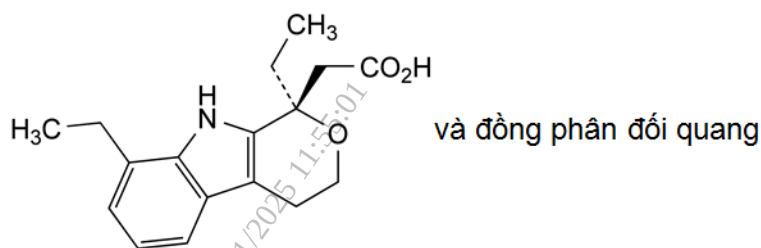


ETODOLAC



$C_{17}H_{21}NO_3$

P.t.l: 287,4

Etodolac là acid [(1R)-1,8-diethyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol-1-yl]acetic, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{17}H_{21}NO_3$, 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 aceton 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 *aceton* (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

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

Cách tiến hành: Chấm 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 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 đơn 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 C₁₇H₂₁NO₃.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc

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

Chế phẩm

Nang.

anhpt.qld_Pham Tuan Anh_22/01/2025 11:55:01