

Định lượng

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Lưu ý: Acid hydriodic và các sản phẩm tạo thành do phản ứng của nó với chế phẩm rất độc hại. Thực hiện tất cả các bước chuẩn bị dung dịch thử và chuẩn trong tủ hút.

Dung dịch chuẩn nội: Lấy 10 ml *o*-xylene (TT), thêm 0,5 ml octan (TT) và pha loãng thành 100,0 ml bằng *o*-xylene (TT).
Dung dịch thử: Lấy 30,0 mg chế phẩm (đã làm khô), thêm 60 mg acid adipic (TT) vào lọ phản ứng thành dày, dung tích 5 ml có nắp đậy kiểu septum chịu áp suất. Thêm cẩn thận 2,0 ml dung dịch chuẩn nội và 1,0 ml acid hydriodic (TT), ngay lập tức đậy chặt lọ và cân chính xác khối lượng (khối lượng trước khi đun). Không lắc lọ phản ứng bằng tay trước khi đun, đặt lọ vào một tủ sấy hoặc lò đun thích hợp có bộ phận điều chỉnh nhiệt độ sao cho duy trì nhiệt độ trong lọ ở $(115 \pm 2)^\circ\text{C}$ trong 70 min. Để nguội và cân lại (khối lượng sau khi đun). Nếu khối lượng hai lần cân (trước khi đun và sau khi đun) khác nhau quá 10 mg thì bỏ hỗn hợp và làm lại. Sau khi tách lớp, dùng bơm kim tiêm đã được làm lạnh xuyên qua nắp lọ phản ứng để lấy một thể tích vừa đủ của lớp trên làm dung dịch thử.

Dung dịch chuẩn: Lấy 60 mg acid adipic (TT) và 2,00 ml dung dịch chuẩn nội vào lọ phản ứng dung tích 5 ml khác, thêm 1,0 ml acid hydriodic (TT). Đậy chặt lọ ngay và cân chính xác khối lượng. Sau đó tiêm 25 μl iodoethan (TT) vào lọ, cân lại lọ và lắc đều. Để cho tách lớp, dùng bơm kim tiêm đã được làm lạnh xuyên qua nắp lọ phản ứng để lấy một thể tích vừa đủ của lớp trên làm dung dịch chuẩn.

Điều kiện sắc ký:

Cột silica nung chảy (30 m $\times$ 0,53 mm) được phủ pha tĩnh poly(dimethyl) siloxan (TT), lớp phim dày 3 μm .

Khí mang: Heli dùng cho sắc ký (TT).

Tốc độ dòng: 4,2 ml/min.

Tỷ lệ chia dòng là 1 : 40.

Detector: Ion hóa ngọn lửa.

Nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ ($^\circ\text{C}$)
Cột	0 - 3	50
	3 - 8	50 $\rightarrow$ 100
	8 - 12	100 $\rightarrow$ 250
	12 - 20	250
Buồng tiêm		250
Detector		280

Thể tích tiêm: 1 μl .

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch chuẩn. Thời gian lưu tương đối so với octan (thời gian lưu khoảng 10 min) của iodoethan khoảng 0,6.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, độ phân giải giữa pic iodoethan và pic octan ít nhất là 5,0; độ lệch chuẩn tương đối của hệ số đáp ứng (R) của iodoethan thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tính hệ số đáp ứng (R) của iodoethan theo công thức sau:

$$(A_1 \times W_1 \times C)/(A_2 \times 100)$$

Trong đó:

A_1 là diện tích pic chuẩn nội trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn;

A_2 là diện tích pic của iodoethan trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn;

W_1 là khối lượng của iodoethan (TT) trong dung dịch chuẩn (mg);

C là hàm lượng phần trăm của iodoethan (TT).

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử.

Hàm lượng phần trăm (kl/kl) của nhóm ethoxy được tính bằng công thức sau:

$$(A_3 \times R \times M_1 \times 100)/(A_4 \times W_2 \times M_2)$$

Trong đó:

A_3 là diện tích pic chuẩn nội trên sắc ký đồ của dung dịch thử;

A_4 là diện tích pic iodoethan trên sắc ký đồ của dung dịch thử;

R là hệ số đáp ứng của iodoethan tính được ở trên;

M_1 là khối lượng phân tử của nhóm ethoxy (45,1);

M_2 là khối lượng phân tử của iodoethan (156,0);

W_2 là lượng mẫu thử (đã làm khô) trong dung dịch thử (mg).

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Nhãn

Trên nhãn quy định độ nhớt tính theo milipascal.giây cho dung dịch 5 % (kl/kl). Tên và hàm lượng chất chống oxy hóa đã thêm vào chế phẩm (nếu có).

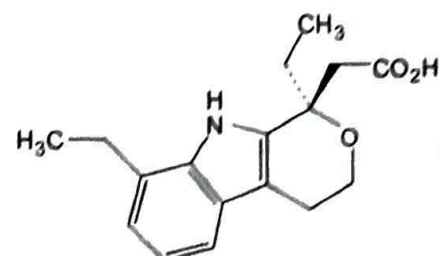
Loại thuốc

Tá dược.

CÁC ĐẶC TÍNH LIÊN QUAN ĐẾN CÔNG DỤNG CỦA NGUYÊN LIỆU

Các đặc tính về độ nhớt, mức độ thể nhóm ethoxy có thể liên quan đến việc sử dụng ethylcellulose làm tá dược kết dính và tạo phim và có thể được đưa vào tiêu chuẩn chất lượng.

ETODOLAC



và đồng phân đối quang

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3$

P.L.I: 287,4

Etodolac là acid [(1*RS*)-1,8-diethyl-1,3,4,9-tetrahydropyran[3,4-*b*]indol-1-yl]acetic, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, dễ tan trong acetone và ethanol 96%.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

Nhóm II: B, C.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của etodolac chuẩn.

B. Nhiệt độ nóng chảy: Từ 144 °C đến 150 °C (Phụ lục 6.7).

C. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

Bản mỏng: *Silica gel GF₂₅₄* đã được hoạt hóa ở 105 °C trong 1 h trước khi sử dụng.

Đặt bản mỏng trong bình sắc ký (không bão hòa dung môi) có chứa hỗn hợp *dung dịch acid ascorbic* 25 g/L - *methanol* (20 : 80). Để dung môi di chuyển được 1 cm tính từ đường chấm mẫu thì lấy bản mỏng ra và để khô bản mỏng trong ít nhất 30 min.

Dung môi khai triển: *Acid acetic băng - ethanol - toluen* (0,5 : 30 : 70).

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong *acetone* (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg etodolac chuẩn trong *acetone* (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 2/3 bản mỏng. Để khô bản mỏng ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí và kích thước.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: *Dung dịch amoni acetat* (TT) 0,77 g/L.

Pha động B: *Pha động A - acetonitril* (TT₁) (10 : 90).

Dung dịch thử: Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong *acetonitril* (TT₁) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 50,0 ml bằng *acetonitril* (TT₁). Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng *acetonitril* (TT₁).

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 4 mg tạp chất H chuẩn của etodolac trong dung dịch thử và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Pha loãng 0,5 ml dung dịch thu được thành 50 ml bằng *acetonitril* (TT₁).

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan hỗn hợp tạp chất chuẩn của etodolac (chứa các tạp chất A, B, C, D, E, F, G, H, I và K) có trong một lọ chuẩn (khoảng 0,009 mg) trong 1,0 ml *acetonitril* (TT₁).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped butylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (3,5 µm).

Nhiệt độ cột: 35 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 225 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 5 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 25	80 → 50	20 → 50
25 - 42	50	50
42 - 48	50 → 80	50 → 20

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo hỗn hợp tạp chất chuẩn của etodolac và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của các tạp chất A, B, C, D, E, F, G, H, I và K.

Thời gian lưu tương đối so với etodolac (thời gian lưu khoảng 16,7 min): Tạp chất A khoảng 0,68; tạp chất B khoảng 0,83; tạp chất C khoảng 0,85; tạp chất H khoảng 1,09; tạp chất D khoảng 1,17; tạp chất G khoảng 1,19; tạp chất E khoảng 1,20; tạp chất F khoảng 1,22; tạp chất I khoảng 1,50; tạp chất K khoảng 2,37.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic etodolac và pic tạp chất H ít nhất là 5,0.

Giới hạn:

Tạp chất C: Diện tích pic tạp chất C không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Tạp chất A, B, D, E, F, G, H, I, K: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 10 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid [(1*RS*)-1-ethyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-*b*]indol-1-yl]acetic (8-desethyl etodolac).

Tạp chất B: Acid [(1*RS*)-1-ethyl-8-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-*b*]indol-1-yl]acetic (8-methyl etodolac).

Tạp chất C: Acid [(1*RS*)-8-ethyl-1-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-*b*]indol-1-yl]acetic (1-methyl etodolac).

Tạp chất D: Acid [(1*RS*)-1-ethyl-8-(1-methylethyl)-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-*b*]indol-1-yl]acetic (8-isopropyl etodolac).

Tạp chất E: Acid [(1*RS*)-1-ethyl-8-propyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-*b*]indol-1-yl]acetic (8-propyl etodolac).

Tạp chất F: Acid [(1*RS*)-8-ethyl-1-(1-methylethyl)-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-*b*]indol-1-yl]acetic (1-isopropyl etodolac).

Tạp chất G: Acid [(1*RS*)-8-ethyl-1-propyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-*b*]indol-1-yl]acetic (1-propyl etodolac).

Tạp chất H: 2-(7-ethyl-1*H*-indol-3-yl)ethanol.

Tạp chất I: Acid (3*RS*)-3-[7-ethyl-3-(2-hydroxyethyl)-1*H*-indol-2-yl]-3-(7-ethyl-1*H*-indol-3-yl)pentanoic (etodolac dimer).

Tạp chất J: (1*RS*)-1,8-diethyl-1-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-*b*]indol (decarboxy etodolac).

Tạp chất K: Methyl [(1*RS*)-1,8-diethyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-*b*]indol-1-yl]acetat (etodolac methyl ester).

Tạp chất L: Acid (*EZ*)-3-[7-ethyl-3-(2-hydroxyethyl)-1*H*-indol-2-yl]pent-3-enoic.

Clorid

Không được quá 300 ppm.

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 60 ml *methanol* (TT), thêm 10 ml *nước* và 20 ml *dung dịch acid nitric loãng* (TT). Chuẩn độ bằng *dung dịch bạc nitrat 0,01 M* (CĐ). Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml *dung dịch bạc nitrat 0,01 M* (CĐ) tương đương với 0,3545 mg Cl.

Nước

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 1,00 g chế phẩm.

Tro sulfat

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan khoảng 0,250 g chế phẩm trong 60 ml *methanol* (TT). Chuẩn độ bằng *dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd 0,1 M* (CĐ). Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Song song tiến hành mẫu trắng.

1 ml *dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd 0,1 M* (CĐ) tương đương với 28,74 mg $C_{17}H_{21}NO_3$.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc

Thuốc ức chế cyclo-oxygenase, giảm đau, chống viêm.

Chế phẩm

Nang, viên nén.

VIÊN NÉN ETODOLAC

Là viên nén chứa etodolac. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng etodolac, $C_{17}H_{21}NO_3$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

B. Trong phần Định lượng, phổ hấp thụ từ ngoại xác định trên pic chính của dung dịch thử phải tương ứng với phổ từ ngoại thu được từ pic chính của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giò quay.

Môi trường hòa tan: 1000 ml *dung dịch đệm phosphat pH 6,8*.

Dung dịch đệm phosphat pH 6,8: Trộn 250,0 ml *dung dịch kali dihydrophosphat* (TT) 0,2 M với 112,0 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,2 M* (TT) và thêm *nước* vừa đủ 1000 ml.

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 30 min.

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, hút dịch hòa tan, lọc, bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng, nếu cần, bằng môi trường hòa tan để được dung dịch có nồng độ etodolac khoảng 0,02 mg/ml.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 274 nm, cốc đo dày 1 cm, dùng môi trường hòa tan làm mẫu trắng. So sánh với dung dịch etodolac chuẩn được pha trong môi trường hòa tan có nồng độ etodolac tương đương với dung dịch thử.

Tính lượng etodolac, $C_{17}H_{21}NO_3$, hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng của $C_{17}H_{21}NO_3$ trong etodolac chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng etodolac, $C_{17}H_{21}NO_3$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch chứa 0,77 g/L *amoni acetat* (TT) trong *nước*.

Pha động B: *Acetonitril* - pha động A (90 : 10).

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên (của ít nhất 20 viên) tương ứng với khoảng 50 mg etodolac vào bình định mức 50 ml, thêm 30 ml *acetonitril* (TT) siêu âm (khoảng 15 min) để hòa tan, và thêm *acetonitril* (TT) đến vạch.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch chứa 1,0 mg/ml etodolac chuẩn và 0,002 mg/ml tạp chất H chuẩn của etodolac trong *acetonitril* (TT), siêu âm để hòa tan nếu cần.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa 0,002 mg/ml etodolac chuẩn và 0,002 mg/ml tạp chất H chuẩn của etodolac trong *acetonitril* (TT), siêu âm để hòa tan nếu cần.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng dung dịch đối chiếu (2) bằng *acetonitril* (TT) để thu được dung dịch chứa 1,0 µg/ml etodolac chuẩn và 1,0 µg/ml tạp chất H chuẩn của etodolac.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *endcapped butylsilyl silica gel* dùng cho sắc ký (3,5 µm).

Nhiệt độ cột: 35 °C.

Detector quang phổ từ ngoại đặt ở bước sóng 225 nm.

Nhiệt độ buồng tiêm mẫu: 5 °C.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 5 µl.