

不同高分子材料及有机溶剂体系对阿司匹林缓释微球的影响*

周雪, 肖潮达, 贺智勇, 姜丰, 吴林菁, 肖婷, 沈祥春, 陶玲**

(贵州医科大学 贵州省天然药物资源高效利用工程中心 贵州省高等学校天然药物药理与成药性评价特色重点实验室 贵州医科大学-贵阳市联合重点实验室 天然药物资源优效利用重点实验室 药学院, 贵州 贵阳 550025)

[摘要] **目的:** 采用乳化溶剂挥发法, 考察不同种类高分子材料对阿司匹林(Asp)缓释微球(MS)包封率及载药量的影响。**方法:** 采用不同溶剂体系制备 Asp 缓释 MS, 通过激光粒度分析仪、扫描电子显微镜(SEM)、差示扫描热分析(DSC)、X 射线衍射法(XRD)、核磁共振分析(NMR)、红外光谱分析(FT-IR)及体外释药性能等方法考察不同溶剂体系对 MS 药剂学性能的影响。**结果:** 以高分子材料聚乙二醇-聚(乳酸-羟基乙酸)嵌段共聚物(PEG-PLGA)制备所得 MS 具有较高载药量和包封率, 溶剂体系二氯甲烷(DCM): 乙酸乙酯(EA)为1:1、DCM: 丙酮(ACE)为3:1, 前者制备所得 MS 载药量约为后者的2倍, 包封率分别为 $(126.26 \pm 1.74)\%$ 及 $(97.77 \pm 2.83)\%$, 平均粒径分别为 $(142.4 \pm 3.25) \mu\text{m}$ 及 $(100.9 \pm 2.52) \mu\text{m}$, SEM 观察2种溶剂制备所得 MS 的表面均光滑圆整; DSC 及 XRD 分析结果表明, 2种溶剂制备所得 MS 并不是药物和载体材料的简单物理混合, 所述药物可能以无定形态分散在载体材料中; NMR 及 FT-IR 研究发现, Asp 并未与 PEG-PLGA 发生结合, 2种溶剂制备所得 MS 的结构一致; 2种溶剂制备所得 MS 体外累计释放95%分别需要168 h及120 h。**结论:** 采用 PEG-PLGA 成功制备了具有较高载药量和包封率的 Asp 缓释 MS, 不同溶剂体系的影响为制备不同要求的 MS 提供了一定的参考价值。

[关键词] 阿司匹林; 微球; 聚乙二醇-聚嵌段共聚物; 溶剂体系; 乳化溶剂挥发法

[中图分类号] R944 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2019)11-1288-07

DOI: 10.19367/j.cnki.1000-2707.2019.11.009

Influences of Polymer Materials and Organic Solvent System on Aspirin Microspheres

ZHOU Xue, XIAO Chaoda, HE Zhiyong, JIANG Feng, WU Linjing,
XIAO Ting, SHEN Xiangchun, TAO Ling

(The High Efficacy Application Center of Natural Medicinal Resources Engineering of Guizhou, The Key Laboratory of Optimal Utilization of Natural Medicine Resources, Guizhou Medical University Guiyang Joint Key Laboratory, The Key Laboratory of Optimal Utilization of Natural Medicine Resources, School of Pharmacy, Guizhou Medical University, Guiyang 550025, Guizhou, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of polymer materials of different kinds on the encapsulation rate and drug load of aspirin sustained-release microspheres (AspMS) with the emulsion-evaporation method. **Methods:** AspMS were prepared through different organic solvent techniques and their pharmaceutical properties were analyzed by laser particle size analyzer, scanning electron microscopy (SEM), differential scanning calorimetry (DSC), X-ray diffraction (XRD), nuclear magnetic resonance analysis (NMR), fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR) and in vitro release. **Results:** The

*[基金项目] 贵州省科技支撑计划项目[黔科合支撑(2017)2890]; 贵州省科技创新团队项目[黔科合人才团队(2015)4025]; 贵州省高层次创新型人才百层次人才项目[黔科合人才(2015)4029]; 贵州医科大学药学院国际科技合作基地[黔科合平台人才(2017)5802]

** 通信作者 E-mail: 649511230@qq.com

网络出版时间: 2019-11-21 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20191120.2125.009.html>

AspMS prepared with polyethylene glycol-poly (lactic acid-glycolic acid, PEG-PLGA) compared to the others had significantly higher drug load and encapsulation efficiency. The drug load of PEG-PLGA microspheres with dichloromethane (DCM): ethyl acetate (EA) mixture (1:1) was almost the double of DCM: acetone (ACE) mixture (3:1), and interestingly, the encapsulation efficiency was $(126.26 \pm 1.74)\%$ and $(97.77 \pm 2.83)\%$, respectively. The mean particle sizes of MS prepared with DCM: EA or DCM: ACE were $(142.4 \pm 3.25) \mu\text{m}$ and $(100.9 \pm 2.52) \mu\text{m}$, respectively. The MS were not made with simple physical mixture of the two substances. NMR and IR analysis showed that Asp was not combined with PEG-PLGA. In vitro, 95% cumulative release of the MS prepared with the two solvents needed 168 h and 120 h respectively. **Conclusions:** The AspMS can be successfully prepared with PEG-PLGA with high drug load, encapsulation efficiency, and good sustained release. The effect of different solvents on the system provides a certain reference value for the preparation of MS with different requirements.

[**Key words**] aspirin; microspheres; polyethylene glycol-poly; organic solvent system; emulsion solvent evaporation method

阿司匹林(aspirin, Asp)已被广泛应用了 100 余年。近年来,小剂量 Asp 在抑制动脉粥样硬化^[1-2]、预防和治疗心肌纤维化^[3-4]、抑制肺纤维化^[5-6]、抗肿瘤^[7-8]及心血管疾病等^[9-11]方面发挥了新的作用,但目前 Asp 的上市剂型均需要长期多次给药,血药浓度波动大、胃肠道副作用大、病人的顺应性差,限制了其临床疗效的发挥。微球(microspheres, MS)作为一种新型递送系统,其给药途径广泛,具有延缓或控制药物释放、增加制剂稳定性、提高药物生物利用度、降低毒副作用、提高疗效等优势^[12-14],且合成可生物降解聚合物作为新型 MS 载体材料,由于其良好的生物相容性和生物可降解性,已被广泛认可和应用^[15-16]。由于药物的物理化学性质不同,使用不同的高分子材料可以显著改变药物的载药量和包封率^[17-18]。本研究以包封率、载药量为考察指标,对聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)、聚乳酸(PLA)、聚己内酯(PCL)和聚乙二醇-聚(乳酸-羟基乙酸)嵌段共聚物(PEG-PLGA)4 种高分子材料对 Asp 缓释 MS 进行考察,另就 2 种不同有机溶剂体系对 MS 制备的影响进行了更全面的药剂学性能研究,为制备不同要求的 MS 提供参考。

1 材料与方法

1.1 材料与仪器

S-3400N 型扫描电子显微镜(日本 Hitachi 公司),XDS-1B 型倒置显微镜(重庆麦克光电仪器有限公司),Bettersize2000 型激光粒度分布仪(丹

东百特仪器有限公司),STA-449C 型差示扫描量热仪(德国 Netzsch 公司),D/Max-2200 型全自动 X 射线衍射仪(日本理学公司),Nicolet 6700 型傅里叶变换红外分析仪(美国 Thermo Fisher Scientific 公司),JNM-ECS400 型核磁共振谱仪(日本 JEOL 公司);Asp 原料药[阿拉丁试剂(上海)有限公司,批号 D1316056,纯度 99%],Asp 对照品(中国药品生物制品检定所,批号 100113-201104,纯度 99.9%),PLGA、PLA、PEG-PLGA 及 PCL(济南岱罡生物工程有限公司,相对分子质量均为 30 kDa),乙酸乙酯、丙酮、二氯甲烷等均为分析纯。

1.2 方法

1.2.1 Asp 缓释 MS 的制备 (1) 高分子载体材料的考察:根据药物的理化性质和聚合物材料的性质,选择 4 种不同类型的聚合物 PLGA, PLA, PEG-PLGA, PCL,同时选取对 MS 制备工艺影响较显著的 3 个因素[投药比、O/W 体积比及油相比比例(DCM:ACE)]进行考察,以载药量及包封率为主要考察指标,优选高分子载体材料。(2) Asp-PEG-PLGA-MS 的制备^[19]:根据前期实验结果得到有机溶剂体系混合最佳比例,采用 O/W 型乳化溶剂挥发法制备 Asp-PEG-PLGA-MSs,称取适量 Asp 及 PEG-PLGA 溶解于 1 mL 混合有机溶剂体系中(DCM:ACE 为 3:1 或 DCM:EA 为 1:1),涡旋混匀,作为油相。在 1 000 r/min 搅拌条件下将油相注入 1% 聚乙烯醇(PVA) Asp 饱和溶液中,冰浴条件搅拌,缓慢加入 Asp 水饱和溶液 120 mL,20 min 后调至室温 800 r/min 搅拌 4 h,静置沉淀,去除上清液,抽滤,蒸馏水洗涤 3 次,室温干燥,得到不同

溶剂体系制备的 MS。(3)MS 载药量及包封率的测定:称取适量 MS 样品,加入适量二氯甲烷,涡旋、离心、重复上述操作 3 次,合并上清液,二氯甲烷定容至 25 mL;采用紫外分光光度法在波长 276 nm 处检测吸光度,计算浓度,并照下式计算 Asp 缓释 MS 的载药量及包封率。载药量 = (MS 中含药量/最终 MS 实际重量) × 100%,包封率 = (MS 中药物含量/投入药物量) × 100%。

1.2.2 MS 的表征 (1)MS 外观形态观察及粒径测定:在倒置显微镜下,直接取少量 MS 观察外观形态;同时,将 MS 用离子溅射仪进行表面喷金处理,采用扫描电子显微镜 (SEM) 观察,对 MS 的外观和表面形态进行评价;室温条件下,取 Asp-PEG-PLGA-MSs 混悬液适量,用激光粒度分析仪测定 MS 的粒径及其分布。(2)差示扫描热分析 (DSC):称取 Asp、PEG-PLGA、空白 MS、Asp 与各组空白 MS 的物理混合物,以及实验制得的 Asp-PEG-PLGA-MSs 各 10 mg,将上述样品各两种分别进行 DSC 分析,测试条件为 0 ~ 180 ℃,升温速率为 10 ℃/min,氮气氛围 20 mL/min。(3)X 射线衍射分析 (XRD):各称取 Asp、PEG-PLGA、空白 MS、Asp 与各组空白 MS 的物理混合物,以及实验制得的 Asp-PEG-PLGA-MSs 适量,将上述样品各 2 组分别进行 XRD 分析,进一步观察 Asp 在载体材料 PEG-PLGA 中的分散状态,测试条件为 Cu 靶,管电压/电流为 40 kV/30 mA,扫描速度 4°/min,扫描范围为 0 ~ 80°。(4)核磁共振分析 (NMR):分别称取 2 组 Asp、PEG-PLGA、空白 MS、Asp 与各组空白 MS 的物理混合物,以及实验制得的 Asp-PEG-PLGA-MSs 各 8.0 mg,溶于 0.5 mL 氘代氯仿中,在室温下以 ¹H-NMR 分析在制备过程前后 Asp 的核磁谱图及研究制备过程对 Asp 的影响。(5)红外光谱分析 (FT-IR):MS 中 Asp 与 PEG-PLGA 的相互作用通过傅立叶变换 (FT-IR) 进一步分析,分别称取上述两组的 Asp、PEG-PLGA、空白 MS 及实验制得的 Asp-PEG-PLGA-MSs,加入适量干燥 KBr 粉末,充分混合均匀,再转入模具中,分布均匀,抽真空下压成透明薄片;装入压片夹进行 FT-IR 扫描,在 400 ~ 4 000 cm⁻¹ 波长范围内进行扫描。

1.2.3 AspMS 体外释放度的考察 (1)体外累计释放度的测定:采用动态透析法进行 Asp-PEG-PLGA-MSs 体外累计释放度的测定。精密称取各组 MS 40 mg 置入透析袋中,置于具塞锥形瓶中,加入 PBS 缓冲液 50 mL, (37.0 ± 0.5) ℃ 恒温水浴摇床

以 100 r/min 的速度振摇,在一定时间点上分别取出 PBS 5 mL,同时补加等量同温的 PBS 缓冲液,随后测定吸光度,计算累积释放百分率,绘制释放曲线。(2)载药 MS 体外释药模型拟合:由于 168 h 后两组载药 MS 累计释放百分率均接近 100%,故采取零级动力学模型、一级动力学模型、Higuchi 模型、Riger-Peppas 模型,对优选处方制备的 MS 168 h 内体外释药曲线进行拟合。

2 结果

2.1 Asp 缓释 MS 的制备

2.1.1 高分子载体材料的考察 如表 1 所示,PEG-PLGA 制备的 MS 载药量和包封率均最高。

表 1 不同聚合物对 AspMS 的载药量和包封率的影响 (%)

Tab. 1 The drug loading and encapsulation efficiency of aspirin microspheres with various p polymers				
指标	PLGA	PLA	PCL	PEG-PLGA
载药量	3.76	2.56	5.14	8.07
包封率	7.77	8.59	43.21	71.01

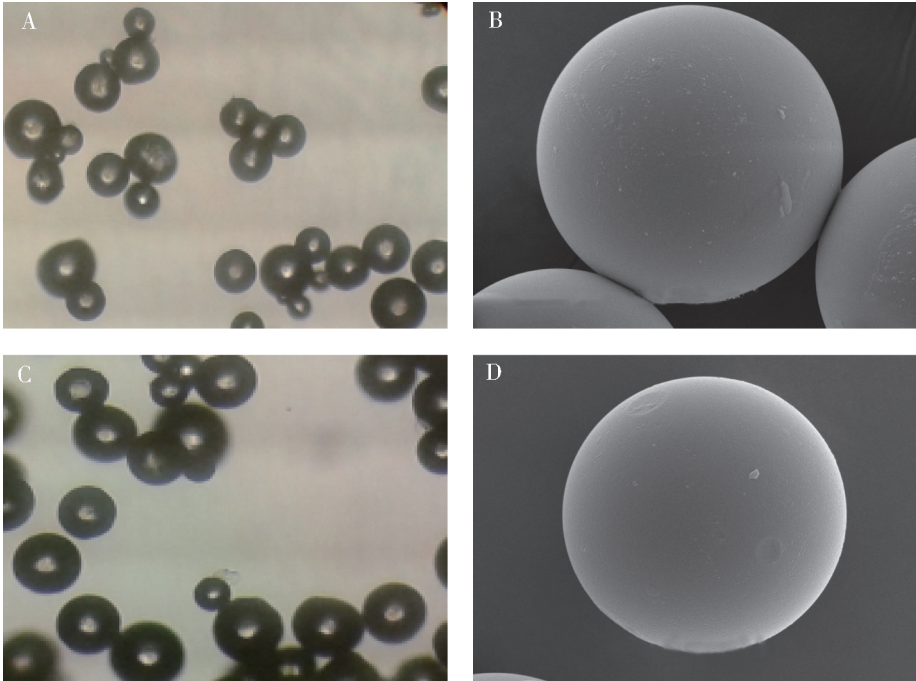
2.1.2 不同溶剂体系制备 Asp-PEG-PLGA-MS 比较 如表 2 结果所示,以 DCM:EA 为有机相制备所得 Asp-PEG-PLGA-MSs 平均载药量、包封率及收率均明显高于 DCM:ACE 组 MS;反复实验证实,当溶剂体系为 DCM:EA,Asp 用量为 10 mg 时,包封率均 > 120%,这可能与不同有机溶剂体系导致高分子材料对外水相中游离药物的吸附能力不同有关,将进一步通过核磁共振分析来验证。此外,在常规搅拌 4 h 除去有机溶剂后,MS 在洗涤和收集过程中不黏附;然而,24 h 后产生明显黏附现象,可能是内部有机溶剂提取不完全所致;因此,本研究将 MS 静置过夜,低速搅拌 2 h 后再进行收集,黏附现象明显改善,且不影响载药量。

表 2 不同溶剂体系制备 MS 的载药量、包封率及收率比较

Tab. 2 Different binary solvent systems for optimal microsphere preparation				
溶剂体系	投药量 (mg)	载药量 (%)	包封率 (%)	收率 (%)
DCM:ACE	8	5.74 ± 1.93	97.77 ± 2.83	86.29 ± 2.36
DCM:EA	10	10.19 ± 1.78	126.26 ± 1.74	79.39 ± 2.90

2.2 MS 的表征

2.2.1 MS 外观形态观察及粒径测定 光学显微镜观察结果表明,2 种溶剂体系制备的 Asp-PEG-PLGA-MSs 均成球圆整,分布均匀。扫描电子显微镜下可见(图 1),MS 成球性良好,表面较光滑,略有小凹陷,可能为制备过程中有机溶剂挥发所致;



注:A、B 为 DCM:ACE, C、D 为 DCM:EA;A、C 为光学显微镜下(40 ×),B、D 为扫描电子显微镜下(800 ×)。
图 1 光学显微镜与扫描电子显微镜下 Asp-PEG-PLGA-MSs 形状

Fig. 1 Light micrographs and scanning electron microscopy photographs of Asp-PEG-PLGA-MSs

2.2.2 DSC 结果 如图 2 所示,2 种溶剂组 DSC 结果无明显差异,Asp 与各组空白 MS 的物理混合物均有 2 个明显的放热峰(32 ~ 37 ℃ 为 PEG-PLGA,142 ~ 145 ℃ 为 Asp),然而 Asp-PEG-PLGA-MSs 只有一个明显的放热峰(32 ~ 37 ℃ 为 PEG-PLGA),另一个所代表 Asp 的放热峰消失了,说明制备所得 MS 并不是 2 种物质的简单物理混合。

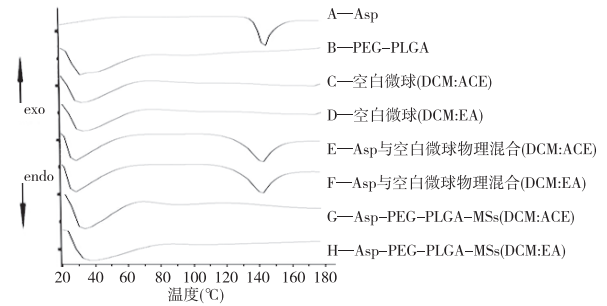
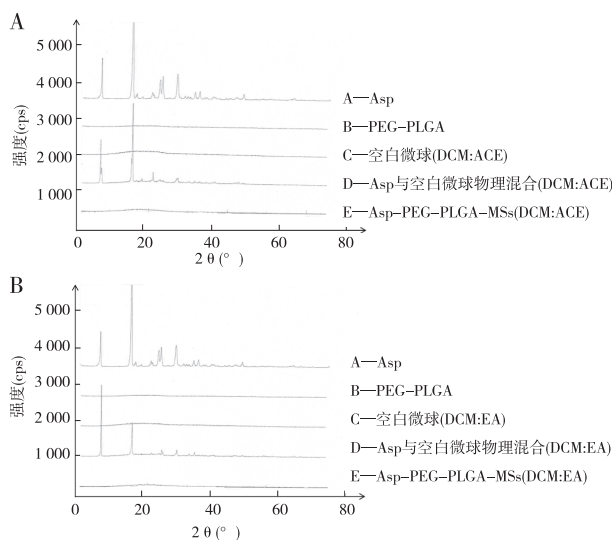


图 2 Asp-PEG-PLGA-MSs 的 DSC 结果
Fig. 2 The DSC results of Asp-PEG-PLGA-MSs

室温条件下,取 Asp-PEG-PLGA-MSs 混悬液适量,用激光粒度分析仪测定 MS 的粒径及其分布,结果表明,以 DCM:ACE 及 DCM:EA 制备的 ASA-PEG-PLGA-MSs 粒径分别为 $(100.9 \pm 2.52) \mu\text{m}$ 及 $(142.4 \pm 3.25) \mu\text{m}$ 。

2.2.3 XRD 结果 如图 3 所示,Asp、Asp 与各组空白 MS 的物理混合物的特征图谱在 0 ~ 30° 均有很强的 Asp 结晶衍射峰;而两组不同溶剂体系制得 Asp-PEG-PLGA-MSs 的图谱中无明显的 Asp 结晶衍射尖峰,说明 Asp-PEG-PLGA-MSs 并不是简单的物理混合,可能 Asp 制成 MS 后其晶型发生了变化,药物可能以无定形态分散于载体材料中。

2.2.4 NMR 结果 如图 4 所示,Asp 的 δ 7.14、7.35、7.62 和 8.12 分别为苯环的次甲基(—CH—)质子峰, δ 2.34 为甲基(—CH₃)质子峰;PEG-PLGA 的 δ 5.20 和 1.65 分别为 PLA 的次甲基(—CH—)和甲基(—CH₃)质子峰, δ 4.81 为 PGA 的亚甲基(—CH₂—)质子峰, δ 3.63 为 PEG 的亚甲基(—CH₂—)质子峰;同时,空白 MS、Asp 与 PEG-PLGA 物理混合物均在相应位置有质子峰,而 Asp-PEG-PLGA-MSs 在 δ 6.90、6.95、7.48 与 7.90 也有质子峰的出现,这表明 Asp 可能向高场发生了化学位移,其可能是 Asp 的晶型改变所致。



注:A 为 DCM:ACE, B 为 DCM:EA。

图 3 Asp-PEG-PLGA-MSs 的 XRD 分析结果
Fig. 3 The XRD results of Asp-PEG-PLGA-MSs

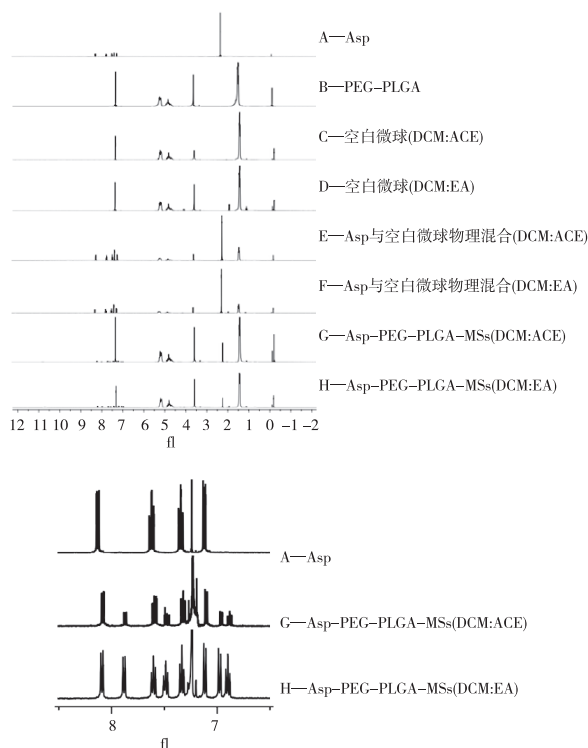


图 4 Asp-PEG-PLGA-MSs 的 ^1H -NMR 结果

Fig. 4 The ^1H -NMR results of Asp-PEG-PLGA-MSs

2.2.5 FT-IR 结果 如图 5 所示,在 Asp 原料药的 IR 图谱中,Asp 明显的特征峰均存在; $\delta = 1\,696\text{ cm}^{-1}$ 为环上 COOH 羰基伸缩, $\delta = 1\,758\text{ cm}^{-1}$ 为接苯环 CH_3CO 中的酯羰基伸缩, $\delta = 1\,610$ 、 $1\,570$ 、 $1\,480\text{ cm}^{-1}$ 分别为苯环的 C 骨架伸缩;高分子材料 PEG-PLGA 的 IR 谱中, $\delta = 1\,760\text{ cm}^{-1}$ 处有强吸收峰,为酯羰基

基 $\text{C}=\text{O}$ 的伸缩振动吸收峰,在 $\delta = 3\,502\text{ cm}^{-1}$ 附近宽吸收峰为两端的 OH 吸收峰, $\delta = 2\,881\text{ cm}^{-1}$ 为 C-H 的伸缩振动吸收峰;2 类空白 MS 以及 Asp-PEG-PLGA-MSs 的 IR 谱中,特征峰未发生明显改变;说明 Asp 制备成 MS 后,药物与 PEG-PLGA 结构中的主要基团未发生改变。

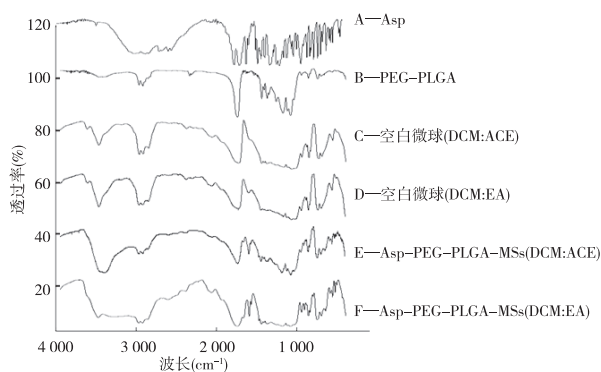


图 5 Asp-PEG-PLGA-MSs 的 FT-IR 结果

Fig. 5 The FT-IR results of Asp-PEG-PLGA-MSs

2.3 AspMS 体外释放度考察

2.3.1 体外累计释放度 如图 6 所示,分别以一定比例的 DCM:ACE 与 DCM:EA 为溶剂的最佳工艺制备所得 MS,在体外释放实验中释放 MS 所含 80% 药物所需时间分别不低于 96 h 与 72 h,完全释放分别需要不低于 120 h 与 168 h,而 Asp 原料药在同一条件下,24 h 释放基本完全,说明 MS 有较好的缓释作用。

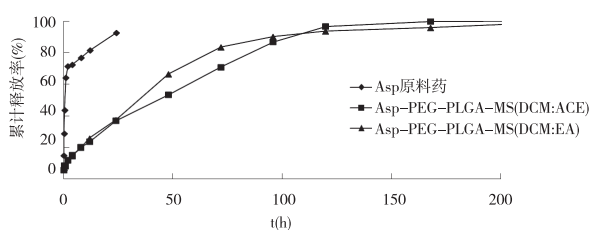


图 6 不同溶剂体系制备 Asp-PEG-PLGA-MSs 的体外释药曲线

Fig. 6 *In vitro* release profile of Asp-PEG-PLGA-MSs prepared with different solvent systems

2.3.2 载药 MS 体外释药模型拟合结果 如表 3 所示,Riger-Peppas 模型对 2 组 MS 释药曲线拟合的相关系数均最大,故 2 组 Asp-PEG-PLGA-MSs 的体外释药比较符合 Riger-Peppas 释药模型。DCM:ACE 组, $\ln Q = 0.455\,6 \ln t + 2.225\,9$, $r^2 = 0.982\,2$; DCM:EA 组, $\ln Q = 0.466\,5 \ln t + 2.248\,7$, $r^2 = 0.980\,8$,即 Asp 从 MS 中释放方式均为溶蚀型。

表 3 Asp-PEG-PLGA-MSs 体外释放模型拟合
Tab.3 The fitting result of Asp-PEG-PLGA-MSs *in vitro* release

释药模型	拟合方程	<i>K</i>	<i>C</i>	<i>r</i> ²
Asp-PEG-PLGA-MSs(DCM: ACE)				
零级动力学模型	$Q = 0.5015t + 17.890$	0.5015	17.8900	0.8730
一级动力学模型	$\ln(1 - Q) = -0.0298t + 4.7536$	0.0298	4.7536	0.9307
Higuchi 模型	$Q = 7.6580t^{1/2} + 1.4259$	7.6580	1.4259	0.9737
Riger-Peppas 模型	$\ln Q = 0.4556 \ln t + 2.2259$	0.4556	2.2259	0.9822
Asp-PEG-PLGA-MSs(DCM: EA)				
零级动力学模型	$Q = 0.6213t + 16.832$	0.6213	16.832	0.8704
一级动力学模型	$\ln(1 - Q) = -0.0206t + 4.5056$	0.0206	4.5056	0.9794
Higuchi 模型	$Q = 8.4048t^{1/2} + 0.7605$	8.4048	0.7605	0.9690
Riger-Peppas 模型	$\ln Q = 0.4665 \ln t + 2.2487$	0.4665	2.2487	0.9808

3 讨论

本研究在对 PLGA、PLA、PCL 及 PEG-PLGA 几种高分子材料优选中,以 PEG-PLGA 作为 MS 载体时,载药量和包封率明显高于其他高分子材料,这可能与 PEG-PLGA 的两亲性,以及 Asp 具有的微小溶解性能(水中溶解度为 3 g/L)有关。

不同有机溶剂具有不同的物理性质,如黏度、表面张力、水溶性及蒸汽压等,都直接影响 MS 的粒径大小、载药量、包封率、稳定性及体外释放。有机溶剂溶解度越高,向水中扩散速度越快,而乙酸乙酯的溶解度介于二氯甲烷和丙酮之间;蒸汽压越高,脱除速率越快,导致聚合物的沉积与固化速率加快^[20],乙酸乙酯的蒸汽压低于丙酮和二氯甲烷。因此,乙酸乙酯弥补了丙酮被快速萃取,将药物一并带出的不足,进而提高了载药量和包封率。另外,采用 DCM:EA 制备 Asp-PEG-PLGA-MSs,投药量在 10 mg 时,包封率均超过 100%,原因可能是在上述溶剂特性的影响下,当乳滴进入 PVA 饱和 Asp 溶液后,MS 固化过程中,外水相中的游离 Asp 被吸附于 MS 表面所导致。

本研究的 DSC 和 XRD 分析结果表明,所制得 MS 并不是药物与载体材料的简单物理混合,而是药物可能以无定形状态分散在载体材料中。此外,本研究还采用 NMR 与 IR 考察 Asp 与 PEG-PLGA 在不同溶剂中的化学结合,结果发现 Asp 与 PEG-PLGA 在主要功能基团上未发生结合,但是 IR 图谱中表明,2 组空白 MS 和高分子材料 PEG-PLGA 在一些非功能基团上发生了一定改变。

体外累计释放度的测定结果显示,2 组 MS 体外初始释放时,释放药物速度均较高,可能是由于

MS 表面吸附的 Asp 在释放初期迅速解吸附导致。此外,由于 MS 体外初始释放时药物浓度较高,具有较大的势能,更加促进药物的扩散^[21]。24 h 后,随着表面药物的完全释放,药物 MS 的释放随之受到载体材料降解速度的限制,使 MS 以较为恒定的速度缓慢释放药物。另外,2 组 MS 的体外释药在 48 ~96 h 内略有不同,药物从 DCM:EA 组 MS 释放较 DCM:ACE 组稍多,这可能与其载药量和粒径大小相关:DCM:EA 组 MS 的载药量几乎是 DCM:ACE 组 MS 载药量的两倍,DCM:EA 组 MS 的粒径超过 DCM:ACE 组 MS 的40%,有明显更大的比表面积。

综上,综合上述各项性能指标结果可知,不同高分子材料和有机溶剂体系共同影响载药 MS 的粒径、形态、载药包封及释放行为。这为制备不同要求的 AspMS 提供了参考价值与依据。

4 参考文献

[1] FANG J, GEORGE M G, GINDI R M, et al. Use of low-dose aspirin as secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in us adults (from the national health interview survey, 2012) [J]. Am J Cardiol, 2015, 115 (7): 895 – 900.

[2] SOROKIN A V, YANG Z H, VAISMAN B L. et al. Addition of aspirin to a fish oil-rich diet decreases inflammation and atherosclerosis in ApoE-null mice[J]. The Journal of Nutritional Biochemistry, 2016,35: 58 – 65.

[3] WANG X W, LU J J, KHAIDAKOV M, et al. Aspirin suppresses cardiac fibroblast proliferation and collagen formation through downregulation of angiotensin type 1 receptor transcription [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2012, 259(3): 346 – 354.

- [4] 涂琳,张彦燕,杨钰萍,等.阿司匹林对大鼠急性心肌梗死后诱发实验性心肌纤维化的防治作用[J].中国医院药学杂志,2012,32(11):827-831.
- [5] COOPER T, GREIG S R, ZHANG H, et al. Objective and subjective sinonasal and pulmonary outcomes in aspirin desensitization therapy: a prospective cohort study [J]. *Auris Nasus Larynx*, 2019, 46(4): 526-532.
- [6] 陶振钢,袁颖,顾俭勇,等.阿司匹林对博莱霉素致大鼠肺间质纤维化的抑制作用及其机制[J].复旦学报(医学版),2013,40(4):395-399.
- [7] 刘珣,周丽雅.阿司匹林抗消化道肿瘤作用研究进展[J].中国实用内科杂志,2011,31(8):651-653.
- [8] 蔡忠林,马骥,王朝阳,等.阿司匹林预防肿瘤的研究进展[J].现代肿瘤医学,2017,25(8):1329-1332.
- [9] 左惠娟,邓利群.阿司匹林在心血管疾病一级和二级预防中的应用现状分析[J].心肺血管病杂志,2018,37(11):953-958.
- [10] VERHEUGT F W A, BERG J M, STOREY R F, et al. Antithrombotics, from aspirin to DOACs in coronary artery disease and atrial fibrillation [J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2019, 74(5): 699-711.
- [11] 钱永安,桂双飞,钱赓.氯吡格雷联合阿司匹林治疗急性心肌梗死的疗效探讨[J].心血管外科杂志(电子版),2019,8(3):117-118.
- [12] GUNJI S, OBAMA K, MATSUI M, et al. A novel drug delivery system of intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis using gelatin microspheres incorporating cisplatin[J]. *Surgery*, 2013, 154(5): 991-999.
- [13] JIANG Y X, WANG F, XU H, et al. Development of andrographolide loaded PLGA microspheres: optimization, characterization and in vitro - in vivo correlation [J]. *Int J Pharm*, 2014, 475(1-2): 475-484.
- [14] BHATT L R, KHANAL S, KOIRALA A R, et al. Preparation and surface morphology of herbal based polylactide microspheres [J]. *Materials Letters*, 2019, 235: 157-160.
- [15] GONG Y, YAN S F, XIA P F, et al. Porous microspheres based on hydroxyapatite-graft-poly (γ -benzyl-L-glutamate) with improving homogeneity of hydroxyapatite and osteogenesis[J]. *Materials Letters*, 2019, 250: 206-209.
- [16] LIU J X, LI S, LI G, et al. Highly bioactive, bevacizumab-loaded, sustained-release PLGA/PCADK microspheres for intravitreal therapy in ocular diseases[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2019, 563(30): 228-236.
- [17] YU B W, MENG L, FU S R, et al. Morphology and internal structure control over PLA microspheres by compounding PLLA and PDLA and effects on drug release behavior [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2018, 172: 105-112.
- [18] DANHIER F, LECOUTURIER N, VROMAN B, et al. Paclitaxel-loaded PEGylated PLGA-based nanoparticles: in vitro and in vivo evaluation [J]. *J Control Release*, 2009, 133(1): 11-17.
- [19] 周雪,薛雨晨,贺智勇,等.阿司匹林 PEG-PLGA 缓释微球的制备以及体外释药的考察[J].中国医院药学杂志,2014,34(22):1889-1893.
- [20] SAHANA D K, MITTAL G, BHARDWAJ V, et al. PLGA nanoparticles for oral delivery of hydrophobic drugs: Influence of organic solvent on nanoparticle formation and release behavior in vitro and in vivo using estradiol as a model drug [J]. *J Pharm Sci*, 2008, 97(4): 1530-1542.
- [21] 缪阳,沈祥春,肖潮达,等.氧化苦参碱缓释微球的制备及体外释药性能研究[J].中药材,2012,35(10):1674-1679.

(2019-09-01 收稿,2019-10-15 修回)

中文编辑:吴昌学;英文编辑:丁廷森