МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Этодолак, таблетки**  |  | **ФС** |
| **Этодолак, таблетки**  |  |  |
| **Etodolaci tabulettae**  |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат этодолак, таблетки (таблетки, покрытые пленочной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества этодолака C17H21NO3.

**Описание**. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Таблетки».

**Подлинность**

*1.**ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика этодолака на хроматограмме раствора стандартного образца этодолака (А) (раздел «Родственные примеси»).

*2. Спектрофотометрия*. Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 200 до 350 нм должен соответствовать спектру поглощения раствора стандартного образца этодолака (раздел «Количественное определение»).

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество этодолака, перешедшее в среду растворения, определяют методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Среда растворения.* Смешивают 500 мл воды, 3,4 мл фосфорной кислоты концентрированной и 5 мл натрия гидроксида раствора 40 %, доводят значение рН до 7,50±0,05 фосфорной кислотой концентрированной или натрия гидроксида раствором 40 %, переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат | «Вращающаяся корзинка»; |
| Объём среды растворения | 900 мл; |
| Скорость вращения | 100 об/мин; |
| Время растворения | 45 мин. |

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации этодолака около 0,02 мг/мл.

*Раствор стандартного образца этодолака.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца этодолака, растворяют в среде растворения и доводят объём раствора средой растворения до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца этодолака на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 278 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, используя в качестве раствора сравнения среду растворения.

Количество этодолака C17H21NO3, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}·a\_{0}·P·900·F·1}{A\_{0}·L·50·10}=\frac{A\_{1}·a\_{0}·F·P·1,8}{A\_{0}·L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | − | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | − | оптическая плотность раствора стандартного образца этодолака; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца этодолака, мг; |
|  | *F* | − | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | – | содержание этодолака в стандартном образце этодолака, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество этодолака в одной таблетке, мг. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 80 % (Q) от заявленного количества этодолака C17H21NO3.

**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 точную навеску порошка растертых таблеток, соответствующую около 20 мг этодолака, прибавляют 30 мл ацетонитрила, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора ацетонитрилом до метки, перемешивают и фильтруют.

*Раствор стандартного образца этодолака (А).* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца этодолака, прибавляют 15 мл ацетонитрила, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают раствор до комнатной температуры и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

*Раствор стандартного образца этодолака (Б).* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца этодолака (А) и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки. В мерную колбу вместимостью 10 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 растворе стандартного образца этодолака (А) 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.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца этодолака (Б) и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

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 для хроматографии, 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Температура образца | 10 °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 |
| 48 – 55 | 80 | 20 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для идентификации пиков, раствор стандартного образца этодолака (А), раствор стандартного образца этодолака (Б) и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Этодолак – 1 (около 15 мин); примесь А – около 0,66; примесь B – около 0,83; примесь С – около 0,84; примесь Н – около 1,15; примесь D – около 1,18; примесь G – около 1,20; примесь Е – около 1,22; примесь F – около 1,24; примесь I – около 1,55; примесь К – около 2,56.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика этодолака должно быть не менее 10.

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

На хроматограмме раствора стандартного образца этодолака (Б):

- *фактор асимметрии* пика *(AS)* этодолака должен быть не менее 0,8 и не более 1,5;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика этодолака должно быть не более 5,0 % (6 введений).

Содержание любой примеси в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·50·1·1 }{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙25∙50·10}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P·G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙250},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика этодолака на хроматограмме раствора стандартного образца этодолака (Б);  |
|  | *a*1 | − | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца этодолака, мг; |
|  | *P* | − | содержание этодолака в стандартном образце этодолака, %; |
|  | *G* | – | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество этодолака в одной таблетке, мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь С – не более 0,5 %;

- любая другая примесь – не более 0,2 %;

- сумма примесей – не более 1,0 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади пика этодолака на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом спектрофотометрии в условиях испытания «Растворение» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 500 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 0,1 г этодолака, прибавляют 300 мл буферного раствора, перемешивают в течение 30 мин, доводят объём раствора растворителем до метки, перемешивают и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 3,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора буферным раствором до метки.

*Раствор стандартного образца этодолака.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца этодолака, растворяют в буферном растворе и доводят объём раствора буферным раствором до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 3,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора буферным раствором до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца этодолака на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 245 нм и 278 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, используя в качестве раствора сравнения среду растворения.

Содержание этодолака C17H21NO3 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{(A\_{1}^{278}-A\_{1}^{245})·a\_{0}·P·G·500·20·3}{(A\_{0}^{278}-A\_{0}^{245})·a\_{1}·L·3·100·10}=\frac{(A\_{1}^{278}-A\_{1}^{245})·a\_{0}·P·G∙10}{(A\_{0}^{278}-A\_{0}^{245})·a\_{1}·L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$(A\_{1}^{278}-A\_{1}^{245})$$ | − | разница между оптическими плотностями испытуемого раствора; |
|  | $$(A\_{0}^{278}-A\_{0}^{245})$$ | − | разница между оптическими плотностями раствора стандартного образца этодолака; |
|  | *а*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца этодолака, мг; |
|  | *P* | – | содержание этодолака в стандартном образце этодолака, %; |
|  | *G* | – | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество этодолака в одной таблетке, мг. |

**Хранение.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».