·药剂学·

国产氟苯水杨酸胶囊剂与进口片剂溶出度的比较

林 芳 王胜浩 王国强 韩锦文(浙江省医学科学院药物所 杭州 310013)

摘要 目的: 对国产氟苯水杨酸胶囊剂与进口片剂进行溶出度的比较。方法: 参照 USP23 版氟苯水杨酸片剂的溶出度测定方法, 用紫外分光光度仪测定其含量。结果: 测定方法的平均回收率为 100.27%, *RSD* 为 0.62%, 溶出度的重现性与均一性都较好。胶囊剂与片剂溶出 80% 所需的时间分别为 12.80min 与 13.04min。结论: 胶囊剂与片剂均符合质量标准中所规定的溶出限度, T_{80}两者无显著性差异。

关键词 氟苯水杨酸; 胶囊; 片剂; 溶出度

Study on the dissolution of diflunisal capsules

Lin fang, Wang S eng ao, Wang Guoqiang, Han Jinwen (Institute of Materia Medica, Z ejiang Academy of Medical Sciences, Hangz ou 310013)

ABSTRACT OBJECTIVE: T e vitro release of diflunisal capsules were compared wit t e tablets (imported, made by Merck Corporation). **METHODS:** Referring to t e USP XXIII, t e dissolution and t e content of two kinds of dosage forms containing diflunisal were determined by UV spectrop olometer respectively. **RESULTS:** T e average recovery was 100.27% (*RSD* = 0.62%). T e in vitro release of capsules was faster t at of diflunisal material and available tablets. T_{80} of capsules was 12.8min vs. 13.08min of tablets. **CONCLUSION:** T e rate of dissolution as no significance differences between t e capsules and t e imported tablets.

KEY WORDS diflunisal; capsule; tablet; dissolution

氟苯水杨酸(Diflunisal)为水杨酸衍生物, 其解热镇痛抗炎作用强于阿司匹林[1,2]。氟苯水杨酸及其片剂已被美国药典 23 版和英国药典 1993 年版收载。氟苯水杨酸原料本身是一种疏水性很强的水不溶性药物, 因而会影响片剂的溶出速率, 美国药典 23 版规定其片剂的溶出限度为 30min, 不得少于 80%, 为此我们就国产胶囊剂与进口片剂进行了溶出度的比较, 考察其胶囊剂是否能达到所规定的溶出限度, 以期提高疗效。

1 材料与仪器

氟苯水杨酸对照品(巨化集团制药厂), 氟苯水杨酸胶囊剂(巨化集团制药厂), 氟苯水杨酸片剂(Merck 公司)。210-A 紫外分光光度仪(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 最大吸收波长的选择

参照美国药典 23 版氟苯水杨酸片剂的溶出度方法, pH7.20, 0.1mol/L 三羟甲氨基甲烷缓冲液(Tris Buffer)作为溶出介质, 取氟苯水杨酸对照品制成每 1ml 约含 25μg 的溶液, 照分光光度法[3]测定并扫描, 结果显示在 306nm 波长处有最大吸收(图 1)。

2.2 线性范围

精密称取氟苯水杨酸对照品适量, 按上述方法梯度稀释后于 λ_{max} 306nm 处测定 A 值, 经线性回归得直线方程: $C = 89.2055A - 1.5275$,

$r = 0.999$, 其线性范围为 5.0~ 7.0μg/ml。

2.3 回收率试验

表 1 氟苯水杨酸回收率试验的结果 ($n = 3$)

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

2.4 溶出度试验方法

照中国药典 1995 年版二部溶出度测定第二法, 以 Tris Buffer 为溶出介质, 温度 37 ± 0.5℃, 50r/min, 定时取样 5ml, 过滤, 同时补加新鲜介质 5ml。滤液冷却至室温, 精密吸取 2ml, 稀释至 10ml, 摇匀, 于紫外 306nm 波长处分别测定 A 值, 根据标准曲线计算溶出速率。

3 实验结果

3.1 重现性试验

取不同批次的氟苯水杨酸胶囊剂测定其溶出速率, 结果见表 2, 显示其重现性良好。

表 2 三批氟苯水杨酸胶囊剂溶出速率的比较 ($n = 6$)

批次	溶出速率(%) X ± SD 5min	10min	15min	20min	30min
1	19.84±1.93	75.77±3.87	82.67±2.49	86.75±3.07	93.78±3.17
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

3.2 均一性试验

同一批的氟苯水杨酸胶囊剂进行均一性试验, 结果见表 3, 其均一性较好, 30min 的平均溶出速率为(93.78±3.17)%。

表 3 氟苯水杨酸胶囊剂的均一性试验

	溶出速率(%) 5min	10min	15min	20min	30min
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
X ± SD	19.84±1.93	75.77±3.87	82.67±2.49	86.75±3.07	93.78±3.17

3.3 国产氟苯水杨酸胶囊剂与进口片剂溶出速率的比较 结果见表 4, 图 2($P < 0.01$)。

表 4 国产氟苯水杨酸胶囊剂与进口片剂溶出速率的比较($n = 6$)

样品	溶出速率(%) X ± SD 5min	10min	15min	20min	30min
胶囊剂	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

将表4中数据经最小乘法拟合 Weibull 直线方程[4], 求得体外溶出的 Weibull 参数, 见表5。

表 5 国产氟苯水杨酸胶囊剂与进口片剂的溶出参数的比较

样品	T_{50}(min)	Td(min)	T_{80}(min)	m
胶囊剂	8.34	10.05	12.80	1.97
片剂	6.28	8.62	13.04	1.15

4 讨论与结论

将表3中氟苯水杨酸胶囊剂与片剂的溶出速率经 t 检验, 结果显示5min 时两者的溶出速率有显著性差异($P < 0.01$), 这是因为胶囊壳所造成的溶出滞后现象, 一旦胶囊壳溶化, 其主药就迅速溶出。10min 时的溶出率两者则无显著性差异。从表5中的溶出参数也可看 T_{80}(溶出80%所需的时间) 胶囊剂为12.80min, 片剂为13.04min, 两者基本一致, 均符合质量标准中溶出限度:"30分钟时的溶出达80%以上"的规定。

参考文献

1 Stone C. A, Vanarman C. G. Lottl V. J, et al: P armacology and Toxicology of Diflunisal. Br J. Clin. P armacal, 1977, 4(Suppl): 19

2 Steelman S. L. Ciriilo V. J. and Tempero K. F. et al: T e C emistry, P armacology and Clinical P armacology of Diflunisal. Current Medical Researc and Opinion, 1978, 5(7): 506

3 中国药典. 1995 年版二部. 附录 18 页

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: 1999- 04- 19)

苦参凝胶的制备及应用

李 硕 陈相明 徐 立(海军 412 医院 宁波 315132)

摘要 目的: 减少苦参栓的刺激性。方法: 将苦参栓改变成凝胶剂, 并设立对照组(甲硝唑栓)为对照组, 检查其临床效果。结果: 苦参凝胶剂刺激性小于栓剂, 疗效优于甲硝唑栓, $P < 0.05$。结论: 苦参凝胶临床疗效优于甲硝唑栓剂。

关键词 苦参; 凝胶剂; 滴虫性阴道炎; 临床应用

滴虫性阴道炎是妇女常见病, 其发病率高, 疗程长, 给患者带来了痛苦与烦恼, 临床上的几种常用药物疗效均不十分理想。为此我们研制了苦参凝胶, 经临床验证, 总有效率达 96.2%, 效果显著。现报告如下:

1 处方

苦参总碱 70g; CMC- Na 30g

甘 油 100g; 蒸馏水 加至 1000ml。

2 制备方法

2.1 取苦参总碱置于烧杯中, 加水约 600ml, 加热至完全溶解, 以稀盐酸调节 pH 值至 4~ 5, 得 A 液。

2.2 取 CMC- Na 置于烧杯中, 加甘油充分混匀, 放置约 30min 后缓慢加入 A 液, 边加边搅至均匀, 再放置 1~ 2 后加水至全量, 搅匀后置输液瓶中, 封盖, 于 100℃流通蒸气灭菌 30min, 分装即得。

3 刺激性实验

取本品适量(约相当于人体重每 kg 用药剂量的 2~ 3 倍) 置家兔阴道中 12 , 24 , 观察其阴道粘膜, 未见红肿, 充血和渗出增多现象。

4 质量控制

4.1 性状 本品应为棕色透明的粘稠胶体, 无肉眼可见颗粒, pH 值 4~ 5。

4.2 含量测定 取本品约 4.5g, 精称, 用 5ml 水移至预先盛有 3gNaCl 的分液漏斗中, 加入 10ml 用 NaCl 饱和的 1mol/L 的 NaOH 溶液, 振摇, 分别用 20、20、10、10、10ml 氯仿提取 5 次。氯仿液依次分别通过塞有脱脂棉并置有 1g 无水 Na_2SO_4 的玻璃漏斗, 再转移至清洁的分液漏斗中, 然后精确加入 0.05mol/L 的 H_2SO_4 溶液 20ml, 充分振摇, 静置后分出酸液, 氯仿层用蒸馏水洗涤 3 次, 每次 10ml, 分出的酸液及洗涤液并于锥形瓶中, 水浴加热, 以驱除混入的微量氯仿。放冷后加入甲基红指示液 1 滴, 用 0.1mol/L 的 NaOH 溶液滴定即得。

每 1mlH_2SO_4 (0.05mol/L) 相当于 26.44mg 的 $C_{15}H_{24}N_2O_2$(氧化苦参碱)。

本品所含苦参总碱以氧化苦参碱计, 应为标示量的 85.0% ~ 115.0%。

5 临床应用

5.1 病例资料 选确诊滴虫性阴道炎病例 340 例。其中年龄最小 20a, 最大 60a, 平均 32.5a; 病程 15d~ 10a, 平均 1.2a; 随机分成 2 组, 治疗组 260 例, 对照组 80 例。

5.2 治疗方法 治疗组以本品 8g 塞于阴道, qn; 阳性药物对照组用甲硝唑栓(锦州制药厂, 批号: 960218)。两组在用药期间不用其他疗