

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 - 50	50	50

Chú ý: Sau mỗi lần tiêm, cân bằng cột bằng pha động A - pha động B (80 : 20), thời gian cân bằng có thể là 15 min. Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic etodolac và pic tạp chất H không nhỏ hơn 3,0. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic etodolac và diện tích pic tạp chất H thu được từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch đối chiếu (2) không lớn hơn 5,0 %. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), tỷ số tín hiệu trên nhiễu của pic etodolac và pic tạp chất H không nhỏ hơn 10.

Tính hàm lượng phần trăm tạp chất H trong chế phẩm dựa vào diện tích pic tạp chất H trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2) và nồng độ của tạp chất H chuẩn trong dung dịch đối chiếu (2).

Tính hàm lượng phần trăm tạp chất C (thời gian lưu tương đối so với etodolac khoảng 0,85) và các tạp đơn khác trong chế phẩm, nếu có, dựa vào diện tích pic tạp trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích pic etodolac trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) và nồng độ của etodolac chuẩn trong dung dịch đối chiếu (2).

Giới hạn:

Tạp chất C: Không được quá 0,5 %.

Tạp chất H: Không được quá 0,3 %.

Tạp đơn khác: Không được quá 0,2 %.

Tổng các tạp chất (trừ tạp chất C): Không được quá 1,0 %.

Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng nhỏ hơn hoặc bằng 0,1 %.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - nước - acid phosphoric (500 : 500 : 0,25).

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 1000 mg etodolac vào bình định mức 500 ml. Thêm 300 ml pha động, lắc 15 min, siêu âm 5 min, để nguội và thêm pha động đến vạch, trộn đều. Lọc, bỏ vài mililit dịch lọc đầu. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml bằng pha động, trộn đều và lọc qua màng lọc 0,45 µm ngay trước khi sử dụng.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,2 mg/ml etodolac chuẩn trong pha động. Dung dịch pha dùng trong ngày.

Dung dịch phù hợp hệ thống: Dung dịch chứa 0,01 mg/ml tạp chất C chuẩn của etodolac và 0,2 mg/ml etodolac chuẩn trong pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 274 nm.

Dùng detector dây diod cho Định tính B.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phù hợp hệ thống, thời gian lưu tương đối so với etodolac của tạp chất C là 0,8; độ phân giải giữa pic tạp chất C và pic etodolac ít nhất là 2. Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic etodolac không lớn hơn 2; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic etodolac thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2 %.

Tính hàm lượng etodolac, $C_{17}H_{21}NO_3$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic etodolac thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{17}H_{21}NO_3$ trong etodolac chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ phòng.

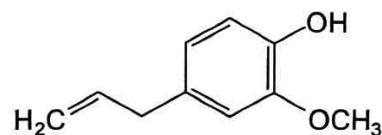
Loại thuốc

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

Hàm lượng thường dùng

200 mg, 300 mg, 400 mg.

EUGENOL



$C_{10}H_{12}O_2$

P.t.l: 164,2

Eugenol là 2-methoxy-4-(prop-2-enyl)phenol.

Tính chất

Chất lỏng trong, không màu hay vàng nhạt, sẫm màu lại khi tiếp xúc với không khí, có mùi thơm của đinh hương. Thực tế không tan trong nước và trong glycerin, dễ tan trong ethanol 70 % (tt/tt), trộn lẫn được với ethanol 96 %, acid acetic băng, ether, methylen clorid và dầu béo.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

Nhóm II: B, C, D.

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

B. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Chi số khúc xạ.

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Ethyl acetat - toluen (1 : 9).

Dung dịch thử: Hòa tan 50 µl chế phẩm trong ethanol 96 % (TT) và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 50 µl eugenol chuẩn trong ethanol 96 % (TT) và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Làm khô bản mỏng bằng luồng khí lạnh và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Dung dịch thử phải cho vết chính có vị trí và kích thước giống với vết chính của dung dịch đối chiếu.

Phun bản mỏng bằng dung dịch anisaldehyd (TT), sấy bản mỏng ở 100 °C đến 105 °C trong 10 min. Dung dịch thử phải cho vết chính có vị trí, màu sắc và kích thước giống với vết chính của dung dịch đối chiếu.

D. Hòa tan 0,05 ml chế phẩm trong 2 ml ethanol 96 % (TT) và thêm 0,1 ml dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT), màu xanh lục đậm xuất hiện và chuyển sang xanh vàng trong vòng 10 min.

Tỷ trọng tương đối

1,066 đến 1,070 (Phụ lục 6.5).

Chỉ số khúc xạ

1,540 đến 1,542 (Phụ lục 6.1).

Hợp chất dimeric và oligomeric

Hòa tan 0,150 g chế phẩm trong ethanol (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Độ hấp thụ của dung dịch thu được ở bước sóng 330 nm không được lớn hơn 0,25.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch thử: Hòa tan 1,00 g chế phẩm trong ethanol (TT) và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng ethanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 50 mg vanilin (TT) (tạp chất H) trong 1 ml dung dịch thử và pha loãng thành 5 ml bằng ethanol (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột mao quản bằng silica nung chảy (chiều dài 30 m, đường kính trong 0,25 mm) được tráng một lớp phim polymethylphenylsiloxan (TT) dày 0,25 µm.

Khí mang: heli dùng cho sắc ký khí, lưu lượng 1 ml/min.

Detector ion hóa ngọn lửa.

Tỷ lệ chia dòng: 1 : 40.

Thể tích tiêm: 1 µl.

Chương trình nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
	0 - 2	80
Cột	2 - 27	80 → 280
	27 - 47	280
Buồng tiêm		250
Detector		280

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), thời gian lưu tương đối so với eugenol của tạp chất H ít nhất là 1,1.

Giới hạn:

Tạp đơn bất kỳ: Với mỗi tạp chất không được quá 0,5 %.

Tổng tất cả các tạp chất có thời gian lưu tương đối so với eugenol lớn hơn 2,0: Không được quá 1,0 %.

Tổng tất cả các tạp chất không quá 3,0 %.

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

Ghi chú:

Tạp chất A: (1R,4E,9S)-4,11,11-trimethyl-8-methylenbicyclo[7.2.0]undec-4-en (β-caryophylen).

Tạp chất B: (1E,4E,8E)-2,6,6,9-tetramethylcycloundeca-1,4,8-trien (α-humulen, α-caryophylen).

Tạp chất C: (1R,4R,6R,10S)-4,12,12-trimethyl-9-methylen-5-oxatricyclo[8.2.0.0.4,6]dodecan (β-caryophylen oxyd).

Tạp chất D: 4-(Prop-2-enyl)phenol.

Tạp chất E: 1,2-Dimethoxy-4-(prop-2-enyl)benzen (eugenol methyl ether).

Tạp chất F: (cis) 2-Methoxy-4-[(Z)-prop-1-enyl]phenol (cis-isoeugenol).

Tạp chất G: (trans) 2-Methoxy-4-[(E)-prop-1-enyl]phenol (trans-isoeugenol).

Tạp chất H: 4-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyd (vanilin).

Tạp chất I: 2-Methoxy-4-(prop-2-enyl)phenyl acetat (acetyleneugenol).

Tạp chất J: 1-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)prop-2-enon.

Tạp chất K: (E)-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)prop-2-enal (trans-coniferyl aldehyd).

Tạp chất L: 2-Methoxy-4-[3-methyl-5-(prop-2-enyl)-2,3-dihydro benzofuran-2-yl]phenol (dehydri-di-isoeugenol).

Tạp chất M: 3,3'-Dimethoxy-5,5'-bis(prop-2-enyl)biphenyl-2,2'-diol (dehydriodieugenol).

Tạp chất N, O: 2 hợp chất dimer chưa xác định.

Tạp chất P: Toluene.

Hydrocarbon

Hòa tan 1 ml chế phẩm trong 5 ml dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT) và thêm 30 ml nước trong một ống nghiệm có nút.

Quan sát ngay, dung dịch phải có màu vàng (Phụ lục 9.3) và trong (Phụ lục 9.2).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Bảo quản

Trong bao bì kín và đóng đầy, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Dùng làm chất gây tê tại chỗ trong nha khoa.