

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (1 mol/L) RM odpowiada 58,04 mg kwasu maleinowego (C₄H₄O₄).

PRZECHOWYWANIE

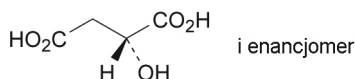
W szklanym pojemniku, chroniąc od światła.

01/2017:2080
zmieniona (11.0)

ACIDUM MALICUM

Kwas jabłkowy*

Malic acid; Malique (acide)



C₄H₆O₅
[6915-15-7]

m.cz. 134,1

DEFINICJA

Kwas (2RS)-2-hydroksybutanodiowy.

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

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały, krystaliczny proszek.

Rozpuszczalność: substancja łatwo rozpuszczalna w wodzie i w etanolu (96%), dość trudno rozpuszczalna w acetonie.

TOŻSAMOŚĆ

A. Temperatura topnienia (2.2.14): od 128°C do 132°C.

B. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: widmo porównawcze Ph. Eur. kwasu jabłkowego.

BADANIA

Roztwór S. Rozpuścić 5,00 g substancji badanej w wodzie OD i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 25 mL.

Wygląd roztworu. Roztwór S jest przezroczysty (2.2.1) i bezbarwny (2.2.2, metoda II).

Skłacalność optyczna (2.2.7): od -0,10° do +0,10°; do wykonania badania użyć roztworu S.

Substancje nierozpuszczalne w wodzie: nie więcej niż 0,1%.

Rozpuścić 25,0 g substancji badanej w 100 mL wody OD, roztwór przesączyć przez uprzednio wytarowany filtr ze szkła spiekane (16) (2.1.2), przemyć filtr gorącą wodą OD i wysuszyć w temp. 100–105°C do stałej masy. Masa pozostałości nie jest większa niż 25 mg.

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Roztwór badany. Rozpuścić 100,0 mg substancji badanej w fazie ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 100,0 mL.

Roztwór porównawczy (a). Rozpuścić 10,0 mg kwasu fumarowego OD i 4,0 mg kwasu maleinowego OD w 25 mL fazy ruchomej, i uzupełnić fazą ruchomą do 50,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Uzupełnić 2,5 mL roztworu porównawczego (a) fazą ruchomą do 100,0 mL.

Roztwór porównawczy (c). Rozpuścić 20,0 mg substancji badanej w fazie ruchomej, dodać 1,0 mL roztworu porównawczego (a) i uzupełnić fazą ruchomą do 20,0 mL.

Kolumna:

- wymiary: długość 0,30 m, średnica wewnętrzna 7,8 mm;
- faza nieruchoma: jonowykluczająca żywica do chromatografii OD (9 μm);
- temperatura: 37°C.

Faza ruchoma: kwas siarkowy (0,005 mol/L) RM.

Szybkość przepływu: 0,6 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 210 nm.

Wprowadzenie: 20 μL.

Czas analizy: 2-krotność czasu retencji pików głównego na chromatogramie roztworu badanego.

Retencja względna w porównaniu z kwasem jabłkowym (czas retencji = ok. 10 min): zanieczyszczenie B = ok. 0,8; zanieczyszczenie A = ok. 1,5.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (c):

- **rozdzielczość:** nie mniej niż 2,5 pomiędzy pikami zanieczyszczenia B i kwasu jabłkowego.

Wartości graniczne:

- **zanieczyszczenie A:** nie więcej niż 2-krotność powierzchni odpowiadającego pików na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (1,0%);

- **zanieczyszczenie B:** nie więcej niż 0,25-krotność powierzchni odpowiadającego pików na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,05%);

- **każde inne zanieczyszczenie:** dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,5-krotność powierzchni pików zanieczyszczenia B na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,1%);

- **suma innych zanieczyszczeń:** nie więcej niż 2,5-krotność powierzchni pików zanieczyszczenia B na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,5%);

- **wartość graniczna pominięcia:** 0,1-krotność powierzchni pików zanieczyszczenia B na chromatogramie roztworu porównawczego (b) (0,02%).

Woda (2.5.12): nie więcej niż 2,0%; do wykonania badania użyć 1,00 g substancji badanej.

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

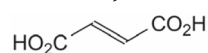
ZAWARTOŚĆ

Rozpuścić 0,500 g substancji badanej w 50 mL wody pozbawionej dwutlenku węgla OD. Miareczkować roztworem wodorotlenku sodu (1 mol/L) RM, wyznaczając punkt końcowy potencjometrycznie (2.2.20).

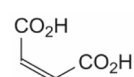
1 mL roztworu wodorotlenku sodu (1 mol/L) RM odpowiada 67,05 mg kwasu jabłkowego (C₄H₆O₅).

ZANIECZYSZCZENIA

Zanieczyszczenia indywidualnie określone: A, B.



A. kwas (E)-butenodiowy (kwas fumarowy),



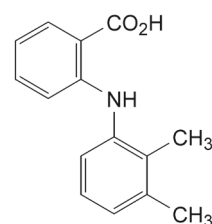
B. kwas (Z)-butenodiowy (kwas maleinowy).

07/2019:1240

ACIDUM MEFENAMICUM

Kwas mefenamowy

Mefenamic acid; Méfénamique (acide)



C₁₅H₁₅NO₂
[61-68-7]

m.cz. 241,3

DEFINICJA

Kwas 2-(2,3-dimetyloanilino)benzoesowy.

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

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały, mikrokrystaliczny proszek.

Rozpuszczalność: substancja praktycznie nierozpuszczalna w wodzie, trudno rozpuszczalna w etanolu (96%) i w chlorku metylenu. Substancja rozpuszcza się w rozcieńczonych roztworach wodorotlenków litowców.

Substancja wykazuje polimorfizm (5.9).

TOŻSAMOŚĆ

Absorbpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: kwas mefenamowy CSP.

Jeżeli widma otrzymane w stanie stałym wykazują różnice, rozpuścić oddzielnie substancję badaną i substancję porównawczą w etanolu (96%) OD, odparować do sucha i zarejestrować nowe widma używając pozostałości.

BADANIA

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Roztwór badany. Rozpuścić 25,0 mg substancji badanej w fazie ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 25,0 mL.

Roztwór porównawczy (a). Uzupełnić 1,0 mL roztworu badanego fazą ruchomą do 100,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL tego roztworu fazą ruchomą do 10,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić 50 mg kwasu 2-chlorobenzoowego OD (zanieczyszczenie C) i 50 mg kwasu benzoowego OD (zanieczyszczenie D) w fazie ruchomej, i uzupełnić fazą ruchomą do 100 mL. Uzupełnić 1 mL tego roztworu fazą ruchomą do 100 mL.

Roztwór porównawczy (c). Rozpuścić 10,0 mg kwasu mefenamowego zanieczyszczenia A CSP w fazie ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 10,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL roztworu badanego do 100,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL tego roztworu fazą ruchomą do 100,0 mL.

Roztwór porównawczy (d). Rozpuścić 20,0 mg kwasu benzoowego OD w fazie ruchomej i uzupełnić fazą ruchomą do 1000,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL tego roztworu fazą ruchomą do 100,0 mL.

Kolumna:

- wymiary: długość 0,25 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
- faza nieruchoma: kulisty żel krzemionkowy do chromatografii z grupami oktadecylosililowymi OD (5 µm).

Faza ruchoma: zmieszać 14 objętości tetrahydrofuranu OD, 40 objętości roztworu diwodorofosforanu amonowego OD (5,75 g/L) doprowadzonego rozcieńczonym wodorotlenkiem amonowym OD2 do pH 5,0 i 46 objętości acetonitrylu OD.

Szybkość przepływu: 1,0 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 254 nm.

Wprowadzenie: 10 µL.

Czas analizy: 4-krotność czasu retencji kwasu mefenamowego.

Identyfikacja zanieczyszczeń: do identyfikacji pików zanieczyszczeń C i D użyć chromatogramu roztworu porównawczego (b).

Retencja względna w porównaniu z kwasem mefenamowym (czas retencji = ok. 8 min): zanieczyszczenie C = ok. 0,3; zanieczyszczenie D = ok. 0,35; zanieczyszczenie A = ok. 0,5.

Przydatność układu:

- rozdzielczość: nie mniej niż 3,0 pomiędzy pikami zanieczyszczeń C i D na chromatogramie roztworu porównawczego (b);
- stosunek sygnału do szumu: nie mniej niż 10 dla pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (d).

Wartości graniczne:

- współczynniki korekcyjne: dla obliczenia zawartości, powierzchnie pików następujących zanieczyszczeń pomnożyć

przez odpowiedni współczynnik korekcyjny: zanieczyszczenie C = 5,9; zanieczyszczenie D = 4,0;

- zanieczyszczenia C, D: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,1%);
- zanieczyszczenie A: nie więcej niż powierzchnia odpowiadającego pików na chromatogramie roztworu porównawczego (c) (100 µg/g);
- zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślone: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż powierzchnia pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,10%);
- suma zanieczyszczeń: nie więcej niż 2-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,2%);
- wartość graniczna pominięcia: 0,5-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,05%); pominać pik zanieczyszczenia A.

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

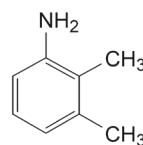
Rozpuścić, używając ultradźwięków, 0,200 g substancji badanej w 100 mL ciepłego bezwodnego etanolu OD, uprzednio zobojętnionego wobec roztworu czerwieni fenolowej OD. Dodać 0,1 mL roztworu czerwieni fenolowej OD i miareczkować roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 24,13 mg kwasu mefenamowego (C₁₅H₁₅NO₂).

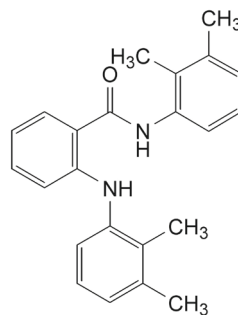
ZANIECZYSZCZENIA

Zanieczyszczenia indywidualnie określone: A, C, D.

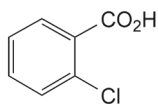
Inne wykrywalne zanieczyszczenia (następujące substancje, jeżeli są obecne w wystarczającej ilości mogą być wykryte w jednym z badań podanych w monografii. Są ograniczone przez ogólne kryterium akceptacji dla innych lub nieokreślanych indywidualnie zanieczyszczeń i/lub przez monografię ogólną *Corpora ad usum pharmaceuticum* (2034). Nie jest więc konieczne identyfikowanie tych zanieczyszczeń w celu wykazania zgodności substancji. Patrz także 5.10. Kontrola zanieczyszczeń w substancjach do celów farmaceutycznych): B, E.



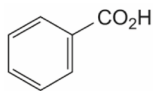
A. 2,3-dimetyloanilina,



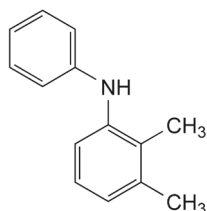
B. 2-(2,3-dimetyloanilino)-N-(2,3-dimetylofenylo)benzamid,



C. kwas 2-chlorobenzoesowy,



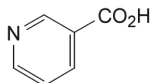
D. kwas benzoesowy,

E. 2,3-dimetylo-*N*-fenyloanilina.01/2017:0459
zmieniona (9.3)

ACIDUM NICOTINICUM

Kwas nikotynowy

Nicotinic acid; Nicotinique (acide)

C₆H₅NO₂
[59-67-6]

m.c.z. 123,1

DEFINICJA

Kwas pirydyno-3-karboksylowy.

Zawartość: od 99,5% do 100,5% (w przeliczeniu na wysuszoną substancję).

WŁAŚCIWOŚCI

Wygląd: biały lub prawie biały, krystaliczny proszek.

Rozpuszczalność: substancja dość trudno rozpuszczalna w wodzie, rozpuszczalna we wrzącej wodzie i we wrzącym etanolu (96%). Substancja rozpuszcza się w rozcieńczonych roztworach wodorotlenków i węglanów litowców.

TOŻSAMOŚĆ

Tożsamość pierwsza: A, B.

Tożsamość druga: A, C.

A. Temperatura topnienia (2.2.14): od 234°C do 240°C.

B. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (2.2.24).

Porównanie: kwas nikotynowy CSP.

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

Mieszanina rozpuszczalników. Rozpuścić 6,8 g diwodorofosforanu potasu OD w 900 mL wody OD, doprowadzić rozcieńczonym roztworem wodorotlenku sodu OD do pH 7,0 i uzupełnić wodą OD do 1000 mL.

Roztwór badany. Rozpuścić 50 mg substancji badanej w mieszaninie rozpuszczalników i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 100,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL roztworu mieszaniną rozpuszczalników do 25,0 mL.

Zakres widma: 237–262 nm.

Maksimum absorpcji: przy 262 nm.

Minimum absorpcji: przy 237 nm.

Stosunek absorbancji: A₂₃₇/A₂₆₂ = od 0,46 do 0,50.

BADANIA

Substancje pokrewne. Chromatografia cieczowa (2.2.29).

Roztwór badany. Rozpuścić 0,120 g substancji badanej w 200 µL rozcieńczonego wodorotlenku amonowego OD1 i uzupełnić fazą ruchomą A do 10,0 mL.

Roztwór porównawczy (a). Uzupełnić 1,0 mL roztworu badanego fazą ruchomą A do 100,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL tego roztworu fazą ruchomą A do 10,0 mL.

Roztwór porównawczy (b). Rozpuścić zawartość fiołki z kwasu nikotynowego mieszaniną zanieczyszczeń CSP (zanieczyszczenia A i B) w 1,0 mL fazy ruchomej A.

Kolumna:

- wymiary: długość 0,25 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
- faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii odpowiadni dla 100% wodnych faz ruchomych, z grupami oktadecylosililowymi, związany na końcu OD (4 µm);
- temperatura: 15°C.

Faza ruchoma:

- faza ruchoma A: uzupełnić 2 mL kwasu octowego OD wodą do chromatografii OD do 950 mL, doprowadzić rozcieńczonym wodorotlenkiem amonowym OD1 do pH 5,6 i uzupełnić wodą do chromatografii OD do 1000 mL;
- faza ruchoma B: acetonitryl OD, metanol OD (50:50 V/V);

Czas (min)	Faza ruchoma A (% V/V)	Faza ruchoma B (% V/V)
0 – 10	100	0
10 – 30	100 → 20	0 → 80
30 – 35	20	80

Szybkość przepływu: 1,0 mL/min.

Detekcja: spektrofotometr przy 250 nm.

Wprowadzenie: 10 µL.

Identyfikacja zanieczyszczeń: do identyfikacji pików zanieczyszczeń A i B użyć chromatogramu dostarczonego z kwasu nikotynowego mieszaniną zanieczyszczeń CSP i chromatogramu roztworu porównawczego (b).

Retencja względna w porównaniu z kwasem nikotynowym (czas retencji = ok. 6 min): zanieczyszczenie A = ok. 2,7; zanieczyszczenie B = ok. 2,8.

Przydatność układu: roztwór porównawczy (b):

- rozdzielczość: nie mniej niż 1,5 pomiędzy pikami zanieczyszczeń A i B.

Wartości graniczne:

- zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślone: dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,5-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,05%);
- suma zanieczyszczeń: nie więcej niż 0,5-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,05%);
- wartość graniczna pominięcia: 0,3-krotność powierzchni pików głównego na chromatogramie roztworu porównawczego (a) (0,03%).

Chlorki (2.4.4): nie więcej niż 200 µg/g.

Rozpuścić 0,25 g substancji badanej w wodzie OD, ogrzewając na łaźni wodnej i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 15 mL.

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

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