

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 hydrocloric 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 hydrocloric 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 hydrocloric 0,1 M (TT)*, điều chỉnh đến pH 6,8 ± 0,1 bằng *dung dịch acid hydrocloric 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.

DICLOXACILIN NATRI

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng diclofenac natri, $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$, so với lượng ghi trên nhãn hòa tan trong cả hai giai đoạn.

Định lượng

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: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg diclofenac natri vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml pha động, lắc siêu âm trong 5 min, thêm pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 50 mg diclofenac natri chuẩn hòa tan trong vừa đủ 100,0 ml pha động. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 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.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

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 chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic diclofenac từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch chuẩn. Tính hàm lượng diclofenac natri, $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$, trong viên dựa vào diện tích pic 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

Trong bao bì kín, nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

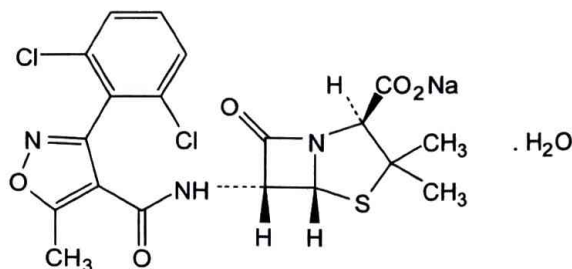
Thuốc chống viêm không steroid.

Hàm lượng thường dùng

25 mg, 50 mg.

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

DICLOXACILIN NATRI



$C_{19}H_{16}Cl_2N_3NaO_5S.H_2O$

P.t.l: 510,3

Dicloxacilin natri là natri (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[[3-(2,6-dichlorophenyl)-5-methylisoxazol-4-yl]-carbonyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat monohydrat, phải chứa từ 95,0 % đến 102,0 % $C_{19}H_{16}Cl_2N_3NaO_5S$, tính theo chế phẩm khan.

Sản phẩm bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hay gần như trắng, hút ẩm.

Đễ tan trong nước, tan trong ethanol 96 % và methanol.

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 dicloxacilin natri chuẩn.

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

Bản mỏng: Silica gel đã được silan hóa.

Dung môi khai triển: Aceton - dung dịch amoni acetat 15,4 % được chỉnh đến pH 5,0 bằng acid acetic băng (30 : 70).

Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong 5 ml nước.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25 mg dicloxacilin natri chuẩn trong 5 ml nước.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 25 mg cloxacilin natri chuẩn, 25 mg dicloxacilin natri chuẩn và 25 mg flucloxacilin natri chuẩn trong 5 ml nước.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 1 μl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Để bản mỏng khô ngoài không khí và đặt bản mỏng vào bình có hơi iod cho đến khi xuất hiện các vết. Quan sát dưới ánh sáng ban ngày. Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho 3 vết tách rõ ràng.

C. Lấy khoảng 2 mg chế phẩm vào một ống nghiệm dài khoảng 15 cm và đường kính trong khoảng 1,5 cm. Làm ẩm bằng 0,05 ml nước và thêm 2 ml dung dịch formaldehyd trong acid sulfuric (TT). Trộn các thành phần trong ống bằng cách lắc tròn, dung dịch xuất hiện màu vàng ánh