

## 二氟尼柳胶囊溶出度的研究

林 芳 王胜浩 韩锦文(杭州 310013 浙江省医学科学院药物所)

**摘要** 目的:通过对二氟尼柳胶囊溶出速率的评价,以期得到一个有较好溶出特性的胶囊剂。方法:参照 USP23 版二氟尼柳片剂的溶出度测定方法,用紫外分光光度计测定溶出度。结果:二氟尼柳胶囊溶出度的方法回收率为 100.27%,RSD 为 0.62%,重现性与均一性都较好。胶囊较原料的溶出度明显加快;与片剂相比,胶囊 5 min 时的溶出有一滞后时间,但  $T_{80}$  两者无显著差异(胶囊  $T_{80} = 12.80$  min,片剂  $T_{80} = 13.04$  min)。结论:二氟尼柳胶囊所选择的赋形剂能明显提高其溶出速率,胶囊与片剂均符合 USP23 版所规定的溶出限度。

**关键词** 二氟尼柳;胶囊;溶出度

### Study on the dissolution of diflunisal capsules

Lin Fang(Lin F), Wang Shenghao( Wang SH), Han Jinwen( Han JW) (Institute of Materia Medica, Zhejiang Academy of Medical Sciences, Hangzhou 310013)

**ABSTRACT OBJECTIVE:**The dissolutions of diflunisal capsules were compared to find a product with good release properties. **METHODS:** Referring to the USP XXIII, the dissolution of diflunisal capsule was determined by UV spectrophotometer and compared with those of both diflunisal material and its tablets (made by merck corporation). **RESULTS:** The dissolution of capsules had good repeatability. The average recovery was 100.27% (RSD = 0.62%). The in vitro release of capsules was faster than those diflunisal material and available tablets. There were no significant differences between  $T_{80}$  of capsules (12.80 min) and that of tablet (13.04 min). **CONCLUSION:** Compared with the imported tablets, the capsules formulated with CMS-Na have a similar release matrix model and release rate.

**KEY WORDS** diflunisal, capsule, dissolution

二氟尼柳(氟苯水杨酸, Diflunisal)为水杨酸衍生物,属非甾体消炎镇痛药,其消炎、解热、镇痛作用较阿司匹林强<sup>[1,2]</sup>。1975年二氟尼柳片剂首次在美国上市,现已被美、英两国药典收载(USP23版, BP 1993版),迄今为止在 70 多个国家广泛应用。

二氟尼柳为一疏水性较强的水不溶性药物,因而对其胶囊的溶出度有一定的影响。为了使二氟尼柳胶囊的溶出度达到 USP23 版所规定的溶出限度,我们选用了能提高主药溶出的辅料作为二氟尼柳胶囊的赋形剂,制成胶囊后对其溶出度进行了研究与评价。

#### 1 材料与仪器

二氟尼柳对照品(巨化集团制药厂);二氟尼柳片剂(Merck公司, No 3390)。210A 紫外分光光度计(日本岛津);RC-2A 药物溶出仪(天津大学精密仪器厂)。

#### 2 实验方法

**2.1 二氟尼柳胶囊的制备** 取主药二氟尼柳与 CMS-Na 按一定比例混合,制粒、干燥,装胶囊即得。

**2.2 最大吸收波长的选择** 参照 USP23 版二氟尼柳片剂的溶出度方法,选用 pH7.20, 0.1 mol/L 三羟甲基甲烷缓冲液(0.1 mol/L Tris Buffer)作为溶出介质,取二氟尼柳对照品制成每 1 ml 约含 25  $\mu$ g 的溶液,照分光光度法<sup>[3]</sup>测定并扫描,结果显示在 306nm 波长处有最大吸收(图 1),与 USP23 版中二氟尼柳片剂溶出度测定时所选用波长一致。

**2.3 标准曲线的绘制** 取二氟尼柳对照品适量,精密称定后用 0.1 mol/L Tris Buffer 溶解并制成 0.5 mg/ml 的溶液,分别吸取 0.1, 0.3, 0.5, 1.0 和 1.4 ml 于 10 ml 量瓶中,加 0.1 mol/L Tris Buffer 至刻度,摇匀,照分光光度法<sup>[3]</sup>于 306nm 波长处分别测定吸收度。经线性回归得直线回归方程: $c = 89.2055 A - 1.5275$ ,  $r = 0.9999$ ,表

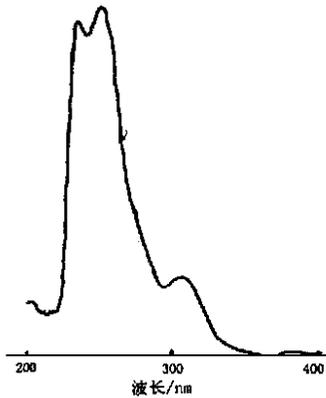


图1 二氟尼柳对照品在0.1 mol/L Tris Buffer中的UV图

明二氟尼柳在5.0~70 μg/ml浓度范围内与吸收度呈良好的线性关系。

**2.4 回收率试验** 精密称取二氟尼柳对照品适量共5份,于每一份中加相对应量的空白辅料,用0.1 mol/L Tris Buffer制成每1 ml中约含20 μg二氟尼柳的溶液,照分光光度法<sup>[3]</sup>于306 nm波长处测定吸收度,按上述标准曲线计算,结果见表1。

表1 二氟尼柳回收率试验

加入量/mg	测得量/mg	回收率/%	平均值/%	RSD/%
9.65	9.67	100.21		
11.42	11.35	99.39		
10.51	10.57	100.57	100.27	0.62
10.10	10.21	101.09		
9.98	9.99	100.10		

**2.5 溶出度试验方法** 照中国药典95版二部溶出度测定第二法,以0.1 mol/L Tris Buffer为溶出介质,温度(37±0.5)℃,转速50 r/min,分别于5,10,15,20和30 min取样5 ml,经0.45 μm微孔滤膜滤过,同时补加新鲜介质5 ml。滤液冷却至室温,精密吸取2 ml,用0.1 mol/L Tris Buffer稀释成10 ml,摇匀,于紫外306 nm波长处分别测定吸收度,根据标准曲线计算溶出百分率。

### 3 结果与讨论

**3.1 二氟尼柳胶囊与原料的溶出度比较** 将二氟尼柳原料直接装入胶囊后与本室自制的胶囊进行溶出度的比较,结果见表2,图2。

表2 二氟尼柳原料与胶囊的溶出度比较/ $\bar{x} \pm s, n=6$

样品	溶出百分率/%				
	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min
原料	5.06±1.19	20.35±11.36	31.95±13.52	43.29±9.18	54.75±8.82
胶囊	20.17±3.18	75.98±6.13	85.33±5.02	89.74±5.40	96.96±7.96

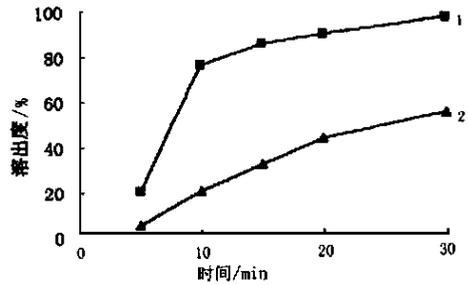


图2 二氟尼柳原料与胶囊的溶出曲线

1-胶囊;2-原料

将表2中的数据经最小二乘法拟合Weibull直线方程<sup>[4]</sup>,求得体外溶出的Weibull参数,结果见表3。

表3 二氟尼柳原料与胶囊溶出参数的比较

样品	T <sub>50</sub> /min	T <sub>d</sub> /min	T <sub>80</sub> /min	m
原料	23.88	30.33	41.39	1.53
胶囊	8.48	10.88	15.04	1.47

从以上各参数可以看出:本室自制的胶囊所选用赋形剂CMS-Na可提高制剂的崩解,从而增加主药的溶出。原料的T<sub>80</sub>(溶出80%所需时间)为41.40 min,而胶囊只需15.40 min。

### 3.2 重现性试验

取不同批次的胶囊测定其溶出曲线,结果见表4。

表4 3批二氟尼柳胶囊的溶出度比较/ $\bar{x} \pm s, n=6$

批次	溶出百分率/%				
	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min
1	16.92±3.25	76.94±0.90	85.55±6.77	91.60±9.02	95.27±10.15
2	20.78±0.59	70.08±3.38	85.23±1.35	89.37±0.91	94.31±6.08
3	22.82±1.94	78.42±3.90	81.08±3.61	92.40±0.68	96.30±1.26

以上结果显示:3个不同批次的二氟尼柳胶囊溶出度基本一致,30 min均达80%以上,重现性较好。

**3.3 溶出度的均一性试验** 取同一批的胶囊进行均一性试验,结果见表5。

表5 二氟尼柳胶囊的均一性试验

	溶出百分率/% ,min				
	5	10	15	20	30
1	20.17	77.17	80.55	82.96	89.44
2	18.88	70.32	81.41	84.35	90.13
3	19.25	75.49	86.53	89.85	96.76
4	16.96	79.06	84.27	89.97	94.98
5	21.44	80.26	83.26	84.78	95.28
6	22.35	72.31	79.99	88.56	96.11
$\bar{x} \pm s$	19.84±1.93	75.77±3.87	82.67±2.49	86.75±3.07	93.78±3.17

表5显示二氟尼柳胶囊的均一性较好,30 min的平均溶出度为93.78%±3.17%。

### 3.4 二氟尼柳胶囊与Marck公司产片剂的溶出度比

中国现代应用药学杂志2000年4月第17卷第2期

较,结果见表6,图3。

表6 二氟尼柳胶囊与进口片剂溶出度比较/ $\bar{x} \pm s, n=6$

样品	溶出百分率/ %				
	5min	10min	15min	20min	30min
胶囊	19.84 ± 1.93*	75.77 ± 3.87	82.67 ± 2.49	86.75 ± 3.07	93.78 ± 3.17
片剂	37.03 ± 3.70	76.27 ± 4.37	87.13 ± 3.09	92.21 ± 2.51	97.76 ± 1.78

注: \*  $P < 0.01$

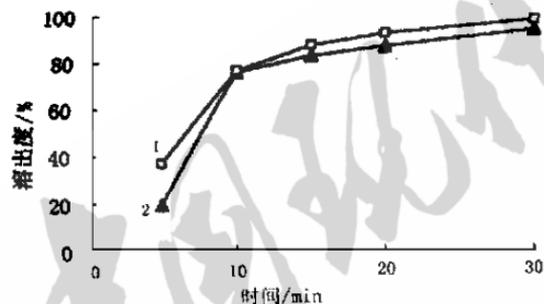


图3 二氟尼柳胶囊与进口片剂的溶出曲线

1 - 片剂; 2 - 胶囊剂

将表6中数据经最小二乘法拟合 Weibull 直线方程<sup>[4]</sup>,求得体外溶出的 Weibull 参数,结果见表7。

将表6中二氟尼柳胶囊与进口片剂的溶出度经  $t$  检验,结果表明5 min 时的溶出度有显著性差异( $P <$

表7 二氟尼柳胶囊与进口片剂的溶出参数的比较

样品	$T_{50}/\text{min}$	$T_d/\text{min}$	$T_{80}/\text{min}$	$m$
胶囊	8.34	10.05	12.80	1.97
片剂	6.28	8.62	13.04	1.15

0.01)。这是因为胶囊的外壳能使其溶出产生一滞后时间,一旦胶囊壳溶化后主药则迅速溶出。从表7中可以看出片剂的  $T_{80}$  为 13.04 min, 胶囊  $T_{80}$  为 12.80 min, 两者无显著性差异,均符合 USP23 版所规定的 30 min 溶出量应为 80% 以上的限度标准。

#### 参考文献

- 1 Stone CA, Vanarman CG, Lottl VJ, et al. Pharmacology and toxicology of diflunisal. Br J Clin Pharmacol, 1977, 4(Suppl 1): 19.
- 2 Steelman SL, Ciriilo VJ, Termpo KF. The chemistry, pharmacology and clinical pharmacology of diflunisal. Current Medical Research and Opinion, 1978, 5(7): 506.
- 3 中国药典. 二部. 1995.
- 4 王胜浩, 林芳, 韩锦文, 等. 预胶化淀粉制备阿昔洛韦胶囊的体外溶出和生物利用度. 中国医药工业杂志, 1998, 29(5): 213.

收稿日期: 1998 - 11 - 10