

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.

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.

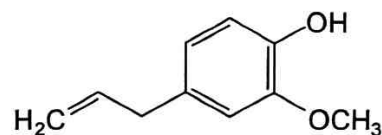
Loại thuốc

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.