**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Этодолак** |  | **ФС** |
| **Этодолак** |  |  |
| **Etodolacum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

2-((1*RS*)-1,8-Диэтил-4,9-дигидро-3*Н*-пирано[3,4-*b*]индол-1-ил)уксусная кислота



|  |  |
| --- | --- |
| C17H21NO3 | М.м. 287,35 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % этодолака C17H21NO3 в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание.** Белый или почти белый кристаллический порошок.

**Растворимость.** Легко растворим в ацетоне и спирте 96 %, практически нерастворим в воде.

**Подлинность**

*1.**ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца этодолака.

*2.* *Тонкослойная хроматография* (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF254. Пластинку предварительно нагревают при 105 °С в течение 1 ч.

*Раствор аскорбиновой кислоты.* В мерную колбу вместимостью 100 млпомещают 2,5 г аскорбиновой кислоты, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ*). Уксусная кислота ледяная—этанол—толуол 0,5:30:70.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 млпомещают 10 мг субстанции, растворяют в ацетоне и доводят объём раствора ацетоном до метки.

*Раствор стандартного образца этодолака.* В мерную колбу вместимостью 10 млпомещают 10 мг стандартного образца этодолака, растворяют в ацетоне и доводят объём раствора ацетоном до метки.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора (10 мкг) и раствора стандартного образца этодолака (10 мкг). Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в ненасыщенную камеру, содержащую раствор аскорбиновой кислоты—метанол 20:80. Когда фронт раствора пройдет около 1 см от линии старта, её вынимают из камеры и сушат не менее 30 мин.

Затем пластинку помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 70 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, цвету флуоресценции и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца этодолака.

**Температура плавления.** От 144 до 150 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза А (ПФА).* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 0,77 г аммония ацетата, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* ПФА—ацетонитрил 100:900.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 20 мг субстанции, растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 4 мг стандартного образца примеси H, растворяют в испытуемом растворе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 0,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

*Раствор для идентификации пиков.* Содержимое флакона стандартного образца этодолака для идентификации пиков (содержит примеси A, B, C, D, E, F, G, H, I и K) растворяют в 1 мл ацетонитрила.

Примечание

Примесь A: 2-((1*RS*)-1-этил-4,9-дигидро-3*Н*-пирано[3,4-*b*]индол-1-ил)уксусная кислота, CAS 41339-67-7.

Примесь B: 2-((1*RS*)-8-метил-1-этил-4,9-дигидро-3*Н*-пирано[3,4-*b*]индол-1-ил)уксусная кислота, CAS 41340-19-6.

Примесь C: 2-((1*RS*)-1-метил-8-этил-4,9-дигидро-3*Н*-пирано[3,4-*b*]индол-1-ил)уксусная кислота, CAS 109518-47-0.

Примесь D: 2-[(1*RS*)-8-(проп-2-ил)-1-этил-4,9-дигидро-3*Н*-пирано[3,4-*b*]индол-1-ил]уксусная кислота, CAS 57917-63-2.

Примесь E: 2-((1*RS*)-8-пропил-1-этил-4,9-дигидро-3*Н*-пирано[3,4-*b*]индол-1-ил)уксусная кислота, CAS 57817-27-3.

Примесь F: 2-[(1*RS*)-1-(проп-2-ил)-8-этил-4,9-дигидро-3*Н*-пирано[3,4-*b*]индол-1-ил]уксусная кислота, CAS 849630-65-5.

Примесь G: 2-((1*RS*)-1-пропил-8-этил-4,9-дигидро-3*Н*-пирано[3,4-*b*]индол-1-ил)уксусная кислота, CAS 57816-83-8.

Примесь H: 2-(7-этил-1*Н*-индол-3-ил)этанол, CAS 41340-36-7

Примесь I: (3*RS*)-3-[3-(2-гидроксиэтил)-7-этил-1*Н*-индол-2-ил]-3-(7-этил-1*Н*-индол-3-ил)пентановая кислота.

Примесь K: метил[2-((1*RS*)-1,8-диэтил-4,9-дигидро-3*Н*-пирано[3,4-*b*]индол-1-ил)ацетат], CAS 122188-02-7.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель бутилсилильный эндкепированный для хроматографии, 3,5 мкм; |
| Температура | 35 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 225 нм; |
| Объём пробы | 5 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 25 | 80 → 50 | 20 → 50 |
| 25 – 42 | 50 | 50 |
| 42 – 48 | 50 → 80 | 50 → 20 |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для идентификации пиков, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Этодолак – 1 (около 16,7 мин); примесь А – около 0,68; примесь B – около 0,83; примесь С – около 0,85; примесь Н – около 1,09; примесь D – около 1,17; примесь G – около 1,19; примесь Е – около 1,20; примесь F – около 1,22; примесь I – около 1,50; примесь К – около 2,37.

*Идентификация примесей*. Для идентификации пиков примесей A, B, C, D, E, F, G, H, I и K используется хроматограмма раствора для идентификации пиков и хроматограмма, прилагаемая к стандартному образцу этодолака для идентификации пиков.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограммераствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками этодолака и примеси Н должно быть не менее 5,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси С не должна превышать пятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

- площадь пика каждой из примесей  A, B, D, E, F, G, H, I и K не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать десятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Вода.** Не более 0,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

**Хлориды**. Не более 0,03 %.

Около 1 г (точная навеска) субстанции растворяют в 60 мл метанола, прибавляют 10 мл воды и 20 мл азотной кислоты разведённой 12,5 % и титруют 0,01 М раствором серебра нитрата. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

1 мл 0,01 М раствора серебра нитрата соответствует 0,3545 мг хлорида Cl.

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжелые металлы.** Не более 0,001 %.

*Испытуемый раствор.* В кварцевый тигель помещают 2,0 г субстанции, прибавляют 4 мл магния сульфата раствора 25 % в серной кислоте разведённой 9,8 %, перемешивают тонкой стеклянной палочкой, нагревают до температуры 800 °C, пока остаток в тигле не приобретёт белый или серый цвет. Полученный остаток охлаждают, смачивают несколькими каплями серной кислотой разведённой 9,8 %, выпаривают, повторно прокаливают и охлаждают. Полученный остаток количественно переносят двумя порциями по 5 мл хлористоводородной кислоты разведённой 7,3 % в мерную колбу вместимостью 20 мл, прибавляют 0,1 мл фенолфталеина раствора 0,1 %, затем осторожно прибавляют аммиака раствор концентрированный 25 % до перехода окраски в розовую. К полученному раствору прибавляют уксусную кислоту ледяную до обесцвечивания раствора и дополнительно 0,5 мл уксусной кислоты ледяной. Доводят объём раствора водой до метки. При необходимости фильтруют.

*Эталонный раствор.* Готовят, как описано для испытуемого раствора, используя вместо испытуемой субстанции 2,0 мл стандартного раствора 10 мкг/мл свинец-иона (ОФС «Тяжёлые металлы»). К 10,0 мл полученного раствора прибавляют 2,0 мл испытуемого раствора.

*Раствор для проверки пригодности системы*. Готовят, как описано для испытуемого раствора, предварительно прибавляя к испытуемой субстанции 2,0 мл стандартного раствора 10 мкг/мл свинец-иона. К 10,0 мл полученного раствора прибавляют 2,0 мл испытуемого раствора.

*Контрольный раствор.* К 10,0 мл воды прибавляют 2,0 мл испытуемого раствора.

К 12,0 мл каждого раствора прибавляют 2,0 мл буферного раствора рН 3,5. Перемешивают и прибавляют 1,2 мл тиоацетамидного реактива. Немедленно перемешивают. Через две минуты сравнивают окраски полученных растворов.

*Пригодность системы:*

- эталонный раствор по сравнению с контрольным раствором должен быть окрашен в светло-коричневый цвет;

- окраска раствора для проверки пригодности системы должна быть не менее интенсивна, чем окраска эталонного раствора.

*Допустимое содержание тяжёлых металлов.* Окраска испытуемого раствора не должна превышать по интенсивности окраску эталонного раствора.

При затруднении в оценке растворы фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. Фильтрование проводят медленно и единообразно при умеренном и постоянном нажатии на поршень. Сравнивают пятна на фильтрах, полученные от фильтрования различных растворов. Коричневая окраска пятна на фильтре, полученного после фильтрования испытуемого раствора, не должна превосходить по интенсивности окраску пятна на фильтре, полученного после фильтрования эталонного раствора.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

**Микробиологическая чистота.** В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение.** Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,25 г (точная навеска) субстанции растворяют в 60 мл метанола и титруют 0,1 Мрастворомтетрабутиламмония гидроксида. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 Мраствора тетрабутиламмония гидроксида соответствует 28,74 мг этодолака C17H21NO3.

**Хранение**. Особые условия отсутствуют.