury postępowania mające na celu zmniejszenie ryzyka przenoszenia zakażenia gąbczastą encefalopatią (TSE);
- 2) opisać metody pozyskiwania i kontroli tkanek i płynów ustrojowych stosowanych jako materiał wyjściowy;
- 3) podać nazwę producenta i miejsce wytwarzania substancji pomocniczych.

§ 7.1. W przypadku produktów leczniczych zawierających:

- 1) środki konserwujące, w skład których wchodzi rtęć,
- 2) alkohol benzylowy, którego metabolitem jest benzaldehyd toksyczny, dla ośrodkowego układu nerwowego w produktach do stosowania pozajelitowego u dzieci poniżej 2 roku życia,
- 3) estry kwasu benzoowego - w preparatach iniekcyjnych,
- 4) siarczyny i pirosiarczyny,

każdorazowe zastosowanie tych substancji pomocniczych w produkcie leczniczym należy szczegółowo uzasadnić w dokumentacji.

2. Nie mogą zawierać żadnych środków konserwujących produkty lecznicze przeznaczone do podawania pozajelitowego:

- 1) do komór mózgowych,
- 2) innymi drogami mającymi połączenie z płynem mózgowo-rdzeniowym,
- 3) pozagałkowo,

w których z różnych medycznych względów obecność takich środków jest niepożądana.

§ 8. Podmiot odpowiedzialny składa zapewnienie, że stosowane barwniki spełniają kryteria czystości oraz przedstawia metody analizy niezbędne do identyfikacji i potwierdzenia, że kryteria te zostały spełnione.

§ 9.1. Jeżeli produkty lecznicze będą stosowane na skórę, dopuszcza się użycie barwników dozwolonych do stosowania w kosmetykach.

2. W przypadku produktów leczniczych, o których mowa w ust. 1, wytwórca przedstawia pełną dokumentację chemiczną i toksykologiczną zapewniającą bezpieczeństwo użytego barwnika, ze szczególnym uwzględnieniem kryteriów czystości oraz zakresu stosowania tego barwnika.

§ 10.1. Jeżeli w skład produktu leczniczego wchodzi przeciwutleniacze i środki konserwujące, w dokumentacji przedstawia się:

- 1) przyczyny dodania do produktu leczniczego;
- 2) uzyskane efekty uzasadnione badaniami;
- 3) metody oznaczania zawartości w produkcie końcowym;
- 4) informacje zawarte w ulotce produktu końcowego;
- 5) informacje dotyczące bezpieczeństwa.

2. W celu potwierdzenia, że zastosowano właściwy poziom środka konserwującego, w dokumentacji przedstawia się wyniki badań skuteczności przeciwdrobnoustrojowej wykonanych metodą opisaną w Farmakopei Europejskiej.

§ 11. W dokumentacji przedstawia się wykaz publikacji w literaturze fachowej.

§ 12. Rozporządzenie wchodzi w życie po upływie 14 dni od dnia ogłoszenia.

ZAŁĄCZNIKI

ZAŁĄCZNIK Nr 1

WYKAZ ŚRODKÓW KONSERWUJĄCYCH, KTÓRE MOGĄ WCHODZIĆ W SKŁAD  
PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Lp.	Kod E	Nazwa substancji
1.		Alkohol benzylowy
2.		Alkohol etylowy
3.		Alkohol feniloetylowy
4.		Alkohol izopropylowy
5.		Benzalkoniowy chlorek i bromek
6.		Bromek benzododecyniowy
7.		Bronopol
8.		Cetrimid
9.		Chlorek benzoksoniowy
10.		Chlorek benzetonowy
11.		Chlorek cetylopirydyniowy
12.		Chlorheksydyny chlorowodrek glukonian octan
13.		Chlorobutanol
14.		Chlorokrezol
15.		Fenoksyetanol
16.		Fenol
17.		Glikol propylenowy
18.		Heksachlorofen
19.		Imidomocznik
20.		Krezol
21.	E 210	Kwas benzoesowy
	E 211	i jego sól sodowa
22.		Kwas dehydrooctowy i jego sól sodowa
23.	E 280	Kwas propionowy
	E 281	i jego sole: sodowa
	E 282	wapniowa
24.	E 200	Kwas sorbowy
	E 202	i jego sole: potasowa
	E 201	sodowa
	E 203	wapniowa
25.		P-hydroksybenzoesany: -benzylu -butylu
	E 214	-etylu
	E 218	-metylu
	E 216	-propylu
26.		Sole sodowe p-hydroksybenzoesanów: -benzylu -butylu
	E 215	-etylu
	E 219	-metylu
	E 217	-propylu

- 27. Sole fenylortęciowe: -azotan  
-boran
- 28. Tiomersal
- 29. Tymol

ZAŁĄCZNIK Nr 2

WYKAZ ŚRODKÓW SŁODZĄCYCH, KTÓRE MOGĄ BYĆ ZAWARTE W  
PRODUKTACH LECZNICZYCH

Lp.	Kod E	Nazwa substancji
1.	E 950	Acesulfam K
2.	E 951	Aspartam
3.	E 952	Cyklaminian sodu
4.		Glukoza
5.		Fruktoza
6.	E 422	Glicerol
7.	E 966	Laktitol
8.	E 967	Ksylitol
9.	E 965	Maltitol i syrop maltitolowy
10.		Maltoza
11.	E 421	Mannitol
12.		Sacharoza
13.	E 954	Sacharyna i jej sól sodowa
14.	E 420	Sorbitol i syrop sorbitolowy
15.		Syrop skrobiowy (glukozowy)

ZAŁĄCZNIK Nr 3

WYKAZ BARWNIKÓW, KTÓRE MOGĄ BYĆ STOSOWANE W PRODUKTACH  
LECNICZYCH

Lp.	Kod E	Nazwa zwyczajowa
1.	E 100	Kurkumina
2.	E 101	Ryboflawina (laktoflawina)
3.	E 102	Tartrazyna
4.	E 104	Żółcień chinolinowa
5.	E 110	Żółcień pomarańczowa
6.	E 120	Koszenila (Karmin, Kwas karminowy)
7.	E 122	Karmoizyna (Azorubina)
8.	E 123	Amarant
9.	E 124	Czerwień koszenilowa
10.	E 127	Erytrozyna
11.	E 128	Czerwień 2G (Red 2G)
12.	E 131	Błękit patentowy V
13.	E 132	Indygotyna (Indygokarmin)
14.	E 133	Błękit brylantowy FCF
15.	E 140	Chlorofil i chlorofilina
16.	E 141	Kompleks miedziowy chlorofiliny
17.	E 142	Zieleń brylantowa BS (Zieleń S)
18.	E 150(a-d)	Karmele
19.	E 151	Czerń brylantowa BN (Czerń PN)
20.	E 153	Węgiel roślinny
21.	E 160(a-f)	Karotenoidy
22.	E 161(a-g)	Ksantofile
23.	E 162	Betanina

- |     |       |                              |
|-----|-------|------------------------------|
| 24. | E 163 | Antocyjany                   |
| 25. | E 170 | Węglan wapnia                |
| 26. | E 171 | Dwutlenek tytanu             |
| 27. | E 172 | Tlenki i wodorotlenki żelaza |
| 28. | E 173 | Glin                         |
| 29. | E 174 | Srebro                       |
| 30. | E 175 | Złoto                        |

ZAŁĄCZNIK Nr 4

WYKAZ PRZECIWIUTLENIACZY, KTÓRE MOGĄ WCHODZIĆ W SKŁAD  
PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Lp.	Kod E	Nazwa substancji
1.	E 320	Butylohydroksyanizol
2.	E 321	Butylohydroksytoluen
3.		Formaldehydosulfoksylian sodowy
4.	E 312	Galusany: dodecyłu etyłu
	E 311	oktyłu
	E 310	propylu
5.	E 300	Kwas askorbowy
	E 301	i jego sole: sodowa
	E 302	wapniowa
6.	E 330	Kwas cytrynowy
	E 332	i jego sole: potasowa
	E 331	sodowa
7.		Kwas etylenodiaminoczteroocowy i jego sole
8.		Kwas nordihydroksygwajaretowy
9.	E 304	Palmitynian askorbylu
10.	E 223	Pirosiarczyn sodu
11.	E 221	Siarczyn sodu
12.	E 307	Tokoferole: á (alfa) - tokoferol
	E 308	γ (gamma) - tokoferol
	E 309	δ (delta) - tokoferol
	E 306	mieszanina tokoferoli
13.	E 222	Wodorosiarczyn sodu