



DOI:10.12404/j.issn.1671-1815.2307868

引用格式:聂琴,吴静澜,罗坤顺,等.阿司匹林包合物微孔渗透泵片制备及释药机制考察[J].科学技术与工程,2025,25(1):84-93.

Nie Qin, Wu Jinglan, Luo Kunshun, et al. Preparation and release mechanism of aspirin inclusion micro-porous osmotic pump tablets[J]. Science Technology and Engineering, 2025, 25(1): 84-93.

医药、卫生

## 阿司匹林包合物微孔渗透泵片制备及释药机制考察

聂琴<sup>1</sup>, 吴静澜<sup>1,2,3</sup>, 罗坤顺<sup>1</sup>, 徐剑<sup>1,2,3</sup>, 张永萍<sup>1,2,3</sup>, 傅建<sup>1,2,3\*</sup>

(1. 贵州中医药大学药学院, 贵阳 550025; 2. 国家苗药工程技术研究中心, 贵阳 550025;  
3. 贵州中药炮制与制剂工程技术研究中心, 贵阳 550025)

**摘要** 依次采用单因素试验和 Box-Behnken 设计结合响应面法,以释放度为评价指标,优化了阿司匹林包合物微孔渗透泵片的最佳制备工艺。首先制备  $\beta$ -环糊精阿司匹林包合物,再以醋酸纤维素为包衣材料,聚乙二醇 4000 为致孔剂制备阿司匹林包合物微孔渗透泵片。体外释放度试验表明,该工艺制备的阿司匹林包合物微孔渗透泵片与市售阿司匹林肠溶片在人工胃液中 0~2 h 内累积释放率分别为 1.5% 和 1.6%;将释放介质调至 pH 6.8 后,两种剂型在 10 h 时的累积释药量无显著差异。此外,该包合物微孔渗透泵片在 12 h 内呈现零级释放且释放较完全(累积释放率 > 90%),提示有可能减轻药物对胃黏膜的损伤。

**关键词** 阿司匹林; 微孔渗透泵片; 星点设计; 释药机制

中图分类号 R944.4; 文献标志码 A

### Preparation and Release Mechanism of Aspirin Inclusion Micro-porous Osmotic Pump Tablets

NIE Qin<sup>1</sup>, WU Jing-lan<sup>1,2,3</sup>, LUO Kun-shun<sup>1</sup>, XU Jian<sup>1,2,3</sup>, ZHANG Yong-ping<sup>1,2,3</sup>, FU Jian<sup>1,2,3\*</sup>

(1. School of Pharmacy, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550025, China;  
2. National Miao Medicine Engineering Technology Research Center, Guiyang 550025, China;  
3. Guizhou Traditional Chinese Medicine Processing and Preparation Engineering Technology Research Center, Guiyang 550025, China)

**[Abstract]** The Box-Behnken experimental design and response surface methodology were employed to optimize the preparation of the aspirin micro-porous osmotic pump tablets. The core of the tablet was prepared with aspirin and  $\beta$ -CD inclusion, then osmotic pump tablets were obtained by coating a layer of cellulose acetate containing PEG 4000 as porogenic agent. The *in vitro* release test shows that the aspirin inclusion complex microporous osmotic pump tablets prepared by this process has a cumulative release rate of 1.5% and 1.6% within 0~2 h in artificial gastric juice compared to commercially available aspirin enteric coated tablets. After adjusting the release medium to pH 6.8, there is no significant difference in the cumulative drug release between the two formulations at 10 h. And the inclusion complex microporous osmotic pump tablet shows zero order release and complete release within 12 h (cumulative release rate > 90%), indicating the possibility of reducing drug damage to the gastric mucosa.

**[Keywords]** aspirin; microporous osmotic pump tablet; central composite design; release mechanism

阿司匹林(aspirin)是一种非甾体抗炎药,具有解热、镇痛、抗炎等药理作用<sup>[1-2]</sup>,还具有明显的抗血栓作用,被广泛应用于心脑血管疾病的防治<sup>[3]</sup>。然而,临床中发现阿司匹林具有明显的不良反应,

可导致胃黏膜损伤<sup>[4-5]</sup>,包括浅表性胃炎、急性糜烂出血性胃炎、胃溃疡及胃溃疡合并出血<sup>[6]</sup>。为减少胃黏膜的损伤,德国 Bayer 公司研发的拜阿司匹灵,采用肠溶包衣技术使阿司匹林在胃内酸性环境中

收稿日期:2023-10-10 修订日期:2024-07-19

基金项目:贵阳市高层次创新型青年科技人才(筑科合创[2021]43-10);贵州省(第六批)高层次创新型人才(“千”层次);贵州省高层次创新型人才(黔科合平台人才-GCC[2023]037);国家苗药工程技术研究中心能力提升(黔科合中引地[2023]006);贵州省教育厅滚动支持省属高校科研平台团队(黔教技[2022]022)

第一作者:聂琴(1997—),女,汉族,贵州毕节人,硕士研究生。研究方向:中药及民族药药物新制剂与新剂型。E-mail:3386440744@qq.com。

\*通信作者:傅建(1987—),男,汉族,浙江金华人,博士,副教授,硕士研究生导师。研究方向:中药制剂开发及民族药物物质基础。E-mail:fu\_jian2008@163.com。

不溶而在小肠碱性环境中进行缓慢、非恒速释放,从而减轻对胃的刺激性<sup>[7]</sup>。但长期服用低剂量阿司匹林依旧会导致胃黏膜损伤、胃出血等严重不良反应<sup>[8-9]</sup>。此外,阿司匹林的溶解度差,性质不稳定,在潮湿空气中可分解为水杨酸和乙酸,生物利用度低<sup>[8]</sup>;且市场上阿司匹林剂型较单一,常见为肠溶片。因此,有必要选择合适的给药系统以降低不良反应、提高生物利用度,拓展产品类别,甚至延长药品生命周期。

渗透泵片可通过调控渗透压而使药物呈现零级释放,从而减少或避免局部药物浓度过高而产生的毒性<sup>[10]</sup>,且不受胃肠道内离子和 pH 的干扰<sup>[11]</sup>,一定程度上可减轻不良反应<sup>[12]</sup>,提高药物生物利用度<sup>[13]</sup>。为改善阿司匹林对胃肠道黏膜的影响,现将渗透泵技术与靶向或定位技术结合,制备阿司匹林包合物微孔渗透泵片,使阿司匹林在胃内不释放,且恒速释药,使其维持恒定的血药浓度,稳定发挥药效,从而提高阿司匹林生物利用度、减轻不良反应。

## 1 实验部分

### 1.1 仪器

TDP 单冲压片机(上海第一制药机械厂);RC-6 智能溶出实验仪(天津大学无线电厂);UV-5900 紫外可见分光光度计(上海元析仪器有限公司);傅里叶红外光谱仪(德国 Bruker Tensor II);pH 计(梅特勒-托利多仪器上海有限公司);磁力搅拌器(常州澳华仪器有限公司)。

### 1.2 试剂

阿司匹林原料药(索莱宝生物科技有限公司,含量 $\geq 98.0\%$ ,批号 20230524);阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司,商品名为拜阿司匹灵,规格 100 mg,批号 BJ75992);聚氧乙烯(PEO,平均分子量 $2 \times 10^6$  u,杭州市米克化工有限公司);丙酮(上海申博化工有限公司,含量 $\geq 99.5\%$ ,批号 1902101); $\beta$ -环糊精[ $\beta$ -cyclodextrin ( $\beta$ -CD),天津市光复精细化工研究所,批号 20170210];醋酸纤维素[cellulose acetate (CA),上海展云化工有限公司];PEG 1500、PEG 400(无锡市亚泰联合化工有限公司,批号分别为 2019060 和 20160802);PEG 4000(天津市科密欧化学试剂有限公司,批号 20170710); $\alpha$ -乳糖(天津市光复科技有限公司,批号 20180425);浓盐酸(含量 36.0%~38.0%,批号 20200601);氢氧化钠(含量 $\geq 96.0\%$ ,批号 20211108)(重庆川东化工集团有限公司);磷酸二氢钾(成都金山化学试剂有限公司,批号 20190618)。

## 2 方法与结果

### 2.1 阿司匹林包合物的制备

取 9.45 g  $\beta$ -CD 放入乳钵中,加蒸馏水研磨成糊状备用。取 1.50 g 阿司匹林原材料在常温下溶于适量的无水乙醇中后,缓慢滴入糊状的  $\beta$ -CD 中,继续研磨 20 min,使其充分混匀,用少量无水乙醇洗涤 3 次,并在 60 °C 下干燥 2 h,制得的阿司匹林  $\beta$ -CD 包合物(物质的量比 1:1)呈白色粉末状。

### 2.2 阿司匹林包合物红外光谱表征

分别取  $\beta$ -CD、阿司匹林包合物、阿司匹林进行红外光谱分析,结果如图 1 所示,图 1(c)在 1 748  $\text{cm}^{-1}$  处明显可见阿司匹林中的羰基峰;而包合物[图 1(b)]羰基峰消失,推测是阿司匹林分子被  $\beta$ -CD 包合所致。

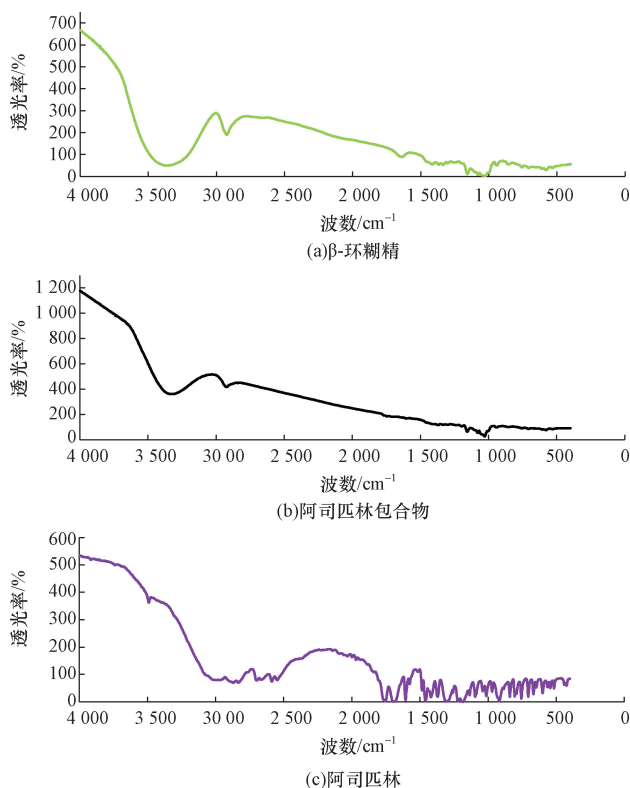


图 1 阿司匹林包合物红外光谱表征

Fig. 1 Infrared spectroscopic characterization of aspirin inclusion complex

### 2.3 阿司匹林渗透泵片的制备

#### 2.3.1 片芯

计算并称取所需的阿司匹林包合物、填充剂  $\alpha$ -乳糖、渗透性活性剂氯化钠、助悬剂 PEO,按比例充分混合后,加入 95% 乙醇溶液作为黏合剂,制软材,制粒,收集通过药典 1 号筛但不能通过药典 5 号筛的颗粒。于 40 °C 烘干后,再次过筛,加入硬脂酸镁(为过筛颗粒质量的 1%)作为润滑剂,制备硬度

50~70 N(该硬度范围可避免片芯松散的现象)的片芯。

### 2.3.2 包衣液

取 CA 1.50 g, 加至丙酮和无水乙醇(体积比 95:5)500 mL 溶液中, 再加入 CA 用量 25.23% 的致孔剂 PEG, 搅拌至完全溶解, 即得包衣液。

### 2.3.3 阿司匹林包合物微孔渗透泵片

采用流化床包衣法, 在进口温度 30~35 °C、喷射速度 0.7 mL/min、转速 40 r/min 的条件下对片芯进行包衣, 使包衣增重为 2%。制品在室温、干燥的环境中放置 8 h, 使其固化, 然后于 40 °C 烘箱中放置 12 h, 挥除残留的有机溶剂, 即得阿司匹林包合物微孔渗透泵片。所得渗透泵片的包衣膜完整、光滑, 无崩裂现象。

### 2.4 紫外分光光度法测定阿司匹林含量

参照 2020 版《中国药典》通则 0512, 阿司匹林的检测波长选择为 276 nm, 而空白辅料溶液在 276 nm 处几乎无吸收, 表明辅料对主药没有干扰。采用 UV 法测定时, 阿司匹林原料药的质量浓度  $c$  在 10~100  $\mu\text{g/mL}$  与吸光度  $D$  的线性关系良好, 标准曲线方程为:  $D = 0.002c + 0.2335$ ,  $r = 0.9996$ 。精密度 RSD 为 0.3%、稳定性 RSD 为 0.48%, 方法学考察均满足测定要求。

### 2.5 阿司匹林包合物微孔渗透泵片体外释放度测定法

采用 2020 版《中国药典》通则 0931 第二法测定阿司匹林包合物微孔渗透泵片的释放度。使用 pH 6.8 的 PBS 900 mL 作为释放介质, 在 100 r/min、37 °C 条件下试验。分别于 0.5、1、2、4、6、8、10、12 h 时取样 5 mL, 并用释放介质液进行补足, 测定其中阿司匹林的含量, 计算其释放度。

### 2.6 阿司匹林包合物微孔渗透泵片药物含量测定方法

取 10 片阿司匹林微孔渗透泵片, 称定, 充分研细。精确称量适量的阿司匹林微孔渗透泵片细粉置 25 mL 容量瓶中, 加入 pH 6.8 磷酸二氢钾缓冲液超声溶解后定容, 取 1.0 mL 用 pH 6.8 磷酸二氢钾缓冲液稀释至刻度, 摇匀后在 276 nm 波长处测量吸光度, 每组平行测量 3 次, 计算药物的含量。

### 2.7 单因素法考察不同因素对阿司匹林包合物渗透泵片释药的影响

如表 1 和表 2 所示, 阿司匹林包合物微孔渗透泵片剂片芯处方考察渗透活性剂和助悬剂对药物释放的影响规律。包衣膜处方考察致孔剂的种类和用量对药物释放的影响规律。包衣增加的质量为 2%, 包衣温度控制在 60 °C。

表 1 阿司匹林包合物微孔渗透泵片的片芯处方  
Table 1 Formulation composition of the cores of aspirin inclusion micro-porous osmotic pump tablets

处方	$\alpha$ -乳糖/g	NaCl/g	PEO/g
F <sub>1</sub>	1.10	0.40	0.50
F <sub>2</sub>	1.10	0.40	0.40
F <sub>3</sub>	1.10	0.40	0.30
F <sub>4</sub>	1.10	0.40	0.20
F <sub>5</sub>	1.10	0.60	0.20
F <sub>6</sub>	1.10	0.50	0.20
F <sub>7</sub>	1.10	0.30	0.20

表 2 阿司匹林包合物微孔渗透泵片的包衣膜处方  
Table 2 Formulation composition of the coating layer of aspirin inclusion micro-porous osmotic pump tablets

包衣处方	PEG 400/%	PEG 1500/%	PEG 4000/%
F <sub>8</sub>	—	—	25
F <sub>9</sub>	—	25	—
F <sub>10</sub>	25	—	—
F <sub>11</sub>	—	—	30
F <sub>12</sub>	—	—	20

#### 2.7.1 助悬剂 PEO 用量对释药行为的影响

如图 2 所示, 当 PEO 用量为 0.20 g(固定包衣液处方为 F<sub>8</sub>) 时, 药物释放速率以及药物的累积释放速率较为符合要求, 故助悬剂 PEO 用量选择为 0.20 g。

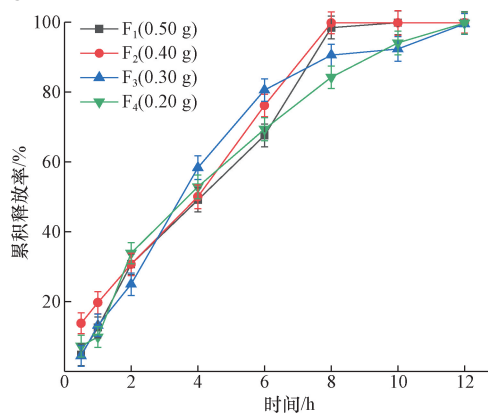


图 2 片芯中助悬剂用量对药物释药曲线的影响 ( $n=6$ )

Fig. 2 Effect of suspending agent amount in the tablet cores on drug release curves ( $n=6$ )

#### 2.7.2 渗透活性剂用量对释药行为的影响

如图 3 所示, 当氯化钠用量为 0.60 g(固定包衣液处方为 F<sub>8</sub>) 时, 释放速率较慢且释放行为较为理想, 故选择片芯中氯化钠用量为 0.60 g。

#### 2.7.3 致孔剂种类对释药行为的影响

如图 4 所示, 当致孔剂为 PEG 4000 时渗透泵片(固定片芯处方为 F<sub>5</sub>) 的释放行为较为理想, 故确定包衣层中选择 PEG 4000 为致孔剂。

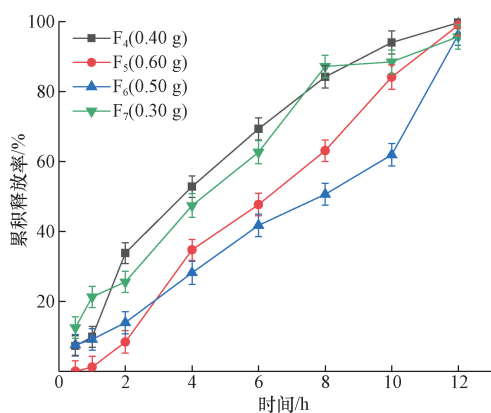


图3 片芯中渗透活性剂氯化钠用量对药物释药曲线的影响( $n=6$ )

Fig. 3 Effect of amount of osmotic agent sodium chloride in the tablet cores on drug release curves ( $n=6$ )

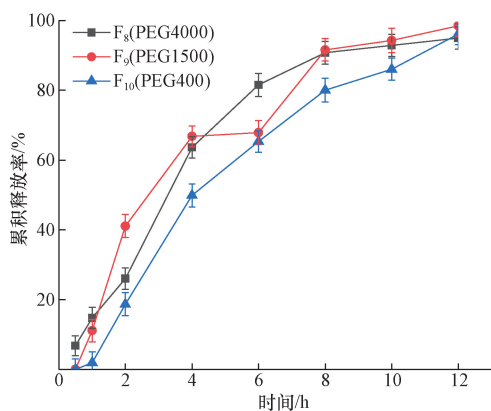


图4 包衣层中致孔剂种类对药物释药曲线的影响( $n=6$ )

Fig. 4 Effect of pore-foaming agent type in the coating layer on drug release curves ( $n=6$ )

#### 2.7.4 致孔剂用量对释药行为的影响

如图5所示,当PEG 4000用量为25%时(固定片芯处方为 $F_5$ ),药物释放行为良好。故确定包衣膜中PEG 4000用量为25%。

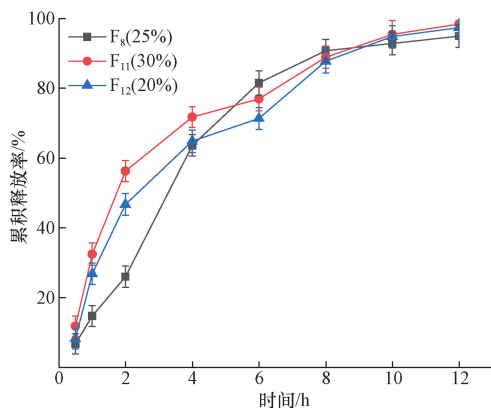


图5 包衣层中致孔剂用量对释药曲线的影响( $n=6$ )

Fig. 5 Effect of pore-foaming agent amount in the coating layer on drug release curves ( $n=6$ )

## 2.8 阿司匹林包合物渗透泵片制备工艺的初步确定

上述单因素试验考察结果显示,阿司匹林包合物微孔渗透泵片的优化片芯及包衣膜处方分别为 $F_5$ 和 $F_8$ :即片芯含阿司匹林原料药1.50 g、 $\beta$ -环糊精9.45 g、 $\alpha$ -乳糖1.10 g、氯化钠为0.60 g、PEO为0.20 g;包衣液组成为丙酮和无水乙醇(体积比95:5)500 mL,CA 1.50 g,硬脂酸镁为片芯质量的1%,PEG 4000用量为25%;包衣增重2%,包衣温度60℃。根据该工艺制备渗透泵片3批,体外释放曲线如图6所示。

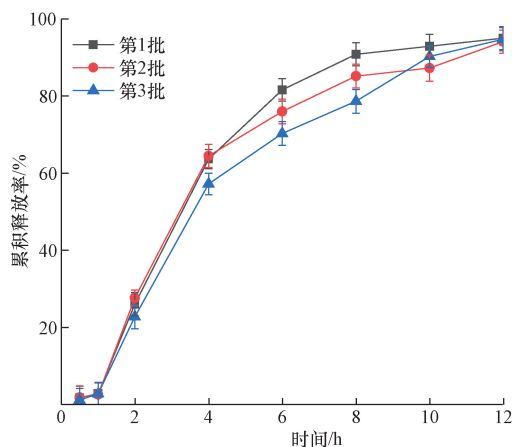


图6 3批优化的阿司匹林包合物微孔渗透泵片的释药曲线( $n=6$ )

Fig. 6 Drug release profiles for three batches of the optimal aspirin inclusion micro-porous osmotic pump tablets ( $n=6$ )

## 2.9 阿司匹林包合物微孔渗透泵片释药曲线的拟合

根据2020版《中国药典》第四部9013总则,对优化处方的体外释放率( $Q$ )数据用Higuchi方程、一级释放方程、零级释放方程分别进行拟合,结果如表3所示。可见,本文工艺制得的阿司匹林包合物微孔渗透泵片符合药典关于缓控释制剂的规定。

表3 体外释放数据的拟合结果

Table 3 Fitting results of *in vitro* release data

批次	拟合模型	拟合方程	$r$
第1批	Higuchi方程	$Q=0.3859t^{1/2}+0.2528$	0.9710
	一级释放方程	$Q=-0.2805t+0.1397$	0.9911
	零级释放方程	$Q=0.0873t+0.0936$	0.9247
第2批	Higuchi方程	$Q=0.3669t^{1/2}+0.2320$	0.9725
	一级释放方程	$Q=-0.24t+0.1007$	0.9918
	零级释放方程	$Q=0.083t+0.0973$	0.9264
第3批	Higuchi方程	$Q=0.3703t^{1/2}+0.2658$	0.9876
	一级释放方程	$Q=-0.2506t+0.2164$	0.9936
	零级释放方程	$Q=0.0851t+0.0595$	0.9555

注: $Q$ 为释药量; $t$ 为时间。

2.10 阿司匹林包合物渗透泵片的制备工艺优化

2.10.1 星点设计优化

通过单因素考察确定氯化钠用量( $X_1$ )、PEO用量( $X_2$ )、PEG 4000用量( $X_3$ )是明显影响释药行为的3个因素,分别设定自变量范围为 $X_1$ 为0.4~0.8 g、 $X_2$ 为0.1~0.3 g和 $X_3$ 为20%~30%,如表4所示。以阿司匹林包合物微孔渗透泵片在4、8、12 h时的累积释放度( $Q_4$ 、 $Q_8$ 和 $Q_{12}$ )为评价指标,采用星点设计进一步优化处方。

表4 中心点实验设计和水平

Table 4 Factors and levels of central composite design

因素	水平				
	-1.732	-1	0	1	1.732
$X_1/g$	0.40	0.484 5	0.60	0.715 5	0.80
$X_2/g$	0.10	0.142 3	0.20	0.257 7	0.30
$X_3/\%$	20.00	21.113 2	25.00	27.886 8	30.00

2.10.2 星点设计实验

星点设计安排和实验结果如表5所示。

表5 实验设计和结果

Table 5 Experimental design and results

序号	因素			指标		
	$X_1/g$	$X_2/g$	$X_3/\%$	$Q_4/\%$	$Q_8/\%$	$Q_{12}/\%$
1	0.72	0.14	21.11	67.63	90.93	96.6
2	0.48	0.14	27.89	39.56	71.45	97.36
3	0.60	0.20	30.00	71.75	89.54	99.04
4	0.60	0.20	25.00	46.19	81.89	94.03
5	0.60	0.20	25.00	45.79	69.70	97.60
6	0.48	0.14	21.11	45.94	65.07	99.67
7	0.72	0.26	21.11	57.59	90.23	97.18
8	0.60	0.20	25.00	42.55	76.44	97.55
9	0.80	0.20	25.00	41.78	77.89	94.56
10	0.60	0.30	25.00	39.54	60.84	94.91
11	0.40	0.20	25.00	38.69	73.18	97.72
12	0.60	0.20	25.00	44.53	75.33	92.33
13	0.72	0.14	27.89	49.51	79.59	98.91
14	0.60	0.10	25.00	37.88	55.63	71.58
15	0.60	0.20	25.00	43.21	75.99	98.44
16	0.48	0.26	27.89	53.24	76.54	96.56
17	0.60	0.20	20.00	48.88	90.86	98.66
18	0.48	0.26	21.11	41.08	75.84	98.64
19	0.60	0.20	25.00	42.55	76.44	97.55
20	0.72	0.26	27.89	43.28	74.45	94.88

2.10.3 模型拟合

使用 Design-ExpertV8.0 软件分析处理数据,得二次多项拟合为最佳拟合模型,然后对二次多项拟合模型进行方差分析,如表6~表8所示,描绘各因素对评价指标的三维效应面,结果如图7~图12所示。

表6  $Q_4$ 响应曲面的二次多项拟合方程的方差分析

Table 6 Variance analysis of quadratic fitting equation of  $Q_4$  response surface

方差来源	平方和	自由度	均方	F	P
模型	1 307.55	9	145.28	4.94	0.010 0
$X_1$	163.09	1	163.09	5.54	0.040 3
$X_2$	3.58	1	3.58	0.12	0.734 4
$X_3$	1.46	1	1.46	0.049	0.828 4
$X_1X_2$	78.69	1	78.69	2.68	0.133 0
$X_2X_3$	199.88	1	199.88	6.80	0.026 2
$X_1X_3$	65.88	1	65.88	2.24	0.165 4
$X_1^2$	16.27	1	16.27	0.55	0.474 2
$X_2^2$	36.75	1	36.75	1.25	0.289 8
$X_3^2$	742.21	1	742.21	25.23	0.000 5
残差	294.14	10	29.41		
失拟项	281.14	5	56.23	21.63	0.002 1
纯误差	13.00	5	2.60		
总误差	1 601.69	19			

$R^2 = 0.816 5, R^2_{Adj} = 0.651 1$

表7  $Q_8$ 响应曲面的二次多项拟合方程的方差分析

Table 7 Variance analysis of quadratic fitting equation of  $Q_8$  response surface

方差来源	平方和	自由度	均方	F	P
模型	1 562.46	9	173.61	14.76	0.000 1
$X_1$	234.13	1	234.13	19.90	0.001 2
$X_2$	31.72	1	31.71	2.70	0.131 6
$X_3$	75.98	1	75.98	6.46	0.029 3
$X_1X_2$	54.08	1	54.08	4.60	0.057 6
$X_2X_3$	155.94	1	155.94	13.26	0.004 5
$X_1X_3$	14.85	1	14.85	1.26	0.287 5
$X_1^2$	0.24	1	0.24	0.021	0.888 5
$X_2^2$	507.30	1	507.30	43.12	<0.000 1
$X_3^2$	488.07	1	488.07	41.49	<0.000 1
残差	117.64	10	11.76		
失拟项	51.38	5	10.28	0.78	0.606 6
纯误差	66.26	5	13.25		
总误差	1 680.10	19			

$R^2 = 0.930 0, R^2_{Adj} = 0.867 0$

表8  $Q_{12}$ 响应曲面的二次多项拟合方程的方差分析

Table 8 Variance analysis of quadratic fitting equation of  $Q_{12}$  response surface

方差来源	平方和	自由度	均方	F	P
模型	402.66	9	44.74	1.60	0.236 0
$X_1$	7.97	1	7.97	0.29	0.604 8
$X_2$	87.89	1	87.89	3.15	0.106 3
$X_3$	6.68	1	6.68	0.24	0.635 2
$X_1X_2$	0.33	1	0.33	0.012	0.915 8
$X_2X_3$	2.22	1	2.22	0.080	0.783 7
$X_1X_3$	0.050	1	0.050	1.801	0.967 0
$X_1^2$	9.05	1	9.05	0.32	0.581 6
$X_2^2$	200.16	1	200.16	7.17	0.023 2
$X_3^2$	248.72	1	69.07	2.48	0.146 7
残差	279.02	10	27.90		
失拟项	248.72	5	49.74	8.21	0.018 7
纯误差	30.29	5	6.06		
总误差	681.68	19			

$R^2 = 0.590 7, R^2_{Adj} = 0.222 3$

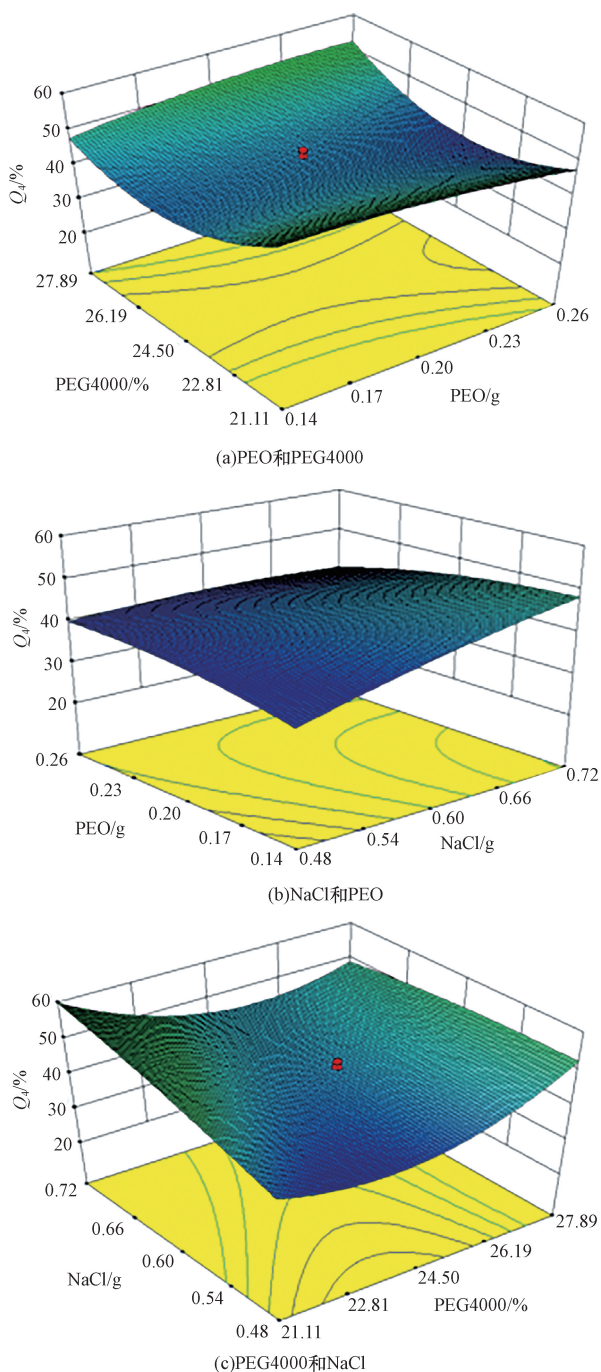


图7 不同自变量与 $Q_4$ 关系的效应面图

Fig. 7 3D Response surface plots showing relationship between  $Q_4$  and the independent variables

通过星点设计试验,筛选出因素 $X_1$ (氯化钠)用量为0.65 g、因素 $X_2$ (PEO)用量为0.16 g、因素 $X_3$ (PEG 4000)用量为25.23%。预测片芯的最佳工艺处方为:阿司匹林原料药用量1.50 g、 $\beta$ -环糊精9.45 g、 $\alpha$ -乳糖1.10 g、氯化钠0.65 g、PEO 0.16 g;包衣液的最佳组成为:丙酮和无水乙醇(体积比95:5)500 mL,CA 1.50 g,PEG 4000的用量为CA用量的25.23%;包衣温度60℃;包衣增重2%。照此优

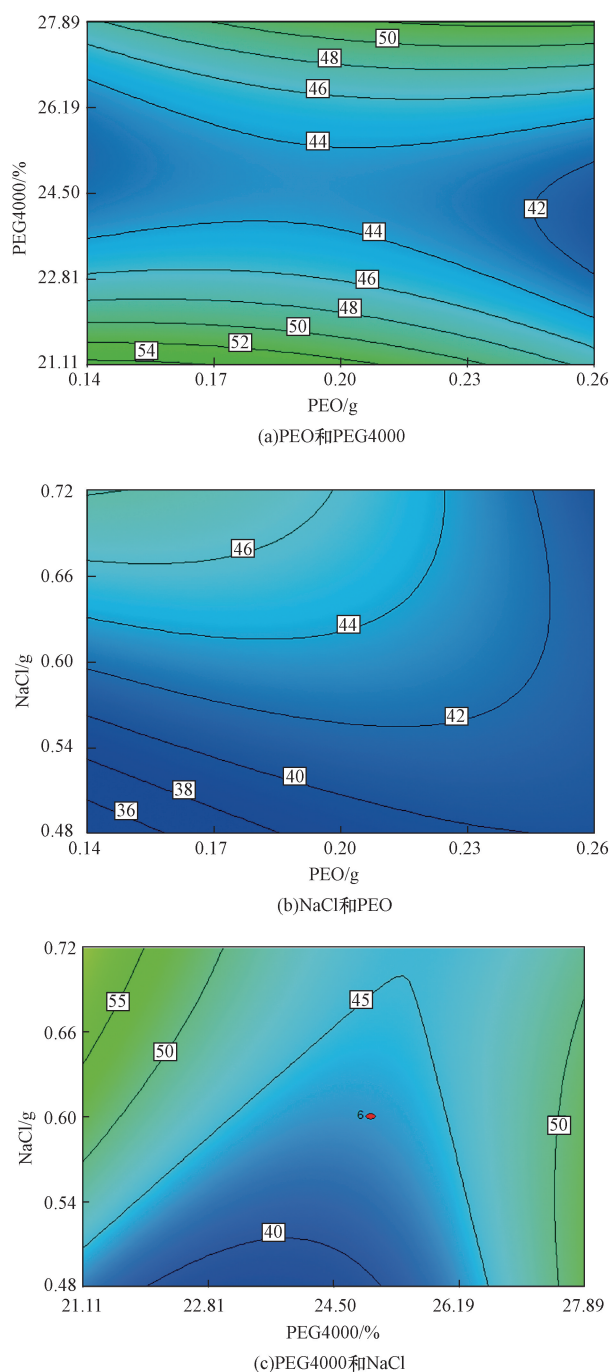


图8 不同自变量与 $Q_4$ 关系的等高线图

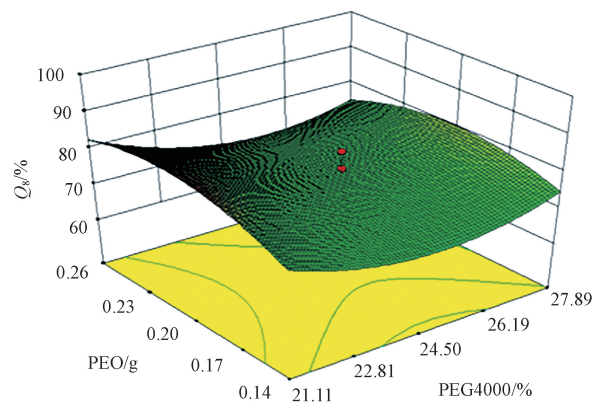
Fig. 8 Contour lines plots showing relationship between  $Q_4$  and the independent variables

化处方制备3批阿司匹林包合物微孔渗透泵,进行以下试验。

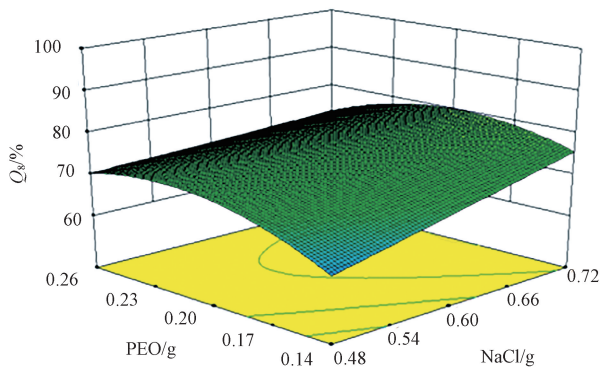
### 2.11 体外模拟胃肠道释药度试验

取制备的阿司匹林包合物微孔渗透泵片与市售阿司匹林肠溶片各6片,依照2020版《中国药典》通则0931第二法分别测定胃肠道体外模拟胃肠道释药度试验。

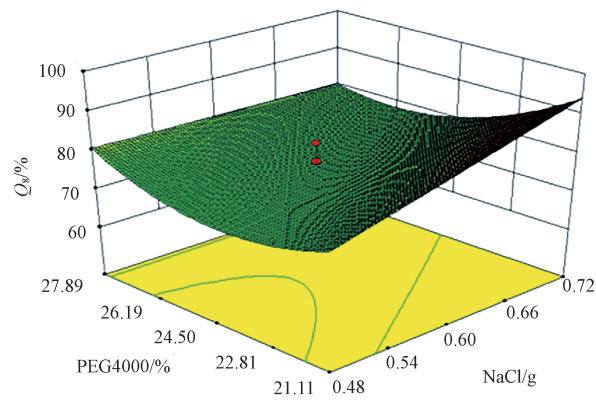
将氯化钠6.2 g、氯化钾2.2 g、二水氯化钙0.3 g、



(a)PEO和PEG4000



(b)NaCl和PEO

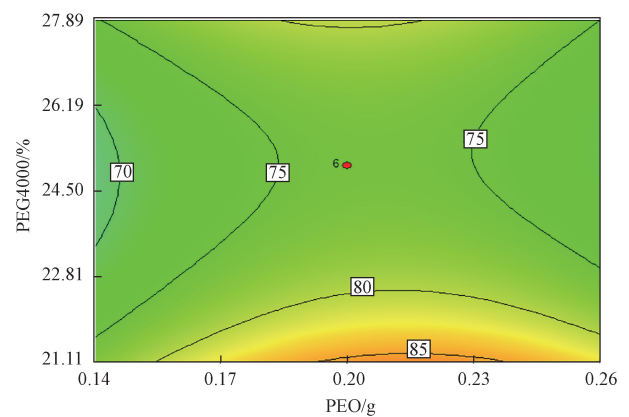


(c)PEG4000和NaCl

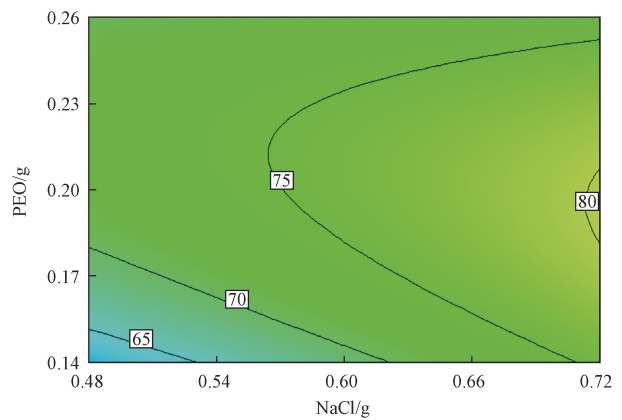
图9 不同自变量与  $Q_8$  关系的效应面图

Fig. 9 3D Response surface plots showing relationship between  $Q_8$  and the independent variables

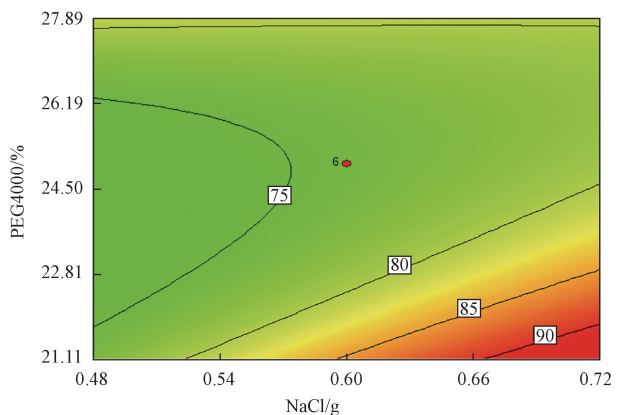
碳酸氢钠 1.2 g 溶解于蒸馏水 2 L 中,用 0.1 mol/L 盐酸调至 pH 3.0,制备胃电解质溶液 500 mL 作为释放介质。在 37 °C、转速 100 r/min 的条件下试验,在 2 h 时取样;然后,在溶出杯中立即加入 37 °C 的 0.2 mol/L 磷酸钠溶液 200 mL,混匀,用 2.0 mol/L 氢氧化钠溶液调至 pH 6.8,继续进行试验。分别于 4、8、10、12 h 时取样 5 mL,电解质溶液进行补足,测定其释放度。结果如图 13 所示,市售阿司匹林肠溶片和阿司匹林包合物微



(a)PEO和PEG4000



(b)NaCl和PEO



(c)PEG4000和NaCl

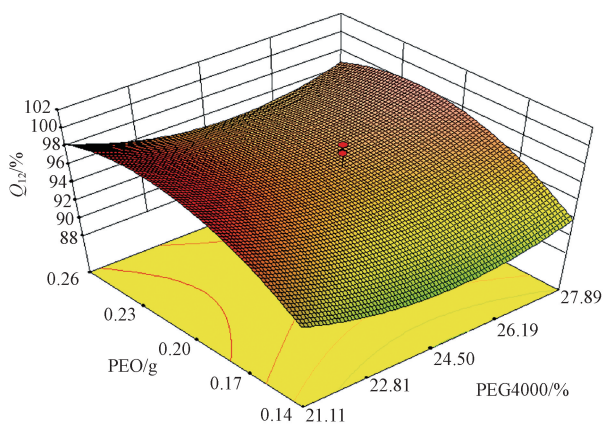
图10 不同自变量与  $Q_8$  关系的等高线图

Fig. 10 Contour lines plots showing relationship between  $Q_8$  and the independent variables

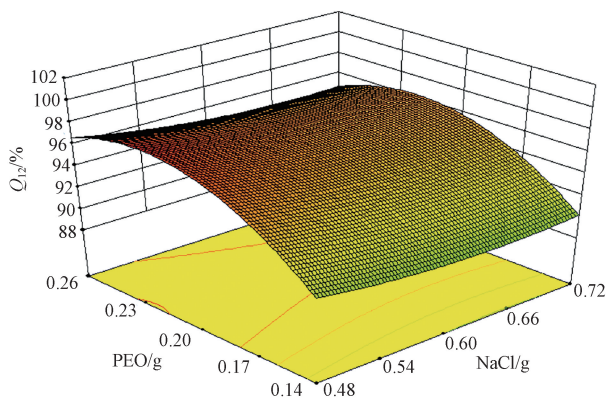
孔渗透泵片在人工胃液中 0~2 h 内累积释放率分别为 1.6% 和 1.5%。将释放介质调至 pH 6.8 后,与市售阿司匹林肠溶片相比,阿司匹林包合物微孔渗透泵片在 10 h 时的累积释药量无显著差异。结果提示该阿司匹林包合物微孔渗透泵片可能会减轻对胃黏膜的损伤。

### 3 讨论

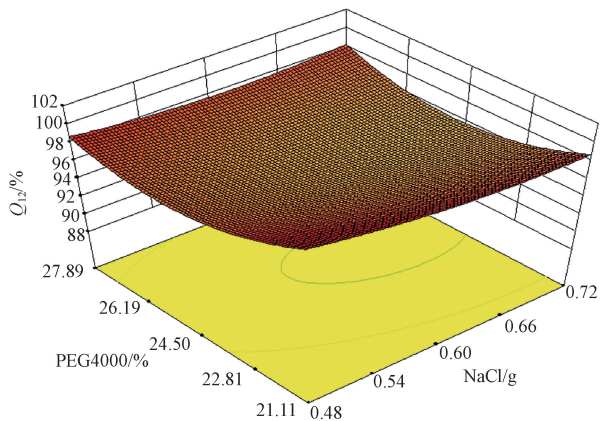
阿司匹林在水中溶解度差,且性质不稳定,在潮



(a)PEO和PEG4000



(b)NaCl和PEO

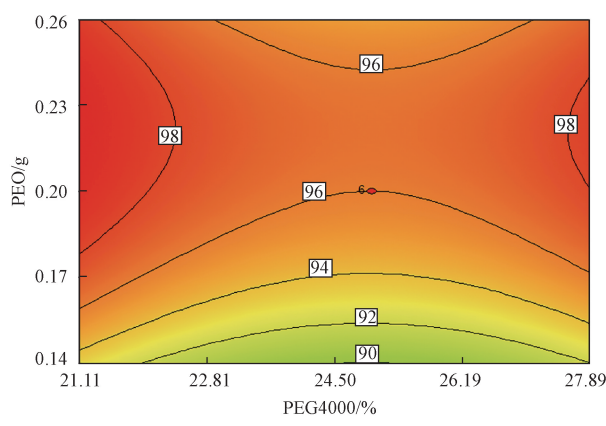


(c)PEG4000和NaCl

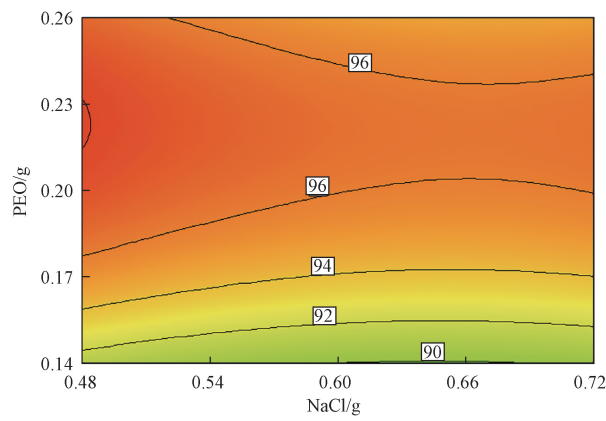
图 11 不同自变量与  $Q_{12}$  关系的效应面图

Fig. 11 3D Response surface plots showing relationship between  $Q_{12}$  and the independent variables

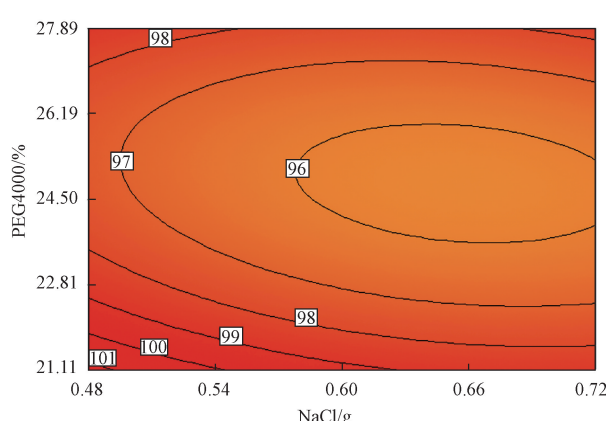
湿空气中可分解为水杨酸和醋酸。 $\beta$ -环糊精通常作为包合材料广泛应用于包合物的制备<sup>[14]</sup>。采用 $\beta$ -环糊精制备阿司匹林 $\beta$ -环糊精包合物,提高阿司匹林的溶解度与稳定性<sup>[15-16]</sup>。有研究表明,肠溶阿司匹林较普通阿司匹林能明显减少对胃黏膜的损伤,但不能降低胃肠道出血的风险<sup>[17]</sup>。乳糖具有顾护脾胃、补中缓急之功,可以有效预防阿司匹林的胃肠道不良反应,且乳糖兼具润肺生津、和中滋阴,可



(a)PEO和PEG4000



(b)NaCl和PEO



(c)PEG4000和NaCl

图 12 不同自变量与  $Q_{12}$  关系的等高线图

Fig. 12 Contour lines plots showing relationship between  $Q_{12}$  and the independent variables

以缓和阿司匹林峻猛发汗之效而导致的津液过度亏耗<sup>[18]</sup>。使用 $\alpha$ -乳糖作为阿司匹林包合物微孔渗透泵片的处方原料,可避免阿司匹林对胃肠道的刺激及津液的损伤,体现了“药辅合一”的理念。此外,使用渗透泵技术与靶向或定位技术结合,制备阿司匹林包合物微孔渗透泵片,使阿司匹林在胃内不释放,且恒速释药,使其维持恒定的血药浓度,稳定发挥药效的同时,改善阿司匹林对胃肠道黏膜的

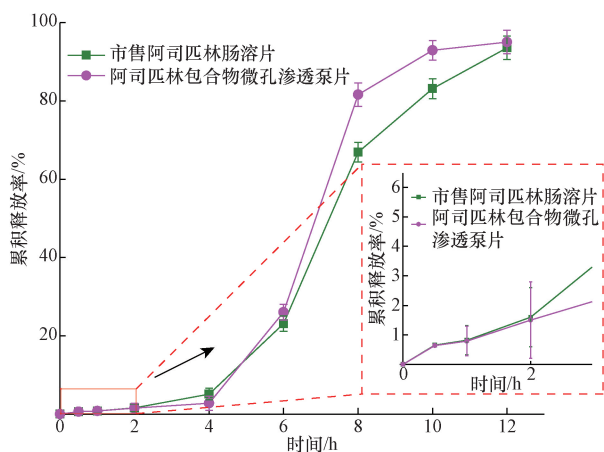


图 13 市售阿司匹林肠溶片与阿司匹林包合物微孔渗透泵片的体外胃肠道释药曲线 ( $n=6$ )

Fig. 13 Gastrointestinal release curves of the commercial aspirin enteric-coated tablets and aspirin inclusion micro-porous osmotic pump tablets ( $n=6$ )

影响。渗透泵片作为缓控释制剂的代表剂型,目前广泛应用于心血管疾病、肿瘤、呼吸系统疾病、糖尿病等领域,符合当前精准化治疗技术、个性化用药需求,从而提高患者顺应性,因此渗透泵制剂具有广阔的开发和应用前景。

## 4 结论

制备得到阿司匹林包合物微孔渗透泵片与市售阿司匹林肠溶片的体外溶出度相比,该包合物微孔渗透泵片在 0~2 h 内胃液中释药量下降 2%,提示该渗透泵片有可能会减轻对胃黏膜的损伤,且 10 h 内在肠液中累计释药量无显著差异,12 h 内呈现零级释放且释放较完全(累积释放率 > 90%)。药动学还有待进一步的研究。

## 参 考 文 献

[1] Hybiak J, Broniarek I, Kiryczyński G, et al. Aspirin and its pleiotropic application [J]. *European Journal of Pharmacology*, 2020, 866: 172762.

[2] 王英磊, 陈鹏月, 游咸丰, 等. 低共熔溶剂氯化胆碱-草酸催化合成乙酰水杨酸 [J]. *科学技术与工程*, 2018, 18(25): 212-215.  
Wang Yinglei, Chen Pengyue, You Xianfeng, et al. Synthesis of acetylsalicylic acid catalyzed by deep eutectic solvent of choline chloride-oxalic acid [J]. *Science Technology and Engineering*, 2018, 18(25): 212-215.

[3] Singal K A, Karthikeyan G. Aspirin for primary prevention: is this the end of the road? [J]. *Indian Heart Journal*, 2019, 71(2): 113-117.

[4] Wang B R, Zhang S H, Yang G Z, et al. Dissolvable polymeric microneedles loaded with aspirin for antiplatelet aggregation [J]. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2023, 18(1): 100776.

[5] Chen T, Bao S C, Chen J, et al. Xiaojianzhong decoction attenuates aspirin-induced gastric mucosal injury via the PI3K/AKT/mTOR/ULK1 and AMPK/ULK1 pathways [J]. *Pharmaceutical Biology*, 2023, 61(1): 1234-1248.

[6] 倪小涵, 郭红伟, 王亚丽, 等. EGFR、PCNA 和 MUC5AC 在阿司匹林相关人胃黏膜病变中的表达 [J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2023, 32(10): 1094-1099.  
Ni Xiaohan, Guo Hongwei, Wang Yali, et al. Expressions of EGFR, PCNA and MUC5AC in human aspirin-induced gastric mucosal lesions [J]. *Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2023, 32(10): 1094-1099.

[7] 杨桂红, 金艺, 李冬芝, 等. LC-MS/MS 法同时测定人血浆中阿司匹林和水杨酸的质量浓度 [J]. *沈阳药科大学学报*, 2023, 40(9): 1165-1172.  
Yang Guihong, Jin Yi, Li Dongzhi, et al. Simultaneous determination of aspirin and salicylic acid in human plasma by LC-MS/MS [J]. *Journal of Shenyang Pharmaceutical University*, 2023, 40(9): 1165-1172.

[8] Dimmitt S B, Floyd C N, Ferner R E. Antithrombotic dose: some observations from published clinical trials [J]. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2019, 85(10): 2194-2197.

[9] Junichi I, Yoshifumi S, Akira H, et al. Clinical features of gastroduodenal injury associated with long-term low-dose aspirin therapy [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2013, 19(11): 1673-1682.

[10] 王立, 薛冰, 刘华石, 等. 水飞蓟宾葡甲胺渗透泵片的制备及其释放机制考察 [J]. *中国医药工业杂志*, 2018, 49(7): 968-974.  
Wang Li, Xue Bing, Liu Huashi, et al. Preparation and release mechanism of silybin meglumine osmotic pump tablets [J]. *Chinese Journal of Pharmaceuticals*, 2018, 49(7): 968-974.

[11] 张可蕊, 符海娟, 王宇驰, 等. 扎西他宾微孔渗透泵和单室渗透泵控释片的研究 [J]. *中国药学杂志*, 2023, 58(5): 435-446.  
Zhang Kerui, Fu Haijuan, Wang Yuchi, et al. Micro-porous osmotic pump and elementary osmotic pump controlled-release tablets of zalcitabine [J]. *Chinese Pharmaceutical Journal*, 2023, 58(5): 435-446.

[12] 傅建, 罗坤顺, 张雪汉. 药学专业创新设计性实验教学案例的探索--阿司匹林包合物渗透泵片制备工艺研究 [J]. *广东化工*, 2020, 47(8): 190-191.  
Fu Jian, Luo Kunshun, Zhang Xuehan. Innovative and designed experimental teaching for pharmaceutical students: a case study of the preparation process of aspirin inclusion compound osmotic pump tablets [J]. *Guangdong Chemical Industry*, 2020, 47(8): 190-191.

[13] 胥智铭, 高宇, 吴超. 纳米中空氧化锡载非洛地平推拉式双层渗透泵片的制备 [J]. *锦州医科大学学报*, 2021, 42(2): 18-22.  
Xu Zhiming, Gao Yu, Wu Chao. Preparation of push-pull double-layer osmotic pump tablets of felodipine loaded by hollow microcubes SnO<sub>2</sub> [J]. *Journal of Jinzhou Medical University*, 2021, 42(2): 18-22.

[14] Zdzisław K. Conductometric studies of formation the inclusion complexes of phenolic acids with  $\beta$ -cyclodextrin and 2-HP- $\beta$ -cyclodextrin in aqueous solutions [J]. *Molecules*, 2022, 28(1): 292.

[15] 卢建忠, 刘婷婷, 刘冬蕊, 等. 阿司匹林- $\beta$ -环糊精包合物

- PLGA微球的制备及其质量控制[J]. 中国药房, 2016, 27(19): 2687-2689.
- Lu Jianzhong, Liu Tingting, Liu Dongrui, et al. Preparation and quality control of aspirin- $\beta$ -cyclodextrin-PLGA microspheres[J]. China Pharmacy, 2016, 27(19): 2687-2689.
- [16] 赵宁, 李伟泽, 付丽娜, 等. 阿司匹林羟丙基- $\beta$ -环糊精包合物的制备[J]. 化工科技, 2021, 29(6): 11-15.
- Zhao Ning, Li Weize, Fu Lina, et al. Study on preparation technology of hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin inclusion complex of aspirin [J]. Technology in Chemical Industry, 2021, 29(6): 11-15.
- [17] Clerici B, Cattaneo M. Pharmacological efficacy and gastrointestinal safety of different aspirin formulations for cardiovascular prevention: a narrative review [J]. Journal of Cardiovascular Development and Disease, 2023, 10(4): 137.
- [18] 王运超, 王曼, 田楚娇, 等. 张锡纯对阿司匹林的应用探析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(4): 492-493.
- Wang Yunchao, Wang Man, Tian Chujiao, et al. Analysis of the aspirin application by Zhang Xichun[J]. Chinese Journal of Basic Medicine in Traditional Chinese Medicine, 2018, 24(4): 492-493.