

DICLOFENAC NATRI

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Dung dịch A: Dung dịch chứa 0,5 g/l *acid phosphoric* (TT) và 0,8 g/l *natri dihydrophosphat* (TT) được điều chỉnh đến pH 2,5 bằng *acid phosphoric* (TT).

Dung dịch thử: Dung dịch chế phẩm 0,10 % trong pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 2,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 1 mg tạp chất A chuẩn của diclofenac trong 1 ml dung dịch thử và pha loãng thành 200 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 μm) (Cột end-capped Zorbax C8 là phù hợp).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 1,5 lần thời gian lưu của diclofenac.

Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), thời gian lưu của diclofenac khoảng 25 min và tạp chất A khoảng 12 min. Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic diclofenac và pic tạp chất A không nhỏ hơn 6,5.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Diện tích của bất kỳ pic phụ nào không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

Tổng diện tích của các pic phụ không được lớn hơn 2,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,25 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 1-(2,6-diclorophenyl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-on.

Tạp chất B: 2-[(2,6-diclorophenyl)amino]benzaldehyd.

Tạp chất C: [2-[(2,6-diclorophenyl)amino]phenyl]methanol.

Tạp chất D: Acid 2-[2-[(2-bromo-6-clorophenyl)amino]phenyl]acetic.

Tạp chất E: 1,3-dihydro-2H-indol-2-on.

Kim loại nặng

Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 2 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 3.

Dùng 2 ml *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb* (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1 g; áp suất không quá 1 kPa, 24 h).

Tro sulfat

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

Dùng 1 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong 30 ml *acid acetic khan* (TT) và chuẩn độ bằng *dung dịch acid perchloric 0,1 N* (CĐ). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml *dung dịch acid perchloric 0,1 N* (CĐ) tương đương với 36,93 mg $C_{18}H_{22}Cl_2N_2O_2$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

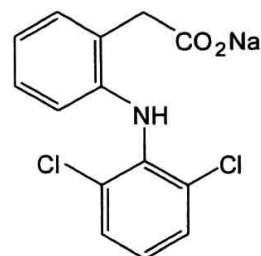
Loại thuốc

Ức chế cyclo-oxygenase, giảm đau và chống viêm.

Chế phẩm

Gel bôi da.

DICLOFENAC NATRI



$C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$

P.t.l: 318,1

Diclofenac natri là natri 2-[(2,6-diclorophenyl)amino]phenyl]acetat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc hơi vàng, hút ẩm nhẹ. Dễ tan trong methanol, tan trong ethanol 96 %, hơi tan trong nước, khó tan trong acetone.

Chảy ở khoảng 280 °C kèm theo phân hủy.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, D.

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 diclofenac natri chuẩn.

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Amoniac đậm đặc - methanol - ethyl acetat (10 : 10 : 80).

Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25 mg diclofenac natri chuẩn trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg indomethacin chuẩn trong dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 2 ml bằng dung dịch đối chiếu (1).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 μ l của mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 10 cm. Để bản mỏng khô ngoài không khí và soi dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống về vị trí và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết tách rõ ràng.

C. Hòa tan khoảng 10 mg chế phẩm trong 10 ml *ethanol* 96 % (TT). Hút 1 ml dung dịch thu được thêm 0,2 ml hỗn hợp đồng thể tích (pha ngay trước khi sử dụng) của *dung dịch kali fericyanid* 0,6 % và *dung dịch sắt (III) clorid* 0,9 %. Để yên khoảng 5 min, tránh ánh sáng. Thêm 3 ml *dung dịch acid hydrocloric* 0,1 M (TT). Để yên khoảng 15 min, tránh ánh sáng. Dung dịch xuất hiện màu xanh lam và tủa được tạo thành.

D. Hòa tan 60 mg chế phẩm trong 0,5 ml *methanol* (TT) và 0,5 ml *nước*. Dung dịch phải cho phản ứng đặc trưng của ion natri (Phụ lục 8.1).

Độ trong của dung dịch

Hòa tan 1,25 g chế phẩm trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. Dung dịch phải trong (Phụ lục 9.2). Độ hấp thụ của dung dịch (Phụ lục 4.1) đo ở bước sóng 440 nm không được lớn hơn 0,05.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hỗn hợp A - *methanol* (34 : 66).

Hỗn hợp A: 1000 ml dung dịch có chứa 0,5 g *acid phosphoric* (TT) và 0,8 g *natri dihydrophosphat* (TT), được điều chỉnh về pH 2,5 bằng *acid phosphoric* (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 50,0 ml bằng cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hút 2,0 ml dung dịch thử pha loãng với *methanol* (TT) thành 100,0 ml. Hút 1,0 ml dung dịch này pha loãng với *methanol* (TT) thành 10,0 ml.

Dung dịch đối chiếu (2): Hút 1,0 ml dung dịch thử chuyển vào bình định mức 200 ml, thêm 5,0 ml dung dịch tạp chất A chuẩn của diclofenac trong *methanol* (TT) nồng độ 0,2 mg/ml và pha loãng bằng *methanol* (TT) đến định mức, lắc đều.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi *end-capped octylsilyl silica gel* cho sắc ký (5 μ m).

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Thời gian chạy sắc ký bằng 1,5 lần thời gian lưu của diclofenac.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký dung

THUỐC TIÊM DICLOFENAC NATRI

dịch đối chiếu (2), với điều kiện sắc ký đã mô tả ở trên, thời gian lưu của pic tạp chất A khoảng 12 min, của pic diclofenac khoảng 25 min. Độ phân giải giữa 2 pic không nhỏ hơn 6,5.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1).

Giới hạn: Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic phụ nào không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %). Tổng diện tích các pic phụ không được lớn hơn 2,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %). Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,25 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 1-(2,6-diclorophenyl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-on.

Kim loại nặng

Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong 20 ml *methanol* (TT) và tiến hành thử theo phương pháp 8. Chuẩn bị dung dịch đối chiếu từ dung dịch chì mẫu 1 phần triệu thu được bằng cách pha loãng *dung dịch chì mẫu 100 phần triệu Pb* (TT) với *methanol* (TT).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 100 °C đến 105 °C; 3 h).

Định lượng

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong 60 ml *acid acetic* băng (TT). Chuẩn độ bằng *dung dịch acid perchloric* 0,1 N (CĐ). Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10. 2).

1 ml *dung dịch acid perchloric* 0,1 N (CĐ) tương đương với 31,81 mg $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$.

Bảo quản

Đựng trong lọ kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc chống viêm không steroid.

Chế phẩm

Viên nén, thuốc tiêm.

THUỐC TIÊM DICLOFENAC NATRI

Là thuốc tiêm chứa diclofenac natri.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền, thuốc cấy” (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng diclofenac natri, $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.