

# 阿司匹林固体分散物的研究

肖玉秀 耿 灏<sup>1</sup> 张 凯<sup>1</sup> (武汉 430072 武汉大学生命科学院药理学系,<sup>1</sup> 武汉大学生命科学院药理学系 1998 届毕业生)

**摘要** 目的:制备阿司匹林固体分散物;选择不影响阿司匹林稳定性的 PEG 载体及其合适比例;测定阿司匹林固体分散物的体外溶出速率;分析其结构状态。方法:固体分散物的制备采用熔融法;体外溶出采用浆法;固体分散物的结构分析采用 X 射线衍射法。结果:PEG 所占比例越大,熔融法制备固体分散物时,阿司匹林的水解程度越低,且 PEG20000 优于 PEG6000;阿司匹林-PEG20000(1:9)固体分散物的标示百分含量为 104.68%,水杨酸检查合格;与原料药和物理混合物相比,其溶出度显著增加( $P < 0.01$ );该固体分散物中大部分阿司匹林以分子状态分散,只有极少部分以微晶状态分散。结论:以 PEG20000 为载体,按阿司匹林-PEG=1:9 的比例制备阿司匹林固体分散物是理想的,该分散物体外溶出迅速,可用于制备小规格的片剂,在不影响疗效的前提下,通过减小剂量来降低阿司匹林对胃肠道的刺激性。

**关键词** 阿司匹林;固体分散物;溶出度

## Studies of aspirin solid dispersion

Xiao Yuxiu( Xiao YX), Geng Hao( Geng H), Zhang Kai( Zhang K) ( *Department of Pharmacy, College of Life Sciences, Wuhan University, Wuhan 430072* )

**ABSTRACT OBJECTIVE:** To prepare aspirin solid dispersions, select the PEG carrier and the proper weight ratio between aspirin and PEG, and determine the *in vitro* dissolution rate and the structural characters of the aspirin-PEG20000 solid dispersion. **METHODS:** The aspirin solid dispersions were prepared by melting method. The oar method was used for dissolution test. The structural analysis was made by X-ray diffraction. **RESULTS:** The higher the weight ratio of PEG in solid dispersions, the more stable aspirin was in the course of preparing solid dispersions. As a carrier, PEG20000 was superior to PEG6000. The aspirin:PEG20000(1:9) solid dispersion was stable in which the content of aspirin was 104.68%. The dissolution rate of aspirin in the solid dispersion was markedly higher than that of chemical that in the physical mixture ( $P < 0.01$ ). Most of substance aspirin in the solid dispersion dispersed in a molecular form, while little existed in a tiny crystal form. **CONCLUSION:** The stable aspirin-PEG solid dispersion was formed only at the 1:9( drug to PEG20000, w/w). The solid dispersion dissolves more rapidly, so it is feasible to reduce gastric irritation by lowering aspirin dose

without curative effect loss.

**KEY WORDS** aspirin, solid dispersion, dissolution rate

阿司匹林是常用的抗风湿解热镇痛药,后来又发现它对心脏病、中风、癌症、怀孕诱导高血压、白内障等疾病有预防和治疗作用。但阿司匹林溶解度低(0.3%),主要在胃中吸收,长期服用或剂量过大,会引起胃肠道刺激反应,甚至有出血现象,为了减少副作用,增加溶解度,人们不断探索其新的合理剂型及处方,已见报道的有阿司匹林的各种盐、前体药物制剂、速溶片、肠溶片、缓释片、微囊等等。本实验选用聚乙二醇类(PEG)为载体,将阿司匹林制成固体分散物,以增加其溶解度,提高生物利用度,并欲在此基础上设计小规格(<0.3g/片,目前常用规格为0.3g/片、0.5g/片)的阿司匹林片剂(素片),通过减小剂量来降低阿司匹林对胃肠道的刺激性,由于固体分散物的溶解度很大,小规格的片剂仍将具有等效性。

阿司匹林分子中含有的酯键极易使之水解,据报道<sup>[1]</sup>熔融法制备阿司匹林-PEG6000 固体分散物,导致阿司匹林水解成水杨酸。本文考察了固体分散物制备过程中阿司匹林的稳定性,筛选出不影响阿司匹林稳定性的PEG及其与药物的合适比例。

## 1 仪器、药品与试剂

Dmax-rA型X射线衍射仪(日本理学公司);UV-160A分光光度计(日本岛津公司);ZRS-4型智能药物溶出仪(天津大学无线电厂);阿司匹林原料药(哈尔滨制药厂);PEG6000(上海浦东高南化工厂);PEG20000(日本进口分装);水杨酸(AR)。

## 2 实验方法

### 2.1 阿司匹林-PEG 固体分散物的制备

先将PEG水浴(PEG20000 95℃,PEG6000 80℃)加热熔融,然后加入阿司匹林(100目),边加热边搅拌,同时吹冷空气,10min后,阿司匹林完全溶解,立即倾入预冷的铝锅中,摊成薄片,2min即固化,刮下放入盛有硅胶的干燥器中干燥过夜,研细,过60目筛备用。

我们分别用PEG20000和PEG6000制得4个比例(阿司匹林-PEG=1:3,1:5,1:7和1:9)的固体分散物。

### 2.2 含量测定与水杨酸检查

**2.2.1 含量测定** 精密称取相当于0.3g阿司匹林的固体分散物,采用两步滴定法<sup>[2]</sup>测定含量,并按下式计算:阿司匹林% =  $180.2 \times 2 \times (V_0 - V) \times M \times 0.001 \times (1/W) \times 100\%$ ,  $V_0$  - 空白试验消耗硫酸的体积(ml);  $V$  - 滴定消耗硫酸的体积(ml);  $W$  - 固体分散物中阿司匹林的标示量(g);  $M$  - 硫酸浓度(mol/L)。

**2.2.2 水杨酸检查**<sup>[3]</sup> 精密称取相当于阿司匹林0.10g的固体分散物,置50ml纳氏比色管中,加无水乙醇25ml溶解后,以5%乙醇稀释至刻度,摇匀,立即加新制的稀硫酸铁铵溶液1ml;30s内如显色,与对照液(精密称取水杨酸0.10g,置1000ml量瓶中,加水溶解后,加冰乙酸1ml,摇匀,再加水适量至刻度,摇匀,精密量取1.5ml,加无水乙醇25ml与5%乙醇使成50ml,再加新制的稀硫酸铁铵溶液1ml,摇匀)比较,不得更深。

### 2.3 溶出度测定<sup>[4]</sup>

**2.3.1 测定比较值A** 精密称取阿司匹林0.15g或相当于0.15g阿司匹林的固体分散物(均过60目筛),置500ml量瓶中,加0.1mol/L盐酸溶液适量,振摇,移置37℃水浴中,加热使完全溶解,冷至室温,加0.1mol/L盐酸溶液至刻度,摇匀。取5ml用0.8μm微孔滤膜过滤,取续滤液1ml置10ml量瓶中,加蒸馏水5ml,摇匀,用0.5mol/L氢氧化钠溶液调至pH9~10,置沸水浴中煮沸5min,取出放冷,加蒸馏水至刻度,摇匀,于295nm处测定吸收度。

**2.3.2 溶出度测定 方法:**浆法;转速:50r/min;温度:(37±0.5)℃;溶出介质:500ml脱气盐酸溶液(0.1mol/L)。

量取溶出介质,注入溶出杯,加热至(37±0.5)℃,精密称取0.15g阿司匹林或相当于0.15g阿司匹林的固体分散物(均过60目筛),置溶出杯中,定时取样5ml(同时补入溶出介质5ml),样品经0.8μm微孔滤膜过滤……于295nm处测定吸收度(同2.3.1),计算累积溶出百分率。

### 2.4 X射线衍射实验

将阿司匹林原料、阿司匹林-PEG20000(1:9)固体分散物、阿司匹林-PEG20000(1:9)物理混合物、PEG20000水杨酸进行X射线衍射分析。

工作条件:Cu靶,高压40kv,管流40mA, Ni滤片,石墨单色器,扫描速度8°/min,时间常数0.2s。

## 3 结果与讨论

**3.1** 从表1可以看出,除阿司匹林-PEG20000(1:9)固体分散物的含量合格外,其余固体分散物的含量均偏低,而且PEG所占比例越大,固体分散物的含量越高;水杨酸检查结果也证明只有阿司匹林-PEG20000(1:9)固体分散物合格,且显色溶液的颜色随PEG比例的减小而加深。这说明:①PEG比例越大,以熔融法制备固体分散物时,阿司匹林越不易水解。因为PEG比例越

大,包围在阿司匹林分子周围的 PEG 聚合物越多,水分子难以接近阿司匹林分子;另外,还可能与 PEG 的络合效应及氢键效应有关。②PEG20000 优于 PEG6000。因为 PEG 的分子量越大,其吸湿性越小,则阿司匹林水解的可能性减小。

表 1 固体分散物中阿司匹林的标示百分含量[ $\bar{x} \pm s$  (%) ,  $n = 3$ ]

固体分散物		含量
阿司匹林-PEG6000 固体分散物	1:3	84.04 ± 0.21
	1:5	85.35 ± 0.24
	1:7	87.25 ± 0.31
	1:9	88.14 ± 0.10
阿司匹林-PEG20000 固体分散物	1:3	89.29 ± 0.57
	1:5	89.73 ± 0.75
	1:7	90.05 ± 0.66
	1:9	104.68 ± 0.05

3.2 从表 2 可知,与原料药和物理混合物相比,阿司匹林-PEG20000(1:9) 固体分散物的溶出度显著增加,5 min 时的溶出量为原料药溶出量的 3 倍,物理混合物溶出量的 1.4 倍,经数理统计比较<sup>[5]</sup>,均有显著性差异 ( $P < 0.01$ ),这是 PEG20000 的润湿性和固体分散物中药物的高度分散性所致。

表 2 原料药、物理混合物及固体分散物的累积溶出百分率(%,  $n = 3$ )

时间/min	阿司匹林	阿司匹林-PEG20000 (1:9) 物理混合物	阿司匹林-PEG20000 (1:9) 固体分散物
5	21.92	47.96	68.04
10	36.13	59.63	86.10
20	55.20	78.97	92.68
30	66.22	82.53	95.73
40	71.95	86.45	96.30
50	76.83	88.94	98.08
60	79.10	90.02	99.67

3.3 从图 1 可知,阿司匹林的特征衍射峰在阿司匹林-PEG20000(1:9) 固体分散物中较在物理混合物中弱得多,表明固体分散物中大部分药物以分子状态分散,只有极少部分以微晶状态分散,药物在固体分散物中呈过饱和状态。另外,固体分散物的 X-射线衍射图中没有出现水杨酸的特征衍射峰和其它新的衍射峰,证明阿司匹林-PEG20000(1:9) 固体分散物在制备过程中阿

司匹林没有水解,固体分散物中也没有其它新化合物产生。

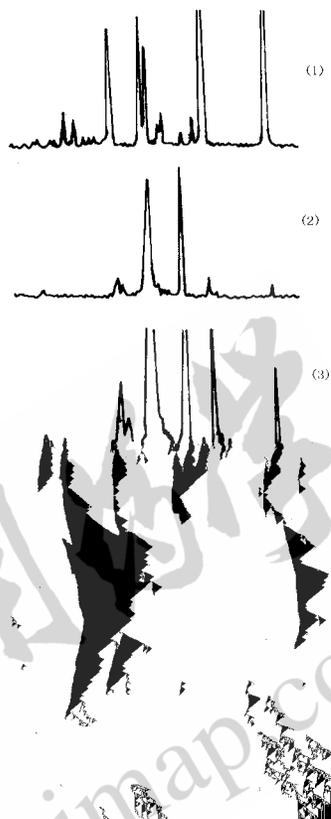


图 1 X-射线衍射图谱

1 - 阿司匹林原料;2 - 阿司匹林-PEG20000(1:9) 固体分散物;3 - 阿司匹林-PEG20000(1:9) 物理混合物;4 - PEG20000;5 - 水杨酸

3.4 小规格(<0.3g/片)阿司匹林固体分散物片剂(素片)的研制仍在进行中。

#### 参考文献

- 1 孙淑英. 聚合物载体在固体分散物中的应用. 沈阳药学院学报, 1991, 8(1): 67.
- 2 安登魁主编. 药物分析. 第 1 版. 济南: 济南出版社, 1992: 599.
- 3 中国药典. 二部. 1995: 325.
- 4 平其能主编. 药剂学实验与指导. 第 1 版. 北京: 中国医药科技出版社, 1994: 87.
- 5 相秉仁. 计算药学. 第 1 版. 北京: 中国医药科技出版社, 1990: 12.

收稿日期: 1998 - 07 - 06