

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.

Tính chất

Dung dịch trong, không màu hoặc có màu vàng nhạt.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Cloroform - aceton - acid formic (90 : 5 : 5).

Dung dịch thử: Pha loãng một thể tích dung dịch chế phẩm tương ứng khoảng 25 mg diclofenac natri với methanol (TT) vừa đủ 10 ml.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch 0,25 % diclofenac natri chuẩn trong methanol (TT).

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 2 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản mỏng ra và làm khô bằng luồng khí nóng nhẹ. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp về vị trí, hình dạng và màu sắc với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

B. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic diclofenac trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

pH (Phụ lục 6.2)

Từ 8,0 đến 9,0.

Nội độc tố vi khuẩn (Phụ lục 13.2)

Không được quá 4,66 EU/mg diclofenac natri.

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: Pha loãng một thể tích chính xác dung dịch chế phẩm với pha động để thu được dung dịch có nồng độ diclofenac natri khoảng 0,05 %.

Dung dịch đối chiếu (1): Cân chính xác và hòa tan tạp chất A chuẩn của diclofenac trong pha động để có được dung dịch có nồng độ 7,5 μ g/ml.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 25,0 ml bằng pha động.

Dung dịch phân giải: Dung dịch diclofenac natri chuẩn và tạp chất A chuẩn của diclofenac trong pha động có nồng độ 5 μ g/ml mỗi chất.

Sử dụng dung dịch giả được nếu cần để loại trừ ảnh hưởng của tá dược.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octylsilyl silica gel dùng 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.

Cách tiến hành:

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

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, 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 giả được (nếu có), dung dịch thử và các dung dịch đối chiếu.

Giới hạn:

Tạp chất A: Không được quá 1,5 %. Tính hàm lượng phần trăm tạp chất A trong chế phẩm dựa vào diện tích pic tạp chất A trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và nồng độ tạp chất A trong dung dịch đối chiếu (1).

Tạp đơn khác: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic tạp chất nào khác không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).

Tổng diện tích các pic tạp (trừ tạp chất A) không được lớn hơn 2,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (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 của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %), các pic trên sắc ký đồ của dung dịch giả được và các pic có thời gian lưu tương đối so với pic chính bằng khoảng 0,67 và 0,1.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Pha động, dung dịch phân giải và điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Dung dịch thử: Pha loãng một thể tích chính xác dung dịch chế phẩm với pha động để thu được dung dịch có nồng độ diclofenac natri khoảng 0,05 %. Hút chính xác 5,0 ml dung dịch thu được pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động, lắc đều.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch diclofenac natri chuẩn 0,005 % trong pha động.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, 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. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic diclofenac thu được từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng diclofenac natri, $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ trong diclofenac natri chuẩn.

Bảo quản

Đóng ống thủy tinh hàn kín, để nơi mát, tránh ánh sáng.

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Loại thuốc

Thuốc chống viêm không steroid.

Hàm lượng thường dùng

75 mg/2 ml; 75 mg/3 ml.

VIÊN NÉN BAO TAN TRONG RUỘT DICLOFENAC

Là viên nén bao tan trong ruột chứa diclofenac natri. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc viên nén” mục “Viên bao” (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng diclofenac natri, $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Loại bỏ lớp bao của viên, nghiền thành bột mịn. Lấy một lượng bột tương ứng với khoảng 150 mg diclofenac natri. Thêm 0,5 ml *acid acetic băng (TT)* và 15 ml *methanol (TT)*, lắc siêu âm. Lọc dung dịch qua giấy lọc vào cốc đựng 15 ml *nước*, xuất hiện tủa. Lọc lấy tủa dưới áp suất giảm. Rửa tủa lại 4 lần, mỗi lần với 5 ml *nước*. Sấy ở 105 °C trong 2 h đến 3 h. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của tủa đã sấy khô phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của diclofenac.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với Pha động và Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Định lượng.

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng với 50 mg diclofenac natri với 70 ml pha động trong 30 min, thêm pha động vừa đủ 100,0 ml. Lắc đều, ly tâm lấy dịch trong.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 25,0 ml bằng pha động.

Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa 0,0005 % diclofenac natri chuẩn và 0,0005 % tạp chất A chuẩn của diclofenac trong pha động.

Cách tiến hành:

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

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký dung dịch phân giải, 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.

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 (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 (0,5 %). Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ

VIÊN NÉN BAO TAN TRONG RUỘT DICLOFENAC

hơn hoặc bằng 0,25 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (0,05 %) và các pic có thời gian lưu tương đối so với pic chính bằng khoảng 0,67 và 0,1.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Giai đoạn trong môi trường acid

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 2 h.

Cách tiến hành: Sau thời gian quy định, lấy viên ra khỏi môi trường hòa tan và chuyển ngay sang thực hiện Giai đoạn trong môi trường đệm.

Thêm 20 ml dung dịch natri hydroxyd 5 M (TT) vào cốc thử đựng môi trường hòa tan còn lại ở trên, trộn đều, lọc nếu cần. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 276 nm, mẫu trắng là hỗn hợp dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) và dung dịch natri hydroxyd 5 M (900 : 20). So sánh với dung dịch chuẩn được chuẩn bị như sau: Cân chính xác khoảng 68 mg diclofenac natri chuẩn vào bình định mức 100 ml, thêm 10 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M, thêm nước vừa đủ, lắc đều. Hút chính xác 2 ml dung dịch này vào một bình định mức 100 ml khác, thêm mẫu trắng vừa đủ đến vạch, lắc đều.

Yêu cầu: Không quá 10 % lượng diclofenac natri, $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$, so với lượng ghi trên nhãn hòa tan trong 2 h.

Giai đoạn trong môi trường đệm

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch đệm phosphat pH 6,8.

Dung dịch đệm phosphat pH 6,8: Hòa tan 76 g natri phosphat tribasic (TT) trong vừa đủ 1000 ml nước. Trộn đều 250 ml dung dịch này với 750 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT), điều chỉnh đến pH 6,8 ± 0,1 bằng dung dịch acid hydrochloric 2 M (TT) hoặc dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 60 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng với dung dịch đệm phosphat pH 6,8 để được dung dịch có nồng độ diclofenac natri khoảng 0,02 mg/ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 276 nm trong cốc đo dày 1 cm, dùng dung dịch đệm phosphat pH 6,8 làm mẫu trắng. So sánh với dung dịch chuẩn được chuẩn bị như sau: Cân chính xác khoảng 68 mg diclofenac natri chuẩn vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm 10 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M, thêm nước vừa đủ đến vạch, lắc đều. Hút chính xác 3,0 ml dung dịch này vào một bình định mức dung tích 100 ml khác, thêm dung dịch đệm phosphat pH 6,8 vừa đủ đến vạch, lắc đều.