

FARMASÖTİK PREPARATLAR İÇERİSİNDEKİ DİKLOFENAK SODYUM'UN MİKTAR TAYİN YÖNTEMLERİ ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR

T. Gül ALTUNTAŞ (*)

Doğu NEBİOĞLU (*)

ÖZET

Diklofenak sodyum içeren tabletler antiinflamatuvar-analjezik etkilerinden dolayı geniş çapta kullanılmaktadır. Fakat, Diklofenak Sodyum'un kantitatif analizi için herhangi bir farmakopeye uygun bir metod bulunmamaktadır. Bu nedenle, bu çalışmada, Diklofenak Sodyum'un farmasötik preparatlarında tayini için basit, hızlı ve doğru bir metod geliştirmeyi amaçladık.

Deneyisel kısımda uyguladığımız metodlar iki ana kategoride sınıflandırılmıştır:

1- Spektrofotometrik (UV-282 nm ve Görünür bölge-380 nm) metodlar.

2- Titrimetrik (Asidimetrik ve Susuz Ortam) metodlar.

Spektrofotometrik ve titrimetrik metodlar arasında çok belirgin bir fark olmamasına rağmen, duyarlılık, doğruluk ve uygulanabilirlik açısından spektrofotometrik yöntemlerin ilk tercih olacağı söylenebilir.

STUDIES ON THE QUANTITATIVE ANALYSIS METHODS FOR DICLOFENAC SODIUM IN PHARMACEUTICAL PREPARATIONS

SUMMARY

Diclofenac Sodium tablets are widely used with their antiinflammatory-analgesic activity. But, there is no suitable assay method described in any of pharmacopeia for the quantitative analysis of Diclofenac Sodium. Therefore, in this study, we have aimed to develop a simple, fast and accurate method for the determination of Diclofenac Sodium in pharmaceutical preparations.

The methods which we have applied in experimental part, would be classified in two major categories:

1- Spectrophotometric (UV-282 nm and Visible-380 nm) methods.

2- Titrimetric (Acidimetric and Non-aqueous) methods.

Although there is no significant difference between spectrophotometric and titrimetric methods from the point view of sensitivity, accuracy and applicability first priority would be given to spectrophotometric methods.

Key words: *Diclofenac Sodium, Spectrophotometric methods (UV and Visible), titrimetric methods (Acidimetric and Non-aqueous titration).*

(*) Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı,
06100 Tandoğan- Ankara

GİRİŞ

Non-steroidal antiienflamatuvär ilaçların (NSAID) gelişimi hakkında çok şey söylenmiş ve salisilik asitten sonra, 1950'lerde ilk NSAID olarak Fenilbuzaton'un piyasaya çıkışı, dünya çapında araştırmalara hız ve yön vermiştir. Sonuçta, geçtiğimiz 30-40 yılda bu grup ilaçlarda devamlı bir artış olmuştur (1). Diklofenak Sodyum'da yüksek aktivite ve dikkat çekici ölçüde toleransı olan bir antiienflamatuvär bileşik olarak bu grup ilaçlara dahil olmuş (2) ve çok yaygın bir kullanım alanı bulmuştur. Ancak, Diklofenak-Na ve farmasötik preparatlarına ilişkin Türk Farmakopesi de dahil olmak üzere hiçbir farmakopede miktar tayini yöntemlerine rastlanılamamıştır. Yalnızca, literatürlerde biyolojik sıvılarda ve farmasötik preparatlarda Diklofenak-Na'un tayini için bazı yöntemlere rastlanılmıştır (3-30).

Bu çalışmada, Diklofenak-Na'un tablet formlarına uygulanabilecek, çabuk, kolay, tekrarlanabilir ve duyarlı bir yöntemin belirlenmesi amaçlanmış ve bu amaçla; Spektrofotometrik (UV ve görünür bölge) ve Titrimerik (Asidimetrik ve Susuz Ortam) tayin yöntemleri tablet formlarına uygulanarak, bu yöntemler istatistiksel olarak birbirleriyle karşılaştırılmıştır.

MATERYAL

Spektrofotometrik ölçümlerde Pye-Unicam SP 1700 spektrofotometresi ve Pye-Unicam AR 25 Linear Recorder kullanılmıştır.

Çalışmada kullanılan tüm solvanlar Merck firmasından, standart madde olarak kullanılan Diklofenak-Na Ciba-Geigy İlaç San. ve Tic. A.Ş.'den, Voltaren^R ve Voltaren Retard^R tabletler ise Ankara'daki eczanelerden ve Ciba-Geigy Ankara Temsilciliğinden temin edilmiştir.

Fenoltalein Çözeltisi: Fenoltalein'in %95'lik etanoldeki %1'lik çözeltisi olarak hazırlanmıştır.

0.1 N Perklorik Asit Çözeltisi: 8.5 ml %70'lik Perklorik asit, glasial asetik asit içeren bir balonjojeye konulmuş, 21 ml anhidr asetik asit ilavesinden sonra yine glasial asetik asit ile 1000 ml'ye tamamlanmıştır. 24 saat beklenip, 120° C da iki saat kurutulmuş potasyum hidrojen ftalat ile ayarlanmıştır. Titrasyon işlemi için bölüm 2. 2'de anlatılan yol izlenmiştir.

Kristal Viyole Çözeltisi: Kristal viyole'nin glasial asetik asit içerisindeki %0.5'lik çözeltisi hazırlanmıştır.

YÖNTEM

1- Spektrofotometrik Yöntem ile Yapılan Analizler

1.1. konsantrasyon-Absorbans İlişkisinden Yararlanılarak Yapılan Tamer (A):

Doğru Denklemnin Oluşturulması: Standart olarak kullanılan lufenak-Na'un, konsantrasyonu 1 mg/ml olacak şekilde metanolde bulunan stok çözeltisinden farklı hacimler (0.5 ml, 1 ml, 1.5 ml, 2 ml, 2,5 ml) alınmış, metanolle 100 ml'ye seyreltilmiştir. 282 nm'deki absorbansları anol çözeltisine karşı okunmuştur. Absorbans-konsantrasyon verileri anılarak ($y = ax+b$) doğru denklemi elde edilmiştir.

Tablet Formunda Etken Madde Analizi: 20 tablet duyarlı olarak alınıp, havanda ince toz haline getirilmiş ve 15 mg Diklofenak-Na'a eşdeğer miktar tablet tozu tartılarak metanolle 100 ml'ye tamamlanmıştır. inmeyen kısımlar filtrasyon ile ayrıldıktan sonra, bu çözeltiden 10 ml alınarak, metanolle 100 ml'ye seyreltilmiş ve 282 nm'deki absorbansı (y), anol çözeltisine karşı okunmuştur. Bu değer doğru denklemde yerine konularak konsantrasyon (x) bulunmuş ve buradan tabletteki etken madde miktarına geçilmiştir.

1.2- Numunenin Absorbansını Aynı Konsantrasyona Getirilmiş Referans Standardın Absorbansı ile Karşılaştırmak Suretiyle Yapılan Miktar Analizi (B):

Standart Çözeltinin Hazırlanması: Diklofenak-Na'un konsantrasyonu 1 mg/100 ml olacak şekilde, metanollü 0.01 N NaOH ile çözeltisi hazırlanmıştır.

Numune Çözeltisinin Hazırlanması: 20 tablet duyarlı olarak alınıp, ince toz haline getirildikten sonra, 1 mg/100 ml konsantrasyondaki diklofenak-Na'un standart çözeltisine eşdeğer olacak miktarda toz halinde tablet numunesi alınarak, metanollü 0.01 N NaOH ile çözeltisi hazırlanmıştır. Standart ve numune çözeltilerinin 282 nm'deki absorbansları karşılaştırılmıştır. Daha sonra;

$$\text{Diklofenak-Na/Ort. tablet ağırlığı} = \frac{\text{Nu. Abs.} \times \text{Stand. Tart. (mg)} \times \text{Ort. Tab. Ağırlığı}}{\text{Stand. Abs.} \times \text{Nu. Tart (mg)}}$$

denklemden yararlanılarak tabletteki Diklofenak-Na miktarı bulunur.

1. 3- Görünür Bölgede Kons. HNO_3 ile Renklendirme Yapılarak Uygulanan Yöntem:

Bu amaçla üç farklı çözelti hazırlanmıştır. Standart madde çözeltisinin hazırlanmasında, 50 mg Diklofenak-Na kullanılmıştır. Numune çözeltisinin hazırlanmasında ise, 50 mg Diklofenak-Na'a eşdeğer tablet tozu alınmıştır. Her ikisi de (standart ve numune tozları) balonjojede 20 ml metanol ve 1 ml 1N NaOH'de çözülmüş ve su ile hacim 100 ml'ye tamamlanmıştır. Bu çözeltilerin 10 ml.'si 100 ml'lik balonjojeye alınıp, 0.01 N NaOH ile seyreltilmiştir.

Kör çözelti hazırlanmasında ise; 2 ml metanol 100 ml'lik balonjojeye alınarak 0.01 N NaOH ile seyreltilmiştir.

Bu üç çözeltiden de 5'er ml, 25 ml'lik balonjojelere alınmıştır. Her birine 5N HNO_3 'den 10 ml ilave edilip, renklenmenin oluşumu için 30 dakika oda ısısında bekletilmiştir.

Standart ve numune çözeltilerinin absorbansları kör çözeltiye karşı, 10 dakika içinde 380 nm'de ölçülmüştür. Bölüm 1-2'de açıklanan eşitliğe göre tabletlerdeki Diklofenak-Na miktarı hesaplanmıştır.

2- Titrimetrik Yöntemlerin Tablet Formülasyonuna Uygulanması

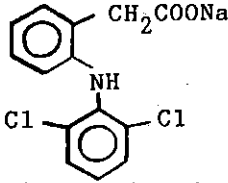
2.1- Asidimetrik Titrasyon: USP XXI'de (31) antiinflamatuvar bir bileşik olan Meklofenamat-Na için verilen yöntem bu çalışmada Diklofenak-Na'a uyarlanmıştır. Bu amaçla; standart olarak kullanılan Diklofenak-Na'dan 150 mg civarında tam tartım alınıp, 15 ml distile suda çözülmüş ve ayırma hunisi içinde 1.5 ml 3N HCl ilave edilerek iyice karıştırılmıştır. Sonra, 30 ml kloroform ilave edilerek (3 kez) ekstraksiyon yapılmıştır. Kloroformlu fazlar toplanıp, evaporatörde kuruluğa kadar uçurulmuştur. Kalıntı 5 ml dimetil sülfoksit ve 25 ml metanolde çözülmüştür. Biraç damla fenolftalein damlatılarak 0.1 N NaOH ile titre edilmiştir.

Bu yöntemin tablet numunelerine uygulanmasında ise; 20 tablet duyarlı olarak tartılarak iyice toz edilmiştir. 150 mg Diklofenak Na'a eşdeğer miktar, toz edilen tablet numunesinden alınarak, diğer işlemler aynen standart maddedeki gibi tekrarlanmıştır.

2.2. Susuz Ortam Titrasyonu: 20 tablet duyarlı olarak tartılarak bir havanda iyice toz edilmiştir. 100 mg Diklofenak-Na'a eşdeğer miktar tablet tozu tam olarak tartılıp, 50 ml glasiyal asetik asitte çözülmüştür. Kristal viyole indikatörü ilave edildikten sonra 0.1 N HClO_4 ile titre edilmiştir. Boş deneme yapılarak, iki titrasyon arasındaki fark alınarak sarf edilen 0.1 N HClO_4 hacmi bulunmuştur.

SONUÇ VE TARTIŞMA

Diklofenak-Na'un kimyasal yapısı (Formül 1) incelendiği zaman, içerdiği karboksilik asit ve bazik azot atomu, molekülün kantitatif analize imkan verecek yapıda olduğunu göstermektedir.



Formül 1. Diklofenak-Na'un kimyasal formülü

Dolayısıyla Diklofenak-Na ve Farmasötik Preparatları için değişik titrimetrik analiz yöntemlerinin uygulanması mümkün olmuştur. Uygulanan analiz yöntemleri için sonuç olarak şunlar söylenebilir: Asidimetrik titrasyon uzun zaman almaktadır. Fakat, kantitatif analiz için uygulanabilirliği kolay ve basittir. Susuz otam titrasyonu ise moleküldeki NH üzerinden alkalimetrik olarak ve rutin laboratuvar koşullarında oldukça kısa sürede yapılabilmektedir. Ancak, indikatör varlığında yürütülen bu yöntemde, dönüm noktasının potansiyometrideki gibi bir alet olmaksızın sağlıklı olarak saptanması oldukça zordur. Titrimetrik yöntemlerin sonuçlarına göre, yaptığımız çalışmalarda tabletlerde Diklofenak-Na'un miktarı yüksek çıkmakla birlikte, her 10 deney için sonuçlar hemen hemen aynı sınırlar arasında bulunmuştur.

Voltaren^R ve Voltaren Retard^R tabletlerine uygulanan asidimetrik ve susuz ortamda alkalimetrik titrasyon sonuçları Tablo 1 ve Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Voltaren tabletlerine uygulanan titrimetrik yöntemlerin deneysel sonuçları
(Her tablette 25 mg Diklofenak-Na olduğu beyan edilmektedir)

Numune No	Asidimetrik Yöntem		Susuz Ortam Titrasyonu	
	mg/tablet	%	mg/tablet	%
1	25.00	100.00	25.97	103.88
2	24.76	99.04	26.36	105.44
3	25.69	102.76	25.85	103.40
4	24.12	96.48	26.02	104.08
5	24.29	97.16	26.01	104.04
6	24.80	99.20	26.66	106.64
7	24.94	99.76	26.62	106.48
8	24.39	97.56	26.06	104.24
9	25.06	100.24	26.11	104.44
10	24.56	98.24	26.48	105.92

Tablo 2. Voltaren Retard tabletlerine uygulanan titrimetrik yöntemlerin deneysel sonuçları (Her tablette 100 mg Diklofenak-Na olduğu beyan edilmektedir)

Numune No	Asidimetrik Yöntem		Susuz Ortam Titrasyonu	
	mg/tablet	%	mg/tablet	%
1	98.64	98.64	105.65	105.65
2	98.35	98.35	105.57	105.57
3	101.21	101.21	104.71	104.71
4	98.15	98.15	106.27	106.27
5	101.06	101.06	106.27	106.27
6	99.81	99.81	106.82	106.82
7	97.30	97.30	106.27	106.27
8	97.77	97.77	106.16	106.16
9	97.45	97.45	104.78	104.78
10	98.96	98.96	106.82	106.82

Diklofenak-Na içeren preparatların kantitatif analizi için spektrofotometrik yöntemlerin de son derece uygun olduğu gözlenmiştir. Spektrofotometrik olarak UV bölgesinde iki yöntem uygulanmıştır. İlk uygulamada $y = ax + b$ doğru denkleminden yararlanılmıştır (Bölüm 1.1). Uygulamada 5-25 mg/ml konsantrasyon aralığında çalışıldığında bunların absorbanans değerleriyle doğrusal ilişkili olduğu görülmüş, sonuçta doğru denklemi; $y = 12886.3x + 0.011498$ ve korrelasyon katsayısı; $r = 0,9997$ olarak bulunmuştur. Ayrıca, tablet üretiminde kullanılan yardımcı maddelerin de yöntemi etkilemediği saptanmıştır.

Sonuçlar incelendiğinde, yöntemin farmasötik preparatlardaki Diklofenak-Na'un miktar tayini için hızlı, duyarlı ve doğru bir yöntem olduğu söylenebilir.

UV bölgesinde yapılan ikinci uygulamanın, birinciden daha duyarlı olduğu gözlenmiştir. Fakat her tayin için referans çözeltisi hazırlanması, hem uzun zaman almakta ve hem de ekonomik olmaması nedeniyle yönteme bir dezavantaj getirmektedir.

Görünür bölgede uygulanan ve konsantre HNO_3 yardımıyla kolorimetrik olarak yürütülen çalışmada ise, tablet formlarında oldukça duyarlı sonuçlar alınmıştır (Tablo 3 ve Tablo 4).

lo 3. Voltaren tabletlerine uygulanan spektrofotometrik yöntemlerin deneysel sonuçları

Sıra No	UV Bölgesinde Uygulanan Spekt.Yöntem(A)		UV Bölgesinde Uygulanan Spekt.Yöntem(B)		Görünür Bölgede Uygulanan Spekt.Yöntem	
	mg/tablet	%	mg/tablet	%	mg/tablet	%
	25.50	102.00	25.72	102.88	24.53	98.12
	25.47	101.88	25.39	101.56	25.17	100.68
	25.82	103.28	24.80	99.20	24.70	98.80
	25.87	103.48	25.35	101.40	25.22	100.88
	25.24	100.96	25.42	101.68	25.34	101.36
	24.44	97.76	24.70	98.80	24.69	98.76
	24.58	98.32	25.07	100.28	25.47	101.88
	24.80	99.20	25.29	101.16	25.03	100.12
	25.32	101.28	24.96	99.84	25.08	100.32
	24.99	99.96	25.25	101.00	24.77	99.08

o 4. Voltaren Retart tabletlerine uygulanan spektrofotometrik yöntemlerin deneysel sonuçları

Sıra No	UV Bölgesinde Uygulanan Spekt.Yöntem(A)		UV Bölgesinde Uygulanan Spekt.Yöntem(B)		Görünür Bölgede Uygulanan Spekt.Yöntem	
	mg/tablet	%	mg/tablet	%	mg/tablet	%
	98.42	98.42	102.74	102.74	98.75	98.75
	98.22	98.22	100.77	100.77	98.55	98.55
	99.99	99.99	98.23	98.23	96.91	96.91
	103.13	103.13	99.94	99.94	97.57	97.57
	97.12	97.12	98.83	98.83	97.70	97.70
	100.88	100.88	100.93	100.93	100.97	100.97
	102.89	102.89	98.03	98.03	99.64	99.64
	101.25	101.25	98.36	98.36	102.30	102.30
	102.40	102.40	98.56	98.56	99.91	99.91
	100.05	100.05	100.82	100.82	101.11	101.11

Yapılan analiz çalışmalarından elde edilen bulgular istatistiksel olarak değerlendirildiğinde (Tablo 5 ve Tablo 6), sonuçlar her şeyden önce Diklofenak'ın tablet formlarında miktarının tayinine yönelik olarak bu yöntemlerin kullanılabilirliğini ortaya koymaktadır. Yöntemler birbirinden farklı olarak, yukarıda açıklandığı gibi, kendine özgü bazı güçlükleri yanında getirmekle birlikte, koşullar ve olanaklar gözönüne alınarak her birinden biri seçildiğinde, nicel analiz için uygun birer yöntem olarak kullanılabilirler. Ancak; doğruluk, duyarlılık, kolay ve çabuk uygulanabilirlik açısından spektrofotometrik yöntemlerin ilk tercih olacağı açıktır.

Tablo 5. Voltaren tabletlerine uygulanan yöntemlerin istatistiksel sonuçları

İstatistiksel parametreler	UV Bölgesinde Uygulanan Spekt. Yöntemler		Görünür Böl. Uyg. Spekt. Yöntem	Asidimetrik Yöntem	Susuz ortam titrasyonu
	A	B			
n	10	10	10	10	10
\bar{X}	25.20	25.19	25.00	24.76	26.21
S	0.49	0.31	0.31	0.45	0.29
$S/\bar{X}.100$	1.95	1.23	1.25	1.83	1.11
$t.S/\sqrt{n}$	0.35	0.22	0.22	0.32	0.20
Güven sınırları	24.85-25.55	24.97-25.41	24.78-25.22	24.44-25.08	26.01-26.41

Tablo 6. Voltaren Retard tabletlerine uygulanan yöntemlerin istatistiksel sonuçları

İstatistiksel parametreler	UV Bölgesinde Uygulanan Spekt. Yöntemler		Görünür Böl. Uyg. Spekt. Yöntem	Asidimetrik Yöntem	Susuz ortam titrasyonu
	A	B			
n	10	10	10	10	10
\bar{X}	100.43	99.72	99.34	98.87	105.93
S	2.06	1.56	1.75	1.40	0.74
$S/\bar{X}.100$	2.05	1.56	1.76	1.41	0.70
$t.S/\sqrt{n}$	1.47	1.11	1.25	1.00	0.53
Güven sınırları	98.96-101.90	98.61-100.83	98.09-100.59	97.87-99.87	105.40-106.46

n= Deneysel sayı

\bar{X} = Ortalama değer

S = Standart sapma

$S/\bar{X}.100$ = Varyasyon katsayısı

$\bar{X} \pm t.S/\sqrt{n}$ = Güven sınırları (p=0.05)

t= student t tablosunda %95 olasılıklı serbestlik derecesi

(n-1=10-1=9 ve t= 2.26)

KAYNAKLAR

- 1- Calabro, J.J., Ehrlich, G.E. (1986) Introduction. Am. J. Med. Suppl. 4B, 80, 1-3.
- 2- Sallman, A.R. (1986) The history of Diclofenac. Am. J. Med. Suppl. 4B, 80, 29-33.
- 3 -Geiger, U.P., Degen, P.H., Sloufi, A. (1975) Quantitative assay of Diclofenac

in biological material by gas-liquid chromatography. *J. Chromatogr.* 111, 293-298.

Brombacher, P. J., Cremers, H. M. G., Verheesen, P. E., Quanjel-Schreurs, R.A.M. (1977) Quantitative determination of sodium-o [(2,6-dichlorophenyl)-amino] phenyl acetate (Diclofenac) in human blood plasma or serum. *Arzneim-Forsch/Drug Res.* 27, 1597-1599.

Ikeda, M., Kawase, M., Hiramatsu, M., Hirota, K., Ohmori, S. (1980) Improved gas chromatographic method of determining Diclofenac in plasma. *J. Chromatogr.* 183, 41-47.

Ikeda, M., Kawase, M., Kishie, T., Ohmori, S. (1981) Supplementary data for improved gas chromatographic method of determining Diclofenac in plasma-behavior of the methyl ester and the indolone derivative of Diclofenac in gas-liquid chromatography with electron-capture detection. *J. Chromatogr.* 223, 486-491 Ref: CA: 95:72969g.

Kadowaki, H., Shiino, M., Uemura, I. (1984) Sensitive method for the determination of Diclofenac in human plasma by gas chromatography-mass spectrometry. *J. Chromatogr.* 308, 329-333.

Schneider, W., Degen, P. H. (1981) Simultaneous determination of Diclofenac Sodium and its hydroxy metabolites by capillary column gas chromatography with electron capture detection. *J. Chromatogr.* 217, 263-271.

Schweizer, A., Willis, S. V., Jack, D.B., Kendall, M. J. (1980) Determination of total monohydroxylated metabolites of Diclofenac in urine by electron-capture gas-liquid chromatography. *J. Chromatogr.* 195, 421-424.

Said, S. A., Sharaf, A.A. (1981) Pharmacokinetics of Diclofenac Sodium using a developed HPLC method. *Arzneim. Forsch./Drug Res.* 31, 2089-2092.

Godbillon, J., Gauron, S., Matayer, J.P. (1985) High-performance liquid chromatographic determination of Diclofenac and its monohydroxylated metabolites in biological fluids. *J. Chromatogr.* 338, 151-159.

Plavsic, F., Culig, J. (1985) Determination of serum diclofenac by high-performance liquid chromatography by electromechanical detection. *J. Human Toxicol.* 4, 317-322.

Battista, H.J., Wehinger, G., Henn, R. (1985) Separation and identification of non-steroidal antirheumatic drugs containing a free carboxyl function using high performance liquid chromatography. *J. Chromatogr.* 345, 77-89.

Chan, K.K.H., Vyas, K.H., Wnuck, K. (1982) A rapid and sensitive method

- for the determination of Diclofenac Sodium in plasma by high-performance liquid chromatography. *Anal. Letters*. 15, 1649-1663. Ref: CA: 98: 172421 c. 25-26
- 15- Chan, K.K.H., Vyas, K.H. (1985) Determination of Diclofenac Sodium in synovial fluid by high performance liquid chromatography. *Anal. Letters*. 18, 2507-2519. 27
- 16- Lingeman, H., Hulshoff, A., Underberg, W. J.W., Offerman, F.B. J.M. (1984) Rapid, sensitive and specific derivatization methods with 9-(hydroxymethyl) anthracene for the fluorimetric detection of carboxylic acids prior to reversed-phase high performance liquid chromatographic separation. *J. Chromatogr.* 290, 215-222. 28
- 17- Nielsen-kudsk, F. (1980) HPLC-determination of some anti-inflammatory, weak analgesic and uricosuric drugs in human blood plasma and its application to pharmacokinetics. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 47, 267-273. Ref: CA: 94: 24637 e. 29
- 18- Cavazzuti, G., Gagliardi, L., Amato, A., Profili, M., Zagarase, V. (1983). Color reactions of iodic acid as reagent for identifying drugs by thin-layer chromatography. *J. Chromatogr.* 268, 528-534. 30
- 19- Schumacher, A., Geissler, H.E., Mutschler, E. (1980) Quantitative determination of Diclofenac Sodium in plasma by absorption measurement with the direct evaluation help of thin-layer chromatograms. *J. Chromatogr.* 181, 512-515. 31
- 20 - Fartushnyi, A. F., Muzhanovskii, E.B., Sedov, A.I. Kvasov, E.V., Beikin, S.G., Matvienko, V.I. (1984) Identification and determination of Voltaren in biological materials. *Farm. Zh.* 4, 46-49 Ref: CA:101:185342 h
- 21- Daldrup, T., Susanto, F., Michalke, P. (1981) Combination of TLC, GLC (OV1 and OV17) and HPLC (RP 18) for a rapid detection of drugs and related compounds. *Fresenius Z. Anal. Chem.* 308, 413-427.
- 22- Fartushnyi, A.F., Muzhanovskii, E.B., Sedov, A.I. (1983) Identification and determination of Voltaren. *Farm. Zh.* 1, 52-54.
- 23- Wiegand, K., Watson, D., Cates, C. (1984) AMICA: A stopped flow analytical control system for small to medium sized laboratories. *Anal. Proc.* 21, 250-254.
- 24- Miyata, K., Shono, K.M., Takasugi, M. (1983) Pharmaceutical properties and purities of Diclofenac Sodium preparations. *Byoin Yakugaku.* 9, 389-393

- . Ciba-Geigy firmasının 1.9.1977 yılındaki dökümanı.
- . Sastr, C.S., Rao, A.R.M., Prasad, T.N.V. (1987) Spectrophotometric analysis of Diclofenac sodium and Piroxicam and their pharmaceutical preparations. Anal. Letters. 20, 349-359.
- . Sane, R.T., Samant, R.S., Nayak, V.G. (1987) High performance liquid chromatographic determination of Diclofenac Sodium from pharmaceutical preparations. Drug Dev. Ind. Pharm. 13 (7), 1307-1314 Ref: CA: 107: 121208k
- . Sane, R.T., Samant, R. S., Nayak, V.G. (1986) Colorimetric determination of Diclofenac sodium in pharmaceutical preparations. Indian Drugs. 24 (3), 161-162. Ref: CA:107: 13012 h
- . Giachetti, C., Paletti, P., Zanolo, G. (1987) determination of Diclofenac in plasma samples. Comparison between HRGC and HPLC. J. High Resolut. Chromatogr. Commun. 10 (8), 469-471. Ref: CA : 107: 211357 n
- Mingxin, H., Yanxin, Y. (1987) Determination of Sodium Diclofenac content in cold tablets. Yaowu Fenxi Zazhi 7 (1), 54-56. Ref: CA: 106:219684 s
- The United States Pharmacopeia. (1985) (USP XXI) 25 th Rev. March Printing Company, Easton Pa. 626-627.