

XÂY DỰNG QUY TRÌNH ĐỊNH LƯỢNG DICLOFENAC TRONG PHỨC HỢP DICLOFENAC, HYDROXYPROPYL VÀ β -CYCLODEXTRIN BẰNG QUANG PHỔ HẤP THỤ TỬ NGOẠI UV-VIS

Phùng Đức Truyền^{1*},
Nguyễn Thị Trúc Thanh¹, Bùi Thị Ngọc Yến¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xây dựng và thẩm định quy trình định lượng diclofenac trong phức hợp bao diclofenac, hydroxypropyl và β -cyclodextrin bằng quang phổ hấp thụ tử ngoại UV-Vis.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu thực nghiệm xây dựng và thẩm định quy trình định lượng diclofenac chuẩn trong phức hợp bao diclofenac - hydroxypropyl - β -cyclodextrin bằng phương pháp đo phổ UV-Vis, tại Khoa Dược, Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng, từ tháng 3/2025 đến tháng 5/2025.

Kết quả: Xây dựng thành công quy trình định lượng diclofenac trong phức hợp bao diclofenac - hydroxypropyl - β -cyclodextrin và thẩm định bằng phương pháp đo quang phổ hấp thụ UV-Vis theo hướng dẫn của ICH Q2/R2. Với tính tương thích hệ thống RSD (%) = 0,7279 (< 2%); tính đặc hiệu, giới hạn phát hiện (LOD): 1,358 $\mu\text{g/ml}$; giới hạn định lượng (LOQ): 4,114 $\mu\text{g/ml}$, độ chính xác RSD = 1,301 (< 2%); độ đúng nằm trong khoảng 90-110%.

Kết luận: Phương pháp đo phổ hấp thụ UV-Vis phù hợp để định lượng diclofenac trong phức hợp bao diclofenac - hydroxypropyl - β -cyclodextrin.

Từ khóa: Diclofenac, hydroxypropyl- β -cyclodextrin, UV-Vis, hấp thụ (A).

DEVELOPMENT OF A UV-VIS SPECTROPHOTOMETRIC METHOD FOR THE QUANTITATIVE DETERMINATION OF DICLOFENAC IN THE DICLOFENAC-HYDROXYPROPYL-B-CYCLODEXTRIN INCLUSION COMPLEX

ABSTRACT

Objectives: To develop and validate a UV-Vis spectrophotometric method for the quantitative determination of diclofenac in the diclofenac - hydroxypropyl - β -cyclodextrin inclusion complex.

Materials and methods: An experimental study was conducted to develop and validate a quantitative analytical procedure for diclofenac reference standard in the diclofenac - hydroxypropyl - β -cyclodextrin inclusion complex using UV-Vis spectrophotometry. The study was carried out at the Faculty of Pharmacy, Hong Bang International University, from March 2025 to May 2025.

Results: A quantitative method for the determination of diclofenac in the diclofenac-hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complex was successfully developed and validated using UV-Vis spectrophotometry in accordance with ICH Q2(R2) guidelines. The method demonstrated acceptable system suitability with an RSD of 0.7279% (< 2%). The method showed good specificity, with a limit of detection (LOD) of 1.358 $\mu\text{g/mL}$ and a limit of quantification (LOQ) of 4.114 $\mu\text{g/mL}$. Precision was satisfactory with an RSD of 1.301% (< 2%), and accuracy was within the acceptable range of 90-110%.

Conclusions: The UV-Vis spectrophotometric method is suitable for the quantitative determination of diclofenac in the diclofenac-hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complex.

Keywords: Diclofenac, hydroxypropyl - β -cyclodextrin, UV-Vis, absorption (A).

Chịu trách nhiệm nội dung: Phùng Đức Truyền, Email: phungductruyen@gmail.com

Ngày nhận bài: 28/7/2025; mời phản biện khoa học: 8/2025; chấp nhận đăng: 25/02/2026.

¹Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Diclofenac (DCF) là thuốc kháng viêm không steroid (NSAID), cấu trúc là một acid monocarboxylic

gồm acid phenylacetic và nhóm amino (2,6-dichlorophenyl) ở vị trí số 2. NSAID ức chế cyclooxygenase -1 và -2 (là enzym có chức năng

sản xuất prostaglandin - chất góp phần gây viêm và truyền tín hiệu đau). DCF giống như các NSAID khác, thường sử dụng làm liệu pháp đầu tiên trị liệu chứng đau, viêm cấp tính và mạn tính do nhiều nguyên nhân khác nhau. DCF thuộc nhóm II trong hệ thống phân loại sinh dược học, không tan trong nước, dễ tan trong methylen chlorid, tan trong methanol, ít tan trong ethanol 96% [1, 2]. Do đó, hiệu lực điều trị sẽ bị hạn chế nếu nồng độ DCF tại nơi hấp thu không đủ.

Đã có nhiều phương pháp được áp dụng nhằm cải thiện hoặc làm tăng độ tan trong nước của các dược chất kém tan, như đồng kết tủa, phân tán rắn, sử dụng hỗn hợp dung môi... Trong số đó, phương pháp tạo phức bao với các dẫn xuất cyclodextrin được sử dụng rộng rãi do khả năng làm tăng độ hòa tan trong nước của dược chất [3, 4, 5]. Đặc biệt, đối với các dược chất có nhiều nhóm kỵ nước như DCF, việc tạo phức với hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP β CD) có nhiều ưu điểm khi ứng dụng trong bào chế thuốc dùng qua da. HP β CD chỉ bao một phần các nhóm kỵ nước của phân tử DCF, tạo thành phức hợp có cấu trúc lưỡng tính, gồm phần thân nước và phần thân dầu, giúp cải thiện khả năng thấm qua các lớp của da. Tuy nhiên, việc các nhóm chức hoạt động hóa học của DCF bị bao trong phức hợp có thể làm giảm cường độ và độ đặc hiệu của một số phương pháp kiểm nghiệm.

Dược điển Việt Nam V hướng dẫn định lượng DCF natri (Na.DCF) trong chế phẩm, như phương pháp quang phổ hấp thụ tử ngoại và khả kiến, phương pháp sắc kí lỏng, phương pháp chuẩn độ đo điện thế đối với Na.DCF nguyên liệu. Tất cả các phương pháp đều áp dụng cho DCF ở dạng muối natri, chưa có phương pháp nào đề cập đến định lượng DCF ở dạng acid. Mặt khác, các phương pháp định lượng dùng cho muối Na.DCF có thể sẽ không phù hợp trong trường hợp DCF ở dạng acid và một phần phân tử DCF nằm trong phức bao [6].

Để làm cơ sở và thuận tiện trong nghiên cứu làm tăng độ tan bằng phương pháp tạo phức bao đối với DCF và HP β CD ứng dụng trong bào chế thuốc, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm xây dựng và thẩm định quy trình định lượng DCF trong phức hợp diclofenac - hydroxypropyl- β -cyclodextrin (DCF-HP β CD) bằng quang phổ hấp thụ tử ngoại UV-Vis.

2. ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng, hóa chất nghiên cứu

- Đối tượng nghiên cứu: quy trình định lượng DCF trong phức hợp DCF-HP β CD bằng quang phổ hấp thụ tử ngoại UV-Vis.

- Hóa chất, nguyên liệu: DCF chuẩn ($\geq 98\%$ Merck), HP β CD (KLEPTOSE® HP, Roquette Pháp), phức hợp bao DCF-HP β CD do Bộ môn Bào chế - Hóa lí, Khoa Dược, Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng cung cấp; một số dung môi dùng cho phân tích, kiểm nghiệm.

- Trang thiết bị sử dụng trong nghiên cứu:

Tên thiết bị	Mã số	Nguồn gốc
Cân phân tích (chính xác đến 0,1 mg)	Sartorius CPA224S	Đức
Máy quang phổ UV-Vis	Shimadzu UV-1800	Nhật Bản
Bình định mức	ISO LAB	Đức
Bể siêu âm	Sonorex RK 510H	Đức
Cân đo độ ẩm	XY-105MW	Trung Quốc

- Nghiên cứu thực hiện tại Khoa Dược, Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng, từ tháng 3/2025 đến tháng 5/2025.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu thực nghiệm xây dựng và thẩm định quy trình định lượng.

- Chuẩn bị mẫu:

+ Mẫu chuẩn: DCF (cân chính xác 5 mg DCF chuẩn, cho vào bình định mức 50 ml, lắc đều, thêm 35 ml dung dịch đệm phosphat pH 7,4, lắc kĩ; sau đó, siêu âm 10 phút để hòa tan hoàn toàn DCF chuẩn được dung dịch có nồng độ 100 μ g/ml). Hút chính xác 1 ml dung dịch trên vào bình định mức 10 ml, bổ sung dung dịch đệm phosphate pH 7,4 đến vạch, lắc đều, thu được dung dịch có nồng độ khoảng 10 μ g/ml; lọc qua màng lọc 0,45 μ m.

+ Mẫu thử: phức hợp bao DCF-HP β CD (cân chính xác một lượng phức bao DCF-HP β CD tương ứng với 5 mg DCF cho vào bình định mức 50 ml, thêm khoảng 30 ml dung dịch đệm phosphat pH 7,4 lắc kĩ; sau đó, đem siêu âm 10 phút để hòa tan hoàn toàn DCF; bổ sung dung dịch đệm phosphat pH 7,4 đến vạch, lắc đều). Hút chính xác 1 ml dung dịch trên vào bình định mức 10 ml, bổ sung dung dịch đệm phosphat pH 7,4 đến vạch, lắc đều; lọc qua màng lọc 0,45 μ m.

+ Mẫu HP β CD: cân chính xác 30 mg HP β CD (tương ứng với lượng HP β CD trong phức DCF-HP β CD chứa 5 mg DCF) vào bình định mức 50 ml, thêm khoảng 30 ml dung dịch đệm phosphat pH 7,4, lắc kĩ đến khi tan hoàn toàn. Bổ sung dung dịch đệm phosphat pH 7,4 đến vạch, lắc đều. Hút chính

xác 1 ml dung dịch trên cho vào bình định mức 10 ml, bổ sung dung dịch đệm phosphat pH 7,4 đến vạch, lắc đều; lọc qua màng lọc 0,45 µm.

- Phương pháp tiến hành: quét phổ UV-Vis từ 200-400 nm, tìm bước sóng hấp thụ cực đại của DCF (khoảng 275 nm). Đo độ hấp thụ phổ UV-Vis của mẫu chuẩn, mẫu thử, mẫu HPβCD tại bước sóng 275 nm (từ kết quả quét phổ), dùng dung dịch đệm phosphat pH 7,4 làm mẫu trắng. Phép thử chỉ có giá trị khi độ hấp thụ của dung dịch HPβCD tại bước sóng 275 nm nằm trong khoảng ± 0,001.

- Tính kết quả: tính hàm lượng DCF trong phức bao DCF-HPβCD theo chế phẩm hiện trạng, tính theo công thức:

$$X\% = \frac{A_t}{A_c} \times C_c \times 50 \times 10 \times \frac{1}{1000} \times \frac{100}{P}$$

Trong đó: X% là hàm lượng DCF trong phức bao DCF-HPβCD; At là độ hấp thụ của mẫu thử tại bước sóng 275 nm; Ac là độ hấp thụ của mẫu chuẩn tại bước sóng 275 nm; Cc là nồng độ của mẫu chuẩn (µg/ml); p là lượng phức cân (mg).

- Thẩm định quy trình:

+ Tính tương thích hệ thống: tiến hành 6 lần đo độ hấp thụ mẫu chuẩn DCF nồng độ 10 µg/ml. Ghi lại độ hấp thụ và phổ UV-Vis. Yêu cầu: giá trị RSD < 2%.

+ Tính đặc hiệu: quét phổ hấp thụ UV-Vis (200-400 nm) của mẫu chuẩn, mẫu thử và mẫu HPβCD. Yêu cầu: mẫu thử phải có phổ hấp thụ từ ngoại và bước sóng hấp thụ cực đại (275 ± 1 nm) giống mẫu chuẩn; mẫu HPβCD không có bước sóng hấp thụ cực đại tại 275 ± 1 nm.

+ Tính tuyến tính: chuẩn bị một dãy dung dịch chuẩn có nồng độ từ 2,5 µg đến 20 µg. Tiến hành đo độ hấp thụ các dung dịch chuẩn ở bước sóng 275 ± 1 nm. Mỗi mức nồng độ đo 3 lần, lấy giá trị trung bình. Tính hệ số tương quan R và thiết lập phương trình hồi quy tuyến tính giữa nồng độ và độ hấp thụ. Đánh giá tính tương thích của phương trình hồi quy bằng trắc nghiệm F (F test, phân phối Fischer) để. Kiểm tra ý nghĩa của các hệ số Bi trong phương trình hồi quy bằng trắc nghiệm t (t test, phân phối Student). Yêu cầu: hệ số tương quan R giữa nồng độ và độ hấp thụ phải lớn hơn 0,990.

- Giới hạn phát hiện (LOD) và giới hạn định lượng (LOQ): tính toán dựa vào phương trình hồi quy tuyến tính và độ lệch chuẩn của phép đo độ hấp thụ phổ UV-Vis.

+ Độ chính xác: chuẩn bị 6 dung dịch mẫu thử và đo độ hấp thụ tại bước sóng 275 ± 1 nm. Tính giá trị trung bình () và độ lệch chuẩn (SD) tương đối

RSD% để đánh giá độ chính xác. Yêu cầu: độ lệch chuẩn tương đối của 6 mẫu đo phải ≤ 2%.

+ Độ đúng: chuẩn bị 9 dung dịch mẫu thử phức hợp bao DCF-HPβCD có nồng độ DCF 5 µg/mL. Đo độ hấp thụ phổ UV-Vis ở bước sóng 275 ± 1 nm, xác định nồng độ DCF. Thêm DCF chuẩn vào mẫu thử, cụ thể: 3 mẫu đầu thêm 80% DCF so với lượng DCF có trong mẫu; 3 mẫu tiếp thêm 100% DCF so với lượng DCF có trong mẫu; 3 mẫu sau thêm 120% DCF so với lượng DCF có trong mẫu. Tiến hành đo phổ UV-Vis ở bước sóng 275 ± 1 nm, ghi nhận kết quả. Yêu cầu: tỉ lệ phục hồi nằm trong khoảng 90-110%.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

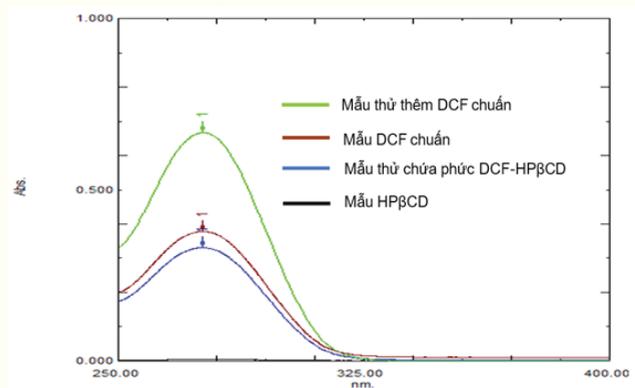
3.1. Tính tương thích hệ thống

Bảng 1. Kết quả tính tương thích hệ thống

TT	Mẫu	Độ hấp thụ (A)	Kết quả
01	M1	0,341	\bar{X} : 0,3412 SD: 0,0025 RSD(%): 0,7279 (< 2%)
02	M2	0,346	
03	M3	0,339	
04	M4	0,341	
05	M5	0,340	
06	M6	0,340	

Quy trình định lượng DCF bằng phương pháp đo phổ hấp thụ UV-Vis đạt tính tương thích hệ thống với độ lệch chuẩn tương đối RSD (%) = 0,7279 (đạt yêu cầu < 2%).

3.2. Tính đặc hiệu



Hình 1. Phổ đồ UV-Vis trong môi trường đệm phosphat pH 7,4 của HPβCD, mẫu thử chứa phức hợp bao DCF-HPβCD, DCF chuẩn, mẫu thử thêm DCF chuẩn (trục hoành: bước sóng λ; trục tung: độ hấp thụ A).

Trên phổ đồ thấy dung dịch mẫu trắng chứa HPβCD hầu như không hấp thụ trong vùng bước sóng 200-400 nm; dung dịch mẫu chuẩn và mẫu thử đều có đỉnh hấp thụ cực đại tại bước sóng 275 ± 1 nm. Đồng thời, dung dịch mẫu thử thêm chuẩn

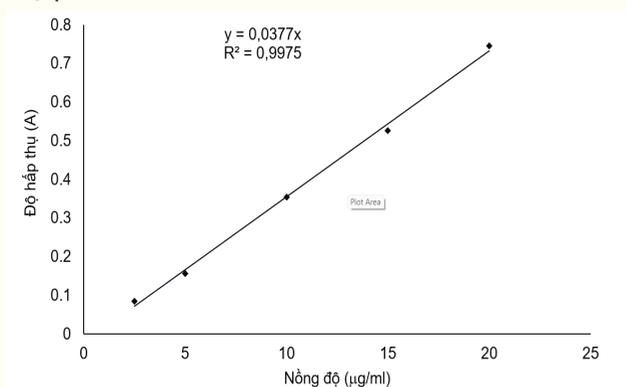
có sự gia tăng cường độ hấp thụ tại bước sóng 275 ± 1 nm. Phương pháp đo phổ hấp thụ UV-Vis định lượng DCF trong phức hợp bao DCF-HPβCD đạt tính đặc hiệu.

3.3. Tính tuyến tính

Bảng 2. Sự tương quan giữa nồng độ và độ hấp thụ phổ UV-Vis của dung dịch DCF chuẩn

Mẫu chuẩn	1	2	3	4	5
Nồng độ (µg/ml)	2,5	5	10	15	20
Độ hấp thụ (275 ± 1 nm)	0,085	0,157	0,354	0,527	0,746

- Đồ thị mỗi tương quan giữa nồng độ và độ hấp thụ phổ UV-Vis:



Hình 2. Đồ thị biểu diễn mối tương quan giữa nồng độ (µg/ml) và độ hấp thụ (A) phổ UV-Vis của DCF trong dung dịch chuẩn.

- Trắc nghiệm tính tương thích của phương trình hồi quy bằng trắc nghiệm Fisher:

$F = 1214,290 > F_{\alpha} (0,05;1,3) = 10,128$: phương trình hồi quy tương thích.

- Kiểm tra ý nghĩa của các hệ số Bi bằng trắc nghiệm t (T test student):

$t_0 = 1,692 < t_{0,05} = 3,182$: hệ số B_0 không có ý nghĩa.

$t = 75,576 > t_{0,05} = 3,182$: hệ số B có ý nghĩa.

- Phương trình hồi quy tuyến tính: $\hat{y} = 0,0377x$ với $R^2 = 0,9975$.

- Giới hạn phát hiện: $LOD = 3,3\sigma/S = 3,3 \times 0,016683/0,0377 = 1,358 \mu\text{g/ml}$.

- Giới hạn định lượng: $LOQ = 10\sigma/S = 10 \times 0,016683/0,0377 = 4,114 \mu\text{g/ml}$.

3.4. Độ chính xác

Bảng 3. Độ chính xác của quy trình định lượng DCF trong phức hợp bao DCF-HPβCD

Mẫu	Lượng phức (g)	Độ hấp thụ (275 nm)	CDCF (µg/ml)	Kết quả
1	0,0324	0,374	9,920	Số lần thực nghiệm (n = 6) = 9,9425; SD = 0,1293; RSD = 1,301; Khoảng tin cậy: $\mu = 9,9425 \pm 0,1293$
2	0,0326	0,372	9,867	
3	0,0333	0,379	10,053	
4	0,0351	0,380	10,080	
5	0,0324	0,367	9,735	
6	0,033	0,377	10,000	

Kết quả thực nghiệm đánh giá độ chính xác của phương pháp định lượng DCF trong phức hợp bao DCF-HPβCD thấy hàm lượng trung bình DCF = $9,9425 \pm 0,1293 \mu\text{g/mL}$, RSD = 1,301 (đạt yêu cầu < 2%).

3.5. Độ đúng

Bảng 4. Độ đúng quy trình định lượng DCF trong phức hợp bao DCF-HPβCD

Mức	Mẫu	Lượng phức (mg)	DCF chuẩn thêm (mg)	Độ hấp thụ (275 nm)	DCF chuẩn tìm lại (mg)	Tỉ lệ phục hồi
80%	1	29,0	4,20	0,675	3,95	94%
	2	29,5	4,13	0,684	4,07	99%
	3	30,0	4,10	0,683	4,06	99%
100%	4	30,1	5,10	0,740	4,81	94%
	5	30,2	5,10	0,735	4,75	93%
	6	29,8	5,10	0,736	4,76	93%
120%	7	31,0	6,00	0,850	6,27	105%
	8	30,9	6,10	0,860	6,41	105%
	9	30,5	6,00	0,845	6,21	103%

Quy trình định lượng DCF trong phức hợp bao DCF-HPβCD đạt độ đúng với tỉ lệ phục hồi ở các mức nồng độ nằm trong khoảng 90-110% và có tỉ lệ phục hồi trung bình là 98%.

4. BÀN LUẬN

Gốc benzyl của DCF trong nghiên cứu này được bao trong khoang kị nước của HP β CD với đỉnh hấp thụ cực đại và tín hiệu của phức hợp bao DCF-HP β CD rất rõ ở khoảng bước sóng 275 ± 1 nm, phù hợp với bước sóng cực đại của DCF chuẩn. HP β CD trong phức hợp bao DCF-HP β CD không có đỉnh hấp thụ cực đại ở bước sóng hấp thụ của DCF nên không ảnh hưởng đến phương pháp và kết quả đo. Như vậy, có thể sử dụng phương pháp đo quang phổ hấp thụ tử ngoại UV-Vis để định lượng DCF trong phức hợp bao DCF-HP β CD. Trong nhiều phương pháp định lượng DCF đang sử dụng, có phương pháp chuẩn độ đo điện thế theo Dược điển Việt Nam V. Tuy nhiên, kết quả phụ thuộc rất nhiều vào các bước pha dung dịch chuẩn độ, cách tiến hành, xác định điểm tương đương và thao tác của kĩ thuật viên. Ngoài ra, phương pháp này cũng tốn nhiều thời gian để hoàn thành một mẫu định lượng [6]. Vì vậy, phương pháp sắc kí lỏng hiệu năng cao vẫn được coi là “tiêu chuẩn vàng” trong phân tích kiểm nghiệm, song, cần có thiết bị đắt tiền và thời gian phân tích lâu hơn [7, 8, 9].

Phương pháp đo phổ hấp thụ tử ngoại UV-Vis có các bước tiến hành tương đối dễ dàng. Hiện nay, máy đo quang phổ UV-Vis được trang bị ở hầu hết các phòng nghiên cứu. Do đó, đây là một trong những phương pháp định lượng đơn giản, phù hợp để áp dụng trong nghiên cứu phát triển thuốc. Hạn chế lớn nhất của phương pháp này là không thể áp dụng với những chất không có phổ hấp thụ UV cực đại hoặc phổ hấp thụ UV không rõ nằm trong vùng UV-Vis.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi nêu trên đã chứng minh quy trình định lượng DCF trong phức hợp DCF-HP β CD bằng quang phổ hấp thụ tử ngoại UV-Vis đạt các tiêu chuẩn về tính tương thích hệ thống, tính đặc hiệu, tính tuyến tính, độ chính xác, độ đúng.

5. KẾT LUẬN

Xây dựng thành công quy trình định lượng diclofenac trong phức hợp bao diclofenac-hydroxypropyl- β -cyclodextrin và thẩm định bằng phương pháp đo phổ hấp thụ UV-Vis theo hướng dẫn của ICH Q2/R2 (2023). Kết quả đạt yêu cầu với tính tương thích hệ thống RSD (%) = 0,7279; tính đặc hiệu, giới hạn phát hiện (LOD): 1,358 μ g/ml; giới hạn định lượng (LOQ): 4,114 μ g/ml, độ chính xác RSD = 1,301; độ đúng nằm trong khoảng 90-110%. Quy trình này hoàn toàn có thể áp dụng để định lượng diclofenac tự do hoặc trong phức hợp bao diclofenac - hydroxypropyl - β -cyclodextrin trong nghiên cứu phát triển thuốc.

Lời cảm ơn: nghiên cứu này được Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng cấp kinh phí thực hiện với mã số đề tài GVTC 18.37.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Fre'dérique Bariguián Revel, Marina Fayet, Martina Hagen, “Topical DCF, an efficacious treatment for osteoarthritis: a narrative review”, *Rheumatol Ther*, 7, pp. 217-236, <https://doi.org/10.1007/s40744-020-00196-6>, 2020
2. Bing Xiea, Yaping Liua, Xiaotong Lia, Pei Yangb, Wei He, “Solubilization techniques used for poorly water-soluble drugs”, *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 14 (11), pp. 4683-4716, <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2024.08.027>, 2024.
3. Oana Elena Nicolaescu, et al., “Review Cyclodextrins: enhancing drug delivery, solubility and bioavailability for modern therapeutics”, *Pharmaceutics*, 17, 288. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17030288>, 2025.
4. Chihiro Tsunoda, Kanji Hasegawa, Ryosuke Hiroshige, Takahiro Kasai, Hideshi Yokoyama, Satoru Goto, “Effect of Cyclodextrin complex formation on solubility changes of each drug due to intermolecular interactions between acidic NSAIDs and basic 2 blockers”, *Molecular Pharmaceutics*, 20 (10), 5032-5042, DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.3c00291, 2023.
5. Álvaro Sarabia-Vallejo, María del Mar Caja, Ana I. Olives, M. Antonia Martín, and J. Carlos Menéndez, “Cyclodextrin inclusion complexes for improved drug bioavailability and activity: synthetic and analytical aspects”, *Pharmaceutics*, 15, 2345, DOI: 10.3390/pharmaceutics15092345, 2023.
6. Hội đồng Dược điển Việt Nam, Bộ Y tế, *Dược điển Việt Nam V*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 344-347, 2017.
7. Lê Thị Quỳnh Nga, Nguyễn Thị Hồng Hạnh, Trần Thị Hồng Anh “Xây dựng và thẩm định quy trình định lượng diclofenac natri trong viên đạn bằng phương pháp HPLC”, *Tạp chí Kiểm nghiệm thuốc*, số 4, tập 18, (70), tr. 1-6, 2020.
8. Merve nenni, Ayşegül doğan, Mustafa celebier, Murat soyseven, Mustafa sinan kaynak, hassan. Aboul-enein, Göksel arli, “Ultrafiltration-based sample preparation and HPLC-UV determination of diclofenac in human plasma samples”, *Turkish Journal of Chemistry*, 46: pp. 777-785, <http://journals.tubitak.gov.tr/chem>, 2022.
9. Lê Thị Thu, Nguyễn Thị Quỳnh Giang, Phạm Văn Quang, Lê Thị Mỹ Hoa, Đoàn Cao Sơn, “Tổng hợp và tinh chế tạp chất A của DCF đạt chất lượng làm nguyên liệu thiết lập tạp chuẩn”, *Tạp chí Kiểm nghiệm thuốc*, số 4, tập 18, (70), tr. 18-26, 2020. □