

双氯芬酸钠插层镁铝水滑石的制备及其性能研究

单常青¹, 窦 苓², 蔡兴旺³, 魏树梅⁴, 戴玉杰^{4*}

1. 常州四药制药有限公司, 江苏 常州 213004
2. 天津市 109 中学, 天津 300192
3. 贝斯药物技术(天津)有限公司, 天津 300061
4. 天津科技大学 生物工程学院, 天津 300457

摘要:目的 研究双氯芬酸钠插层镁铝水滑石的制备及其性能。方法 先采用羟丙基- β -环糊精对双氯芬酸钠进行增溶, 再采用共沉淀法将双氯芬酸钠插入到镁铝水滑石层间, 制备了含有少量羟丙基- β -环糊精的双氯芬酸钠插层镁铝水滑石。采用 X 射线衍射、红外光谱、热重-差热和元素分析对材料进行表征。结果 确定双氯芬酸钠插层镁铝水滑石已合成, 化学式为 $Mg_{0.69}Al_{0.31}(OH)_2(\text{双氯芬酸钠})_{0.30} \cdot 2.0H_2O$ 。结论 与双氯芬酸钠相比, 双氯芬酸钠插层镁铝水滑石的缓释性能有了大幅度地提高, 并且体外释放符合 Bhaskar 模型。

关键词: 双氯芬酸钠插层镁铝水滑石; 制备; 表征; 缓释

中图分类号: R913; R944.2 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 5515(2012)03 - 0218 - 05

Preparation of diclofenac sodium-Mg-Al-hydrotalcite and its properties

SHAN Chang-qing¹, DOU Ling², CAI Xing-wang³, WEI Shu-mei⁴, DAI Yu-jie⁴

1. Changzhou Siyao Pharmaceuticals Co., Ltd., Changzhou 213004, China
2. Tianjin No.109 Middle School, Tianjin 300192, China
3. Beth Pharmaceutical Technology (Tianjin) Co., Ltd., Tianjin 300061, China
4. College of Biotechnology, Tianjin University of Science & Technology, Tianjin 300457, China

Abstract: Objective To study the preparation of diclofenac sodium-Mg-Al-hydrotalcite and its properties. **Methods** Hydroxypropyl- β -cyclodextrin was applied to increasing the solubility of diclofenac sodium. Then diclofenac sodium was intercalated into the Mg-Al-hydrotalcite to form an organic and inorganic complex material by the method of co-precipitation. The complex materials were characterized by X-ray diffraction (XRD), infrared spectroscopy (IR), thermogravimetric-differential thermal analysis (TG-DTA), and elemental analysis. **Results** The diclofenac sodium -Mg-Al-hydrotalcite was formed and its chemical formula was $Mg_{0.69}Al_{0.31}(OH)_2(\text{diclofenac sodium})_{0.30} \cdot 2.0H_2O$. **Conclusion** Comparing with diclofenac sodium, sustained release of diclofenac sodium-Mg-Al-hydrotalcite is improved and the release profile *in vitro* fits Bhaskar distribution well.

Key words: diclofenac sodium-Mg-Al-hydrotalcite; preparation; characterization; sustained release

双氯芬酸钠又名双氯灭痛, 是一种新型的非甾体类解热镇痛抗炎药, 具有良好的解热镇痛作用, 用于风湿、类风湿性关节炎, 强直性脊柱炎, 红斑狼疮, 手术后引起的各种疼痛及多种原因引起的发热等症^[1]。因为双氯芬酸钠在同类药物中具有疗效好、副作用小、长期应用不产生药物依赖性等优点, 因此 1995 年已在 120 多个国家和地区应用, 是世界

畅销药之一。由于双氯芬酸钠口服吸收快、半衰期短 ($t_{1/2}$ 约为 1.5 h), 故需每日口服 3~4 次才能维持其药效^[2]。因此研究其缓释方法使药物的安全性、有效性、适应性有所提高, 减少了患者用药次数是非常有必要的, 这样可以方便长期用药。

水滑石是一类具有层状结构阴离子的层状功能无机材料, 由于水滑石中层间的阴离子具有可交换

收稿日期: 2012-03-19

作者简介: 单常青 (1965—), 男, 从事药物研究工作。

*通讯作者 戴玉杰, 男, 教授, 硕士生导师, 从事药物的构效关系、计算机辅助设计与化学合成, 微生物法食品防腐剂生产菌改造和发酵产物分离新方法、新工艺等研究工作。Tel: (022)60601265 E-mail: yujiedai@sina.com

性, 并且其层板上含有较强碱性位, 可以引入一些有机酸性基团, 从而使材料的组成、结构和性质发生变化^[3]。目前, 许多功能性的有机阴离子, 如氨基酸、DNA、植物生长激素、杀虫剂和药物分子等已被加入到水滑石层间, 已制备出了一大类具有特殊性能的有机-无机复合材料。水滑石作为药物载体方面的应用越来越受到人们的关注, 插层组装的药物-无机水滑石材料可增强药物分子的热稳定性、扩散性能, 并可以控制药物分子的释放速率, 成为当今有机-无机复合材料研究的热点^[4]。羟丙基- β -环糊精是 β -环糊精的羟丙基衍生物, 能显著增大难溶性药物溶解度, 为低毒、安全、有效的药物增溶剂。

由于双氯芬酸钠在水中的溶解度低, 故本实验采用共沉淀法制备双氯芬酸钠-水滑石复合材料, 探索药物双氯芬酸钠的新型缓释方法, 先借助羟丙基- β -环糊精对其进行增溶, 再运用共沉淀法将其插入到 Mg-Al-水滑石层间, 并且研究了这种药物-无机复合材料的结构组成、热稳定性以及缓释性能, 为水滑石作为生物材料无机载体的应用提供参考。

1 仪器与试剂

UVmini-1240 型紫外-可见分光光度计 (日本岛津公司); D/MAX 2500V/PC 型 X 射线衍射仪 (日本理学公司); Pyris/Diamond TG/DTA 型热重-差热分析仪 (美国 Perkin Elmer 公司); ZRS-8G 智能溶出试验仪 (天津大学无线电厂); Vector 22 型傅立叶变换红外光谱仪 (德国 Bruker 公司); Vario EL 型元素分析仪 (德国 Elementar 元素分析系统公司); PE-3100 原子吸收光谱仪 (美国 Perkin Elmer 公司); DF-101S 集热式恒温加热磁力搅拌器 (上海东玺制冷仪器设备有限公司); DZG-401 型电热真空干燥箱 (天津市天宇实验仪器有限公司)。

双氯芬酸钠原料药 (质量分数 $\geq 98\%$, 济南奥德凯药业有限公司); 羟丙基- β -环糊精 (分析纯, 质量分数为 99% , 西安德立生物化工有限公司, 批号 20070715); 氢氧化钠、磷酸二氢钾、无水乙醇、 $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ 等均为市售分析纯试剂。

2 方法与结果

2.1 前体 NO_3^- -水滑石的制备

采用传统的水滑石组装途径-共沉淀法^[4-5]。分别取 $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 2.56 g、 $\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ 1.88 g [$n(\text{Mg})/n(\text{Al})=2.0$]溶于 100 mL 除 CO_2 的蒸馏水中,

在 N_2 保护下强烈搅拌, 同时滴加 0.5 mol/L NaOH 溶液, 随着混合溶液的 pH 值上升, 逐渐有沉淀物生成, 当溶液 pH 值达到 9.0 时, 停止滴加 NaOH 溶液, 于 85°C 反应 12 h, 晶化 36 h, 然后冷却到室温, 抽滤, 用去离子水洗滌至中性, 60°C 真空干燥 30 h, 即得, 研磨后保存于真空干燥器中。

2.2 双氯芬酸钠插层镁铝水滑石的制备

采用传统的水滑石组装途径-共沉淀法^[5-6]。称取 1.91 g 双氯芬酸钠和 0.72 g NaOH 置于装有 50 mL 去 CO_2 的蒸馏水的锥形瓶中, 加入适量羟丙基- β -环糊精直至双氯芬酸钠全部溶解^[7], 配成溶液 A。称取 1.54 g $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 和 1.13 g $\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ [$n(\text{Mg})/n(\text{Al})=2.0$]溶于 50 mL 去 CO_2 的蒸馏水中, 配成溶液 B, 在三颈瓶中预先加入 25 mL 去 CO_2 的蒸馏水, 在 N_2 保护下将 A、B 溶液分别滴加到三颈瓶中, pH 值保持 9~10, 70°C 反应 6 h, 晶化 24 h, 然后冷却到室温, 抽滤, 随后用去 CO_2 的蒸馏水洗滌至中性, 60°C 真空干燥 30 h, 即得, 研磨后保存于真空干燥器中。

2.3 样品的表征

2.3.1 晶体结构的确定 采用 D/MAX 2500V/PC 型 X 射线衍射仪 (Cu 靶, $\text{K}\alpha$ 射线, $\lambda=0.1541\text{ nm}$, 2θ 范围 $3^\circ\sim 60^\circ$) 来测定样品的晶体结构。X 射线衍射 (XRD) 谱图见图 1。前体 NO_3^- -水滑石的代表层状结构的 3 个衍射强度较大的特征峰分别出现在 9.93° 、 19.84° 、 34.55° , 分别对应着层间距 $d(003)$ 和 2 个高级反射 $d(006)$ 、 $d(009)$, 基线低平且峰行尖锐无杂峰, 可见结晶度较好, 且 (003) 对应的层间距为 0.78 nm。层间距 $d(003)$ 为一个动态量, 由层板的厚度 (0.48 nm) 和层内空间的高度所决定, 其大小可由插层离子的大小及插层离子在层间的排布方式进行调变^[3-4]。初级衍射峰 (003) 向低角方向度发生偏移, 2θ 为 3.71° , 对应的层间距为 2.38 nm, 因为水滑石层板厚度为 0.48 nm, 层间距减去层板厚度得到双氯芬酸钠层间客体高度为 1.90 nm。结果表明, 双氯芬酸钠已经进入层间, 形成了双氯芬酸钠插层水滑石, 并保持了较好的层状结构。

2.3.2 红外光谱 (IR) 的鉴别 采用 Vector 22 型傅立叶变换红外光谱仪来分析样品的组成结构 (样品与 KBr 的质量比为 1/100)。由图 2 可以看出 NO_3^- -水滑石在 3462 cm^{-1} 处的吸收峰为结晶水和构造水的 O-H 振动谱带和 M-OH 的伸缩振动谱带, 1384 cm^{-1} 处的强峰为 NO_3^- 的特征吸收峰; 双双氯芬酸钠

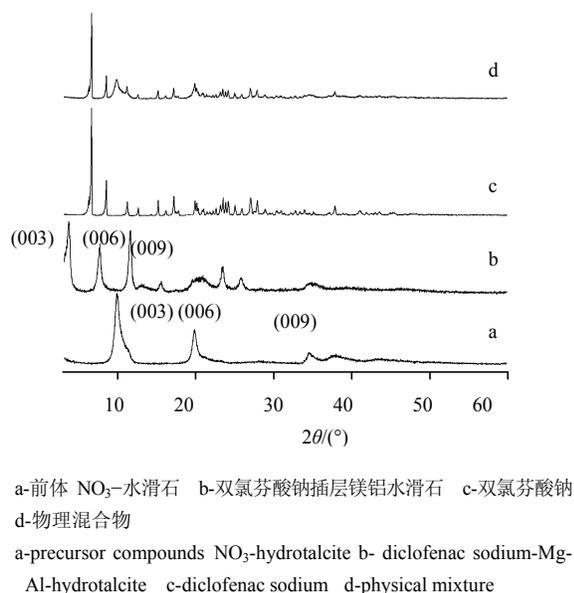


图 1 样品的 X 射线衍射图

Fig. 1 XRD patterns of samples

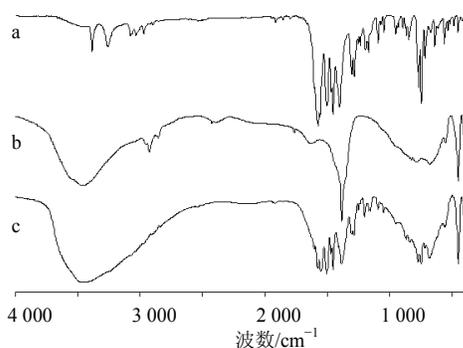


图 2 样品的红外光谱

Fig. 2 IR spectra of samples

插层镁铝水滑石在 1551 、 1386 cm^{-1} 分别出现 $-\text{COO}-$ 的不对称及对称吸收谱带^[3-4], 1578 、 1507 、 1470 、 1453 cm^{-1} 出现了苯环的骨架伸缩振动谱带, 1285 cm^{-1} 处为 C-N 的吸收峰, 869 、 773 、 747 cm^{-1} 出现 C-H 外变形振动产生的谱带, 说明双氯芬酸钠已进入了水滑石层间, 实现了双氯芬酸钠的插层组装。

2.3.3 元素分析 用 UVmini—1240 型紫外-可见分光光度计分析样品中双氯芬酸钠。精密称取干燥至恒质量的双氯芬酸钠对照品 25 mg , 精密称定, 置于 100 mL 量瓶中, 加无水乙醇溶解, 并稀释至刻度, 摇匀备用。精密量取储备液适量, 用 $\text{pH } 6.8$ 、

7.4 磷酸盐缓冲液缓释介质分别稀释, 制成 20 mg/L 溶液, 在 $250\sim 400\text{ nm}$ 波长扫描。使用 PE—3100 原子吸收光谱仪分析样品中 Al 和 Mg 的质量分数, 用 Vario EL 型元素分析仪对 C、H、N 元素进行微量分析。利用 UVmini—1240 型紫外-可见分光光度计确定了有机药物组分的比例为 43.33% 。综合相关分析的结果, 得到 NO_3 -水滑石和双氯芬酸钠插层镁铝水滑石中元素组成 Mg、Al、N、C 和 H 的质量分数分别为 17.2% 、 9.11% 、 4.68% 、 0.401% 、 7.46% 、 3.76% 、 1.91% 、 28.7% 、 5.16% , 分子式分别为 $\text{Mg}_{0.68}\text{Al}_{0.32}(\text{OH})_2(\text{NO}_3)_{0.32}\cdot 0.9\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{Mg}_{0.69}\text{Al}_{0.31}(\text{OH})_2(\text{双氯芬酸钠})_{0.30}\cdot 2.0\text{H}_2\text{O}$ 。可知, 所制备的 NO_3 -水滑石和双氯芬酸钠插层镁铝水滑石中镁、铝的物质的量之比接近 $2:1$, 完全符合水滑石层状化合物的通式, 表明得到了双氯芬酸钠插层镁铝水滑石^[3-4,8]。由有机药物组分比例计算出 C 的质量分数为 22.9% , 而元素分析结果表明其质量分数为 28.7% , 可能是因为部分羟丙基- β -环糊精附着在晶体表面或通过双氯芬酸钠的包合作用插层到了水滑石层间。

2.3.4 热稳定性 用 Pyris/Diamond TG/DTA 型热重-差热分析仪分析样品的热稳定性 (空气气氛, 升温速率设定为 $10\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$)。结果见图 3。可知双氯芬酸钠的失重大致分为 3 个阶段: 在 DTA 曲线 285 、 $300\text{ }^\circ\text{C}$ 处的放热峰, 是 $250\sim 340\text{ }^\circ\text{C}$ 双氯芬酸钠氧化分解和微量不均匀燃烧的峰值; 在 $525\text{ }^\circ\text{C}$ 处的放热峰, 是 $480\sim 550\text{ }^\circ\text{C}$ 双氯芬酸钠的氧化分解和燃烧的峰值; 在 $610\text{ }^\circ\text{C}$ 处的放热峰, 是 $550\sim 660\text{ }^\circ\text{C}$ 双氯芬酸钠强烈燃烧的放热峰值。双氯芬酸钠插层镁铝水滑石的 TG 曲线同样也可分为 3 个阶段: 在 $95\text{ }^\circ\text{C}$ 处的吸热峰, 是 $30\sim 130\text{ }^\circ\text{C}$ 表面物理吸附水及层间结构水的脱除; 在 $245\text{ }^\circ\text{C}$ 出现的放热峰, 是 $210\sim 320\text{ }^\circ\text{C}$ 层板羟基的脱除和插层客体双氯芬酸钠的部分氧化分解及燃烧, 在 $500\text{ }^\circ\text{C}$ 出现的放热峰, 是 $380\sim 560\text{ }^\circ\text{C}$ 双氯芬酸钠的完全分解与燃烧。结果提示双氯芬酸钠插入水滑石后其热稳定性发生了明显变化。

2.4 缓释性能的测定

2.4.1 缓释试验 按照《中国药典》2010 年版附录中溶出度测定的转篮法^[9]。将精密称取的双氯芬酸钠插层镁铝水滑石放入转篮中, 以 $\text{pH } 6.8$ 、 7.4 磷酸盐缓冲液各 1000 mL 为释放介质, 温度 $(37\pm 1)\text{ }^\circ\text{C}$, 转速 $(50\pm 1)\text{ r}/\text{min}$, 隔一段时间取释放液 5 mL , 同时补充同温、同体积的释放介质, 用微孔滤膜滤

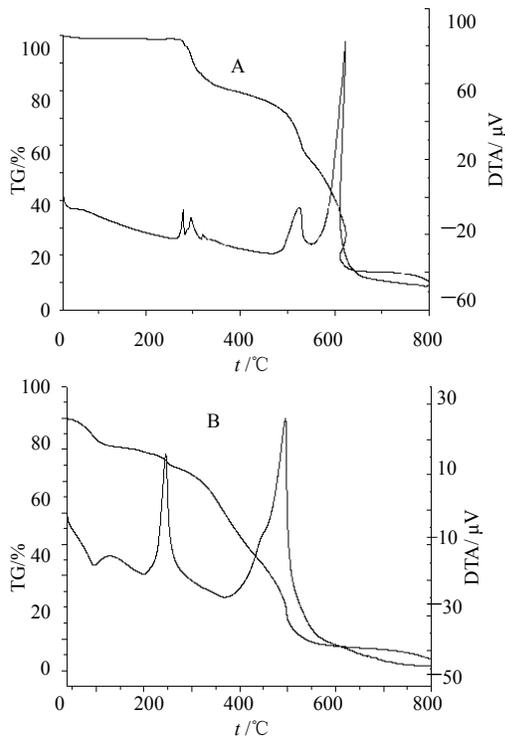


图 3 双氯芬酸钠 (A) 和双氯芬酸钠插层镁铝水滑石 (B) 样品的 TG 和 DTG 曲线

Fig. 3 TG and DTG curves of diclofenac sodium (A) and diclofenac sodium-Mg-Al-hydroxalcite (B) samples

过后,再用 pH 6.8 磷酸盐缓冲溶液稀释,之后于 276 nm 处测定吸光度值^[10] (以 pH 6.8 磷酸盐缓冲溶液作为空白),采用外标法利用工作曲线计算出质量浓度和累积释放率,得累积释放曲线。同法测得双氯芬酸钠和 NO₃⁻水滑石的物理混合物 (物质的量比为 1:1) 在 pH 6.8、7.4 磷酸盐缓冲液中的释放曲线,供对照。结果见图 4。混合物在 pH 7.4、6.8 磷酸盐缓冲液中 5 min 时双氯芬酸钠的释放率分别为 96.45%、94.33%,即接近完全释放,而双氯芬酸钠插层镁铝水滑石中双氯芬酸钠的释放是一个缓慢的过程:在 pH 7.4 磷酸盐缓冲液中 20、90、720 min 时的释放率分别为 45.72%、67.86%、96.00%;在 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中 20、90、720 min 时的释放率分别为 60.56%、68.87%、86.08%^[3,4,9,11]。结果表明,双氯芬酸钠插层的药物-无机水滑石材料与混合物相比具有明显的缓释性能。

2.4.2 缓释模型的拟合 对于药物插层水滑石的释放过程,实验采用一级动力学模型和 Bhaskar 模型来研究其释放机制。一级动力学模型反应的机制为溶解机制;Bhaskar 模型反应的机制为离子交换机制,释放过程为粒内扩散控制过程^[4,11]。表 1 给出

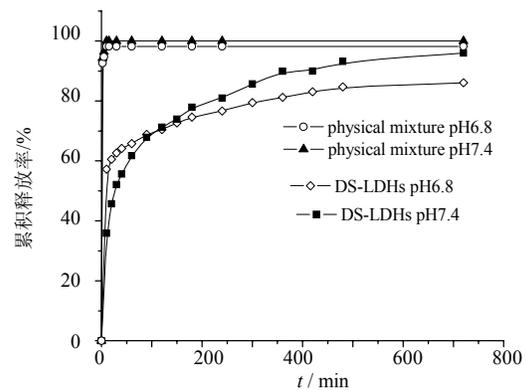


图 4 体外累积释放曲线

Fig. 4 Curves of cumulative release *in vitro*

了拟合结果。在 pH 7.4、6.8 磷酸盐缓冲液中均较好的适用于 Bhaskar 模型,表明释放的机制为离子交换机制,微粒间的扩散作用是药物分子释放的限速步骤^[9]。

表 1 不同的缓释模型对实验数据的拟合结果

Table 1 Fitting of release data to different release models

pH 值	一级动力学模型		Bhaskar 模型	
	斜率	R ²	斜率	R ²
7.4	0.001 7	0.968 5	0.0175	0.993 3
6.8	0.000 7	0.927 1	0.0077	0.982 4

2.4.3 缓释性能的分析 将插层后的产物双氯芬酸钠插层镁铝水滑石、双氯芬酸钠和 NO₃⁻水滑石的混合物分别投放到 pH 6.8、7.4 磷酸盐缓冲溶液中,考察缓释性能^[12-13]。

通过比较浓度相同但酸度不同的磷酸盐缓释介质溶液中药物插层水滑石的缓释效果,发现随着溶液 pH 值的减小,双氯芬酸钠溶出率随之加快,这可能是存在两种不同的层间药物阴离子释放机制所造成的。在层间双氯芬酸阴离子的释放过程中,一种是被动式离子交换机制,即插层到水滑石中的药物阴离子直接与缓释介质中的阴离子进行离子交换;另一种主动式离子交换机制,是指在适当 pH 值的溶液中,处于层间的药物阴离子与溶液中的 H⁺ 发生质子化,形成电中性的分子,这样就使药物与层板间的作用力减弱,从而使药物分子脱离水滑石层间释放出来,同时为了保持层板上的电荷平衡,缓释介质溶液中的阴离子进入层间^[8]。

在 pH 7.4 磷酸盐缓释介质溶液中,因为溶液呈弱碱性,处于水滑石层间双氯芬酸钠阴离子在释放过程中,以被动式离子交换为主。开始的时候药物

的释放速率较大, 主要是因为晶体表面与层状结构外部的药物阴离子的释放, 接下来释放速率减慢则是插入到水滑石层状结构内部的药物阴离子通过被动式离子交换作用而释放出来, 因为 HPO_4^{2-} 离子的尺寸相对较小, 所以与水滑石层板的作用力较强, 易与层间的有机阴离子药物分子进行离子交换, 从而致使层间双氯芬酸钠的释放率较大。随着离子交换的进行, 较大的药物阴离子被小的 HPO_4^{2-} 离子所取代, 导致层间距减小, 从而导致释放速率逐渐减慢^[8-9]。

在 pH 6.8 磷酸盐缓释介质溶液中, 由于双氯芬酸钠酸性较弱 (pH 值为 6.5~7.5), 水合 H^+ 可以进入水滑石层间, 使层间双氯芬酸阴离子质子化形成中性分子而从层间释放出来, 为了平衡层板上剩余的正电荷, 存在于缓释介质溶液中的 HPO_4^{2-} 阴离子进入层间使水滑石层重新处于电荷平衡。这种离子交换机制属于主动式离子交换, 由于这种离子交换形式驱动力大, 使得在缓释实验的开始阶段, 释放率较快, 经过一定时间的离子交换后, 处于层间的双氯芬酸阴离子随之减少, 因此其释放速度减缓并最终达到交换平衡^[8-9]。

3 讨论

采用共沉淀法将药物双氯芬酸钠插入到 Mg-Al-水滑石层间, 制备了一种新型的药物-无机复合材料。根据 XRD 表征发现, NO_3^- -水滑石前体层间距为 0.78 nm, 插层药物后层间距扩大到 2.38 nm, 从合成样品的衍射峰尖锐且强的特征可知, 样品具有良好的层结构和结晶性。

根据红外光谱和热重-差热分析表征发现, 共沉淀法成功地将双氯芬酸钠分子嵌入到了水滑石层间, 并使双氯芬酸钠的热稳定性发生了明显变化。

元素分析结果表明双氯芬酸钠插层镁铝水滑石的化学式 $\text{Mg}_{0.69}\text{Al}_{0.31}(\text{OH})_2(\text{双氯芬酸钠})_{0.30} \cdot 2.0\text{H}_2\text{O}$, 并且在双氯芬酸钠插层过程中有少量的包合物羟丙基- β -环糊精附着在晶体表面或带入了层间。

缓释实验表明, 共沉淀法制备的双氯芬酸钠插层镁铝水滑石与物理混合物相比有明显的缓释作

用, 缓释实验数据符合 Bhaskar 模型, 说明释放的机制为离子交换机制。

参考文献

- [1] 林 宁, 肖学成, 饶泽萍. 双氯芬酸钠缓释微丸的制备及体外释放度 [J]. 中国医院药学杂志, 2002, 22(2): 85-87.
- [2] Riess W, Stierlin H, Degen P H, *et al.* Pharmacokinetics and metabolism of the anti-inflammatory agent voltaren [J]. *Scand J Rheumatol*, 1987,22(Suppl): 17-29.
- [3] 李 丹, 倪哲明, 王力耕. 超分子结构二氟尼柳插层镁铝水滑石的合成与表征 [J]. 无机化学学报, 2006, 22(9): 1573-1578.
- [4] 倪哲明, 夏盛杰, 王力耕. 诺氟沙星插层镁铝水滑石新型药物-无机复合材料的超分子结构、热稳定性和缓释性能 [J]. 高等学校化学学报, 2007, 28(7): 1214-1219.
- [5] 任玲玲, 何 静, 段 雪. 阴离子型层柱材料的插层组装 [J]. 化学通报, 2001, 64(11): 686-691.
- [6] 张 娴, 张 慧, 卫 敏, 等. 草甘膦插层镁铝水滑石 MgAl-LDH-gly 的释放性能研究 [J]. 高等学校化学学报, 2004, 10: 1869-1874.
- [7] 谢 俊, 张春来, 贺 静. 羟丙基- β -环糊对双氯芬酸钠的包合作用研究 [J]. 中国新药杂志, 2005, 14(1): 61-63.
- [8] 刘红凤. 药物插层水滑石的制备及缓释研究 [D]. 长春: 东北师范大学, 2007.
- [9] 中国药典 [S]. 二部. 2010: 附录.
- [10] 毛静怡, 蒋 东. 双氯芬酸钠缓释制剂含量及体外溶出度的测定 [J]. 中国临床药学杂志, 2001, 10(2): 105-106.
- [11] 孟锦宏. 山梨酸、乳酸和草甘膦插层水滑石的组装及其超分子结构与性能研究 [D]. 北京: 北京化工大学, 2005.
- [12] Costantino U, Ambrogi V, Nocchetti M, *et al.* Hydrotalcite-like compounds: Versatile layered hosts of molecular anions with biological activity [J]. *Micropor Mesopor Mater*, 2008, 107: 149-160
- [13] Ambrog V, Fardella G, Grandolini G, *et al.* Intercalation compounds of hydrotalcite-like anionic clays with anti-inflammatory agents, II: Uptake of diclofenac for a controlled release formulation [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2002, 3(3):26.