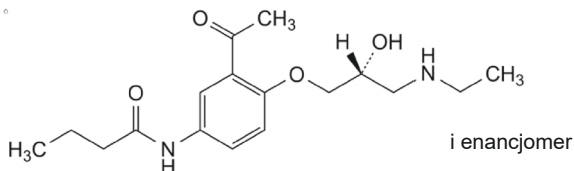
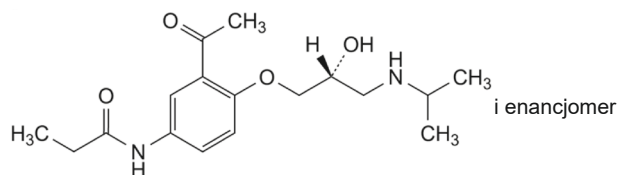


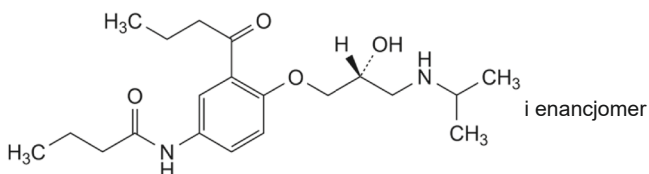
H. *N,N'*-[(2-hydroxypropano-1,3-diyl)bis[oxy(3-acetylo-1,4-fenyleno)]]dibutanamid,



I. *N*-[3-acetylo-4-[(2*RS*)-3-(etyloamino)-2-hydroksypropoksy]-fenylo]butanamid,



J. *N*-[3-acetylo-4-[(2*RS*)-2-hydroksy-3-[(1-metyloetylo)-amino]propoksy]fenylo]propanamid,



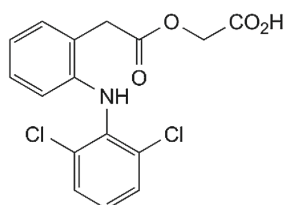
K. *N*-[3-butanoilo-4-[(2*RS*)-2-hydroksy-3-[(1-metyloetylo)-amino]propoksy]fenylo]butanamid.

01/2018:1281

ACECLOFENACUM

Aceklofenak

Aceclofenac; Acéclofénac



$C_{16}H_{13}Cl_2NO_4$
[89796-99-6]

m.cz. 354,2

DEFINICJA

Kwas [[[2-[(2,6-dichlorofenyl)amino]fenylo]acetylo]oksy]-octowy.

Zawartość: od 99,0% do 101,0% (w przeliczeniu na wysuszoną substancję).

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały, krystaliczny proszek.

Rozpuszczalność: substancja praktycznie nierozpuszczalna w wodzie, łatwo rozpuszczalna w acetonie, rozpuszczalna w etanolu (96%).

TOŻSAMOŚĆ

Tożsamość pierwsza: B.

Tożsamość druga: A, C.

A. Absorpcyjna spektrofotometria w nadfiolecie i świetle widzialnym (2.2.25).

Roztwór badany. Rozpuścić 50,0 mg substancji badanej w *metanolu OD* i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 100,0 mL. Uzupełnić 2,0 mL roztworu *metanolem OD* do 50,0 mL.

Zakres widma: 220–370 nm.

Maksimum absorpcji: przy 275 nm.

Absorbancja właściwa w maksimum absorpcji: od 320 do 350.

B. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: widmo porównawcze Ph. Eur. aceklofenaku.

C. Rozpuścić ok. 10 mg substancji badanej w 10 mL *etanolu (96%) OD*. Do 1 mL roztworu dodać 0,2 mL mieszaniny, przygotowanej bezpośrednio przed użyciem, równych objętości roztworu *heksacyjanożelazianu(III) potasu OD* (6 g/L) i *chlorku żelaza(III) OD* (9 g/L). Roztwór pozostawić 5 min chroniąc od światła. Dodać 3 mL *kwasy solnego OD* (10,0 g/L). Roztwór pozostawić 15 min chroniąc od światła. Powstaje niebieskie zabarwienie i wytrąca się osad.

BADANIA

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Przygotować roztwory bezpośrednio przed użyciem.

Mieszanina rozpuszczalników: faza ruchoma A, faza ruchoma B (30:70 V/V).

Roztwór badany. Rozpuścić 50,0 mg substancji badanej w mieszaninie rozpuszczalników i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 25,0 mL.

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 21,6 mg *diklofenaku sodu CSP* (zanieczyszczenie A) w mieszaninie rozpuszczalników i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 50,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Uzupełnić 2,0 mL roztworu badanego mieszaniną rozpuszczalników do 10,0 mL.

Roztwór porównawczy (c). Zmieszać 1,0 mL roztworu porównawczego (a) i 1,0 mL roztworu porównawczego (b) i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 100,0 mL.

Roztwór porównawczy (d). Rozpuścić 4,0 mg *aceklofenaku zanieczyszczenia F CSP* w mieszaninie rozpuszczalników i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 10,0 mL.

Roztwór porównawczy (e). Rozpuścić 2,0 mg *aceklofenaku zanieczyszczenia H CSP* w mieszaninie rozpuszczalników i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 10,0 mL.

Roztwór porównawczy (f). Zmieszać 1,0 mL roztworu porównawczego (b), 1,0 mL roztworu porównawczego (d) i 1,0 mL roztworu porównawczego (e), i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 100,0 mL.

Roztwór porównawczy (g). Rozpuścić 5,0 mg *aceklofenaku zanieczyszczenia I CSP* w mieszaninie rozpuszczalników i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 50,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL roztworu mieszaniną rozpuszczalników do 50,0 mL.

Roztwór porównawczy (h). Rozpuścić 4 mg *aceklofenaku do identyfikacji piku CSP* (zawierającego zanieczyszczenia B, C, D, E i G) w 2 mL mieszaniny rozpuszczalników.

Kolumna:

- *wymiary:* długość 0,25 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
- *faza nieruchoma:* kuliasty żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktadecylosililowymi, związany na końcu OD (5 µm), wielkość porów 10 nm oraz udział węgla 19%;
- *temperatura:* 40°C.

Faza ruchoma:

- faza ruchoma A: kwas fosforowy OD (1,12 g/L) doprowadzony roztworem wodorotlenku sodu OD (42 g/L) do pH 7,0;
- faza ruchoma B: woda OD, acetonitryl OD (10:90 V/V);

Czas (min)	Faza ruchoma A (% V/V)	Faza ruchoma B (% V/V)
0 – 25	70 → 50	30 → 50
25 – 30	50 → 20	50 → 80
30 – 50	20	80

Szybkość przepływu: 1,0 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 275 nm.

Wprowadzenie: 10 µL roztworu badanego i roztworów porównawczych (c), (d), (e), (f), (g) i (h).

Identyfikacja zanieczyszczeń: do identyfikacji pików zanieczyszczenia A użyć chromatogramu roztworu porównawczego (c); do identyfikacji pików zanieczyszczeń B, C, D, E i G użyć chromatogramu dostarczonego z aceklofenakiem do identyfikacji pików CSP i chromatogramu roztworu porównawczego (h); do identyfikacji pików zanieczyszczenia F użyć chromatogramu roztworu porównawczego (d); do identyfikacji pików zanieczyszczenia H użyć chromatogramu roztworu porównawczego (e); do identyfikacji pików zanieczyszczenia I użyć chromatogramu roztworu porównawczego (g).

Retencja względna w porównaniu z aceklofenakiem (czas retencji = ok. 11 min): zanieczyszczenie A = ok. 0,8; zanieczyszczenie G = ok. 1,3; zanieczyszczenie H = ok. 1,5; zanieczyszczenie I = ok. 2,3; zanieczyszczenie D = ok. 3,1; zanieczyszczenie B = ok. 3,2; zanieczyszczenie E = ok. 3,3; zanieczyszczenie C = ok. 3,5; zanieczyszczenie F = ok. 3,7.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (c):

- rozdzielczość: nie mniej niż 5,0 pomiędzy pikami zanieczyszczenia A i aceklofenaku.

Wartości graniczne:

- zanieczyszczenie A: nie więcej niż powierzchnia odpowiadająca pikowi na chromatogramie roztworu porównawczego (c) (0,2%);
- zanieczyszczenia B, C, D, E, G: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż powierzchnia pików aceklofenaku na chromatogramie roztworu porównawczego (f) (0,2%);
- zanieczyszczenie F: nie więcej niż powierzchnia odpowiadająca pikowi na chromatogramie roztworu porównawczego (f) (0,2%);
- zanieczyszczenie H: nie więcej niż 1,5-krotność powierzchni odpowiadającego pikowi na chromatogramie roztworu porównawczego (f) (0,15%);
- zanieczyszczenie I: nie więcej niż 1,5-krotność powierzchni odpowiadającego pikowi na chromatogramie roztworu porównawczego (g) (0,15%);
- zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślane: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,5-krotność powierzchni pików aceklofenaku na chromatogramie roztworu porównawczego (f) (0,10%);
- suma zanieczyszczeń: nie więcej niż 0,7%;
- wartość graniczna pominięcia: 0,25-krotność powierzchni pików aceklofenaku na chromatogramie roztworu porównawczego (f) (0,05%).

Strata masy po suszeniu (2.2.32): nie więcej niż 0,5%; po suszeniu 1,000 g substancji badanej w suszarce w temp. 105°C.

Popiół siarczanowy (2.4.14): nie więcej niż 0,1%; do wykonania badania użyć 1,0 g substancji badanej.

ZAWARTOŚĆ

Rozpuścić 0,300 g substancji badanej w 40 mL metanolu OD. Miareczkować roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM, wyznaczając punkt końcowy potencjometrycznie (2.2.20).

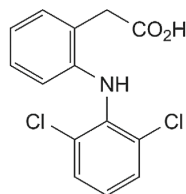
1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 35,42 mg aceklofenaku (C₁₆H₁₃Cl₂NO₄).

PRZECHOWYWANIE

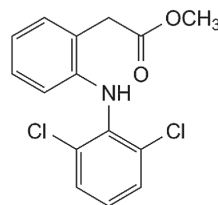
Chronić od światła.

ZANIECZYSZCZENIA

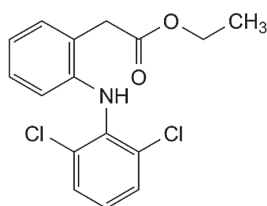
Zanieczyszczenia indywidualnie określone: A, B, C, D, E, F, G, H, I.



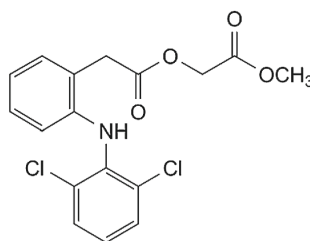
A. kwas [2-[(2,6-dichlorofenyl)amino]fenyl]octowy (diklofenak),



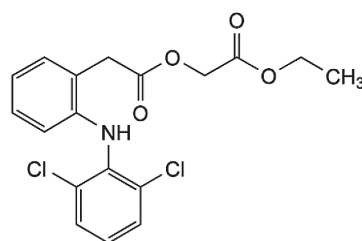
B. metylu [2-[(2,6-dichlorofenyl)amino]fenyl]octan (ester metylowy diklofenaku),



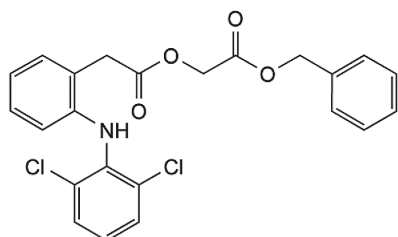
C. etylu [2-[(2,6-dichlorofenyl)amino]fenyl]octan (ester etylowy diklofenaku),



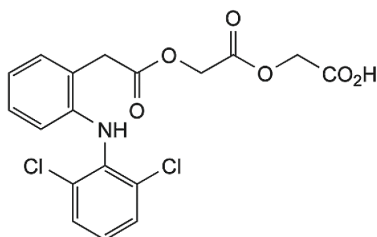
D. metylu [[[2-[(2,6-dichlorofenyl)amino]fenyl]acetylo]oksy]octan (ester metylowy aceklofenaku),



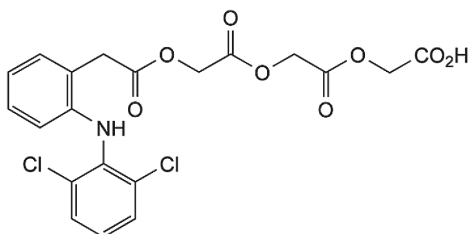
E. etylu [[[2-[(2,6-dichlorofenyl)amino]fenyl]acetylo]oksy]octan (ester etylowy aceklofenaku),



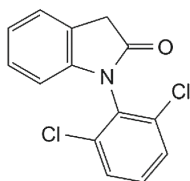
F. benzylo [[2-[(2,6-dichlorofenyl)amino]feno]acetylo]oksy]octan (ester benzyloowy aceklofenaku),



G. kwas [[[[[2-[(2,6-dichlorofenyl)amino]feno]acetylo]oksy]acetylo]oksy]octan (kwas aceklofenakooctanowy),



H. kwas [[[[[[[2-[(2,6-dichlorofenyl)amino]feno]acetylo]oksy]acetylo]oksy]acetylo]oksy]octan (kwas aceklofenakodioctanowy),



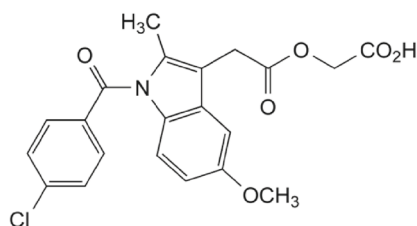
I. 1-(2,6-dichlorofenyl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-on.

01/2017:1686

ACEMETACINUM

Acemetacyna

Acemetacin; Acémétacine



$C_{21}H_{18}ClNO_6$
[53164-05-9]

m.cz. 415,8

DEFINICJA

Kwas [[[1-(4-chlorobenzoylo)-5-metoksy-2-metylo-1H-indol-3-ilo]acetylo]oksy]octanowy.

Zawartość: od 99,0% do 101,0% (w przeliczeniu na wysuszoną substancję).

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: żółty lub zielonawożółty, krystaliczny proszek.

Rozpuszczalność: substancja praktycznie nierozpuszczalna w wodzie, rozpuszczalna w acetonie, trudno rozpuszczalna w bezwodnym etanolu.

Substancja wykazuje polimorfizm (5.9).

TOŻSAMOŚĆ

Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: acemetacyna CSP.

Jeżeli widma otrzymane w stanie stałym wykazują różnice, rozpuścić oddzielnie substancję badaną i substancję porównawczą w acetonie OD, odparować do sucha i zarejestrować nowe widma używając pozostałości.

BADANIA

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Roztwór badany. Rozpuścić 0,100 g substancji badanej w acetonitrylu do chromatografii OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 20,0 mL.

Roztwór porównawczy (a). Uzupełnić 5,0 mL roztworu badanego acetonitrylem do chromatografii OD do 50,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL tego roztworu acetonitrylem do chromatografii OD do 100,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 5,0 mg acemetacyny zanieczyszczenia A CSP i 10,0 mg indometacyny CSP (zanieczyszczenie B) w acetonitrylu do chromatografii OD, i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 50,0 mL.

Roztwór porównawczy (c). Uzupełnić 1,0 mL roztworu porównawczego (b) acetonitrylem do chromatografii OD do 20,0 mL.

Roztwór porównawczy (d). Do 1 mL roztworu porównawczego (b) dodać 10 mL roztworu badanego i uzupełnić acetonitrylem do chromatografii OD do 20 mL.

Roztwór porównawczy (e). Rozpuścić zawartość fiołki z acemetacyny mieszaniną zanieczyszczeń CSP (zawierającą zanieczyszczenia C, D, E i F) w 1,0 mL roztworu badanego.

Kolumna:

- wymiary: długość 0,25 m, średnica wewnętrzna 4 mm;
- faza nieruchoma: kulisty żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktadecylosililowymi, związany na końcu OD (5 µm);
- temperatura: 40°C.

Faza ruchoma:

- faza ruchoma A: rozpuścić 1,0 g diwodorofosforanu potasu OD w 900 mL wody OD, doprowadzić roztworem wodorotlenku sodu (1 mol/L) RM do pH 6,5 i uzupełnić wodą OD do 1000 mL;
- faza ruchoma B: acetonitryl do chromatografii OD;

Czas (min)	Faza ruchoma A (% V/V)	Faza ruchoma B (% V/V)
0 - 5	95	5
5 - 9	95 → 65	5 → 35
9 - 16	65	35
16 - 28	65 → 20	35 → 80
28 - 34	20	80

Szybkość przepływu: 1,0 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 235 nm.

Wprowadzenie: 20 µL.