

阿斯匹靈

在不同濃度的緩衝劑中

吸收情形的研究

文 / WILLIAM D. MASON

譯 / 黃嘉聰

摘要：十五位志願者分別服下六種阿斯匹靈溶液中的兩種，這六種阿斯匹靈溶液個別含有 0, 3, 6, 10, 16 及 34 meq 強度的重碳酸鈉-檸檬酸緩衝劑及 650 mg 阿斯匹靈。投藥後 2.5 小時內隨時收集並測量血漿中阿斯匹靈的含量，24 小時內測量阿斯匹靈、水楊酸及 Salicylic Acid 的濃度，當中含有少量制酸緩衝劑的溶液可產生快速的吸收，含 3 及 6 meq 制酸緩衝劑者有平均最大的血中阿斯匹靈濃度：17.3 及 17.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ，而不含緩衝劑者則只有平均 13.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的血中濃度，含 34 meq 者有吸收延遲及吸收前水解量增加的現象發生，這可能是因高濃度的緩衝劑使阿斯匹靈被排入小腸而在小腸被吸收的緣故。

阿斯匹靈 (Aspirin) 是一種常用的溫和的鎮痛，解熱劑，同時也是風溼性關節炎 (rheumatoid arthritis) 及骨關節炎 (Osteoarthritis) 的慢性治療劑，但是它的強酸性 ($\text{Pka} = 3.5$) 對胃壁有刺激，於是我們希望能研究某些方法使它在口服後能夠很快的吸收以減少和胃粘膜接觸的時間，也使藥效作最大的發揮。

較早和 N. Winer 的研究報告中談到，阿斯匹靈在含有 0, 16 及 34 mEq 等不同強度的三種緩衝劑 (Buffer) 中能產生不同的口服吸收藥效，其中以含有 16 mEq 強度者的阿斯匹靈的吸收速率最快，34 mEq 者次之，未加任何緩衝劑者吸收速率最慢，而造成這些吸收上的差異的主因為胃排空

及錠劑崩散溶解的速率。

因此進一步我們希望找到一個有最適當濃度及最好成份，並可使吸收速率增加，對胃的刺激最小的緩衝劑，當然同時必須考慮要使尿液有最小程度的鹼性化以利阿斯匹靈排泄，以及儘量降低藥物的濃度。

實驗內容

(一) 實驗劑型：本實驗所用的阿斯匹靈的劑型為可溶性的錠劑 (tablet)，這些錠劑分別含有 650 mg 的阿斯匹靈及可溶性的緩衝劑，其緩衝劑的強度分別為 0, 3, 6, 10, 16 及 34 meq 不同強度的重碳酸鈉-檸檬酸緩衝劑。

(Sodium bicarbonate - citric acid buffer)，給藥前先將這些錠劑處理過，每錠先溶在 140 ml 水中，攪拌完全使其充分溶解，服藥後容器再用 100 ml 水洗滌，並給受測者服下，亦即溶液總量為 240 ml。

受測者：15 位年齡在 21 至 33 歲間的志願者，體重介於 56.4 與 81.8 公斤，他們須先經過各種的生理檢查，血液中成份分析，血球數及尿液檢查，所有受測者都沒有任何疾病（如流行性感冒），也未曾有過腸胃部分的手術或疾病，且在受測前十四天沒有服用其他的藥物。

實驗方法：按照表一所述的分配方式，在六天的時間隔中給予十五位受測者每人兩種已按表(一)處理方式處理過的阿斯匹靈錠劑，這些受測者也必須在給藥前10.小時起到給藥後4小時的14.小時中禁食，並在服藥後限制其運動範圍於室內，另外給藥前先給受測者進行抽血及集尿。每位受測者在投藥後5，10，15，20，30，45分鐘及1，1.5，2，2.5小時時都須抽血一次，並於20.分鐘內以 $1764 \times g$ 的速度進行離心

分離血漿，同時也收集2小時內的尿液，測量其PH值及容量，再取其中4ml和所分離得的血漿在兩週內進行高效能液態色層分析HPLC(High-Performance Liquid Chromatography)，值得一提的是在此HPLC中我們採用5- μm 的octadecasilane塔，將波長定在237nm，並用丁基氯(butyl chloride)代替苯，這些改變可提高分析的靈敏度，安全度及可重覆性(reproducibility)最後統計分析的結果，記錄數據：

Table 1—Balanced Incomplete Block Design

Subject Number	Antacid Buffering Agent, mEq	
	1st Dose	2nd Dose
1	16	6
2	3	16
3	34	10
4	10	6
5	6	0
6	0	16
7	0	34
8	34	3
9	16	34
10	10	0
11	16	10
12	6	3
13	34	6
14	3	0
15	10	3

Table 2—Plasma Aspirin Concentrations^a

Time, min	Antacid Buffering Agent, mEq					
	0	3	6	10	16	34
Predose	<u>b</u>	<u>b</u>	<u>b</u>	<u>b</u>	<u>b</u>	<u>b</u>
5	5.00	0.84	2.61	4.50	3.56	0.49
10	7.29	7.60	12.6	8.98	6.70	1.97
15	10.7	13.9	13.8	13.8	12.1	5.47
20	11.8	17.3	16.0	10.5	12.5	7.49
30	11.3	12.7	11.3	9.26	9.91	8.15
45	6.71	6.16	4.72	6.94	7.04	5.86
60	3.70	3.17	2.22	4.12	3.53	3.84
90	1.38	1.11	0.72	1.38	0.90	1.16
120	0.43	0.40	0.25	0.60	0.41	0.42
150	<u>b</u>	<u>b</u>	<u>b</u>	<u>b</u>	<u>b</u>	<u>b</u>

A. Adjusted means are least-squares means for the balanced incomplete block design.
 B. Below detectable limit of 0.25 ug/mL.

Table III—Adjusted Means for Plasma Aspirin Parameters^a

Parameters ^b						
AUC _∞ , μg·min/mL						
Buffer, mEq	3	0	10	6	16	34
Adjusted Mean	599	586	578	560	554	420
C _{max} , μg/mL						
Buffer, mEq	6	3	16	10	0	34
Adjusted Mean	17.8	17.3	16.2	15.8	13.4	8.6
t _{max} , min						
Buffer, mEq	6	3	0	10	16	34
Adjusted Mean	14.8	21.5	21.5	24.8	27.3	29.0
Urine, pH, 0-2 h						
Buffer, mEq	6	16	0	3	10	34
Adjusted Mean	5.5	5.5	5.7	5.9	6.0	7.1
CL _r , L/h						
Buffer, mEq	6	0	10	3	16	34
Adjusted Mean	0.80	0.84	0.84	0.92	1.33	1.96
24-h Dose, % ^c						
Buffer, mEq	16	10	3	6	0	34
Adjusted Mean	60.4	63.2	64.5	66.3	70.6	71.0
MRT, min						
Buffer, mEq	6	3	16	0	10	34
Adjusted Mean	32.9	36.3	38.4	40.1	42.5	45.7
MAT ^c , min						
Buffer, mEq	6	3	16	0	10	34
Adjusted Mean	16.7	20.1	22.2	23.9	26.3	29.5
t _{1/2} , min						
Buffer, mEq	3	0	6	16	10	34
Adjusted Mean	17.0	18.0	18.5	18.8	21.3	22.6

^a Least-squares means for balanced incomplete block design; a line under two or more values indicates no significant difference ($p < 0.1$). ^b See text for definition of terms. ^c Sum of aspirin, salicylic acid, and salicylic acid recovered in urine and corrected for formula weight.

表二是每一種劑型所產生的阿斯匹靈血漿中濃度對時間的關係；最高血漿中阿斯匹靈濃度（C_{max}）及到達C_{max}的相對時間（t_{max}）則列成圖一及圖二：

由大於兩倍 t_{max} 以上的時間，及此時間對應產生的血漿中阿斯匹靈濃度值的自然對數的線性回歸分析可得到終端速率常數K及相對的半生期（t_{1/2}），另外用梯形法計算出在血漿中濃度對時間的曲線中曲線下的面積，AUC（Area Under the Curve），其他的參考項，如：投藥兩小時內的腎臟廓清率，阿斯匹靈在血中平均停留時間MRT（mean residence time）及在腸胃道中的平均停留時間也一一算出，其中MAT = MRT - 16.2（min），此16.2的值是S. Riegelman及P. Collier以阿斯匹靈由靜脈注射所求出的，與本實驗的

數據無關；此上這些動力學上的參考項都整理在表三中。

實驗結果

在這次的研究實驗中，血漿中阿斯匹靈的最小可測定濃度為0.25 μg/ml（包括5%的相對偏差係數），各種錠劑所產生的血漿中阿斯匹靈濃度對時間的關係的明顯差別可由表II中看出，不加緩衝劑的阿斯匹靈在開始的五分鐘內的吸收比其他加了緩衝劑的為大，但含有少量緩衝劑（3，6及10 mEq）的阿斯匹靈却在而後的5~10分鐘間表現了明顯而快速的吸收，含34 mEq者則一直到給藥後10~20分鐘才有了稍明顯的吸收，在時間上顯然落後，但是每一種錠劑都在45分鐘內達到最大的吸收（C_{max}），它們平均的t_{1/2}在17.0~22.5分鐘之間。

另外各種阿斯匹靈錠劑在吸收差異的比較也可由表III及圖六、七、八中C_{max}，t_{max}，MRT及MAT值變化看出，儘管這些數據中只有某些數字在統計學上有意義（P < 0.10），但仍可顯示出含有3及

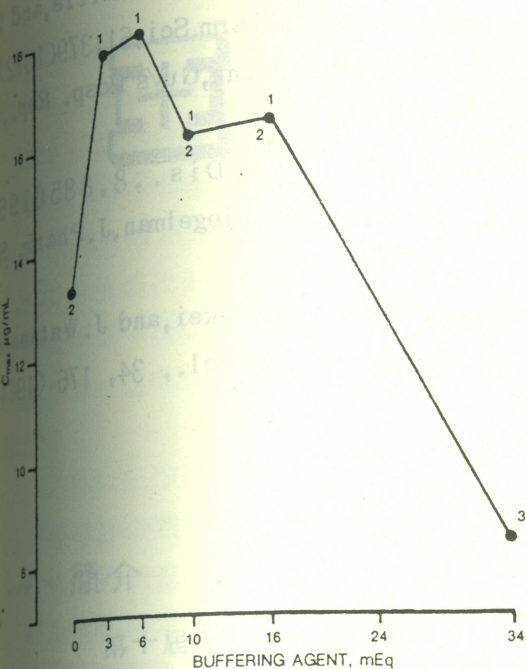


Figure 1—A plot of C_{max} for aspirin as a function of buffer strength. A common number shared by two or more points indicates no significant difference ($p < 0.1$) for those points.

強度緩衝劑的阿斯匹靈比其他不含或含高度緩衝劑的阿斯匹靈有較高的 C_{max} 及較低的 t_{max} ，MAT 及 MRT 也都有同樣的傾向。

要確定阿斯匹靈能進入血液循環的程度必須要其 AUC 及 CL_r，由結果的數據可看出，含 34 mEq 緩衝劑的阿斯匹靈比其他五種錠劑可產生的 AUC 為低，而 CL_r 却較高，原因可能在 34 mEq 的強度使尿液的 PH 值增高，另一方面在各個 CL_r 值中平均的增加量約為 2~3%，於這種變化，則含 34 mEq 緩衝劑的阿斯匹靈錠劑也應只有 2~3% 的 AUC 降低率，而不是 28%。造成這 25% 的差別的原因可能是：34 mEq 緩衝劑使 25% 的阿斯匹靈無法進入血液循環，這是另一個結果顯示，六種錠劑在投藥後 24 小時尿中的阿斯匹靈，水楊酸 (Salicylic acid) 及 Salicyluric acid 的總濃度都一致，綜合此觀可知緩衝劑並不使阿斯匹靈的吸收量減少，而是使阿斯匹靈因胃中的 PH 值升高而不在胃中吸收，反而進入小腸且在小腸中吸收，我們曉得，在

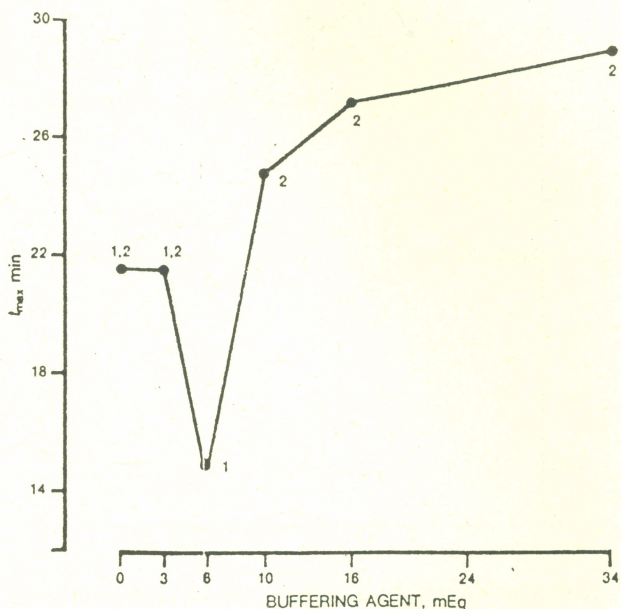


Figure 2—A plot of t_{max} for aspirin as a function of buffer strength. A common number shared by two or more points indicates no significant difference ($p < 0.1$) for those points.

小腸中有極豐富的活化的水解酵素，這使得部分的阿斯匹靈在此時被水解掉了。

討論

阿斯匹靈錠劑中所含緩衝劑強度可影響其生物利用率及吸收速率，小量的制酸緩衝劑可產生快速吸收及較高的最高血漿中阿斯匹靈濃度，如 6 及 3 mEq 所產生的 17.8 及 17.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ，這種現象可能是緩衝劑增加了阿斯匹靈的溶解度以及胃中 PH 值稍稍的提高所致，而未加緩衝劑的阿斯匹靈則因有部分未溶，而以分子的形式進入胃中，所以能在開始的幾分鐘有較快的吸收。

反之，含 34 mEq 強度的制酸緩衝劑使胃中的 PH 值升高到六以上，導致胃粘膜的吸收停止，造成了吸收上的延遲 (delay)，且一直到阿斯匹靈進入小腸，緩衝劑制酸的效果減小以及小腸廣大的吸收面積才使它在此再次被吸收，在另一方面，緩衝劑的致酸性也使胃的排空加速，所以這種吸收上的延遲實際上只持續了五分鐘。

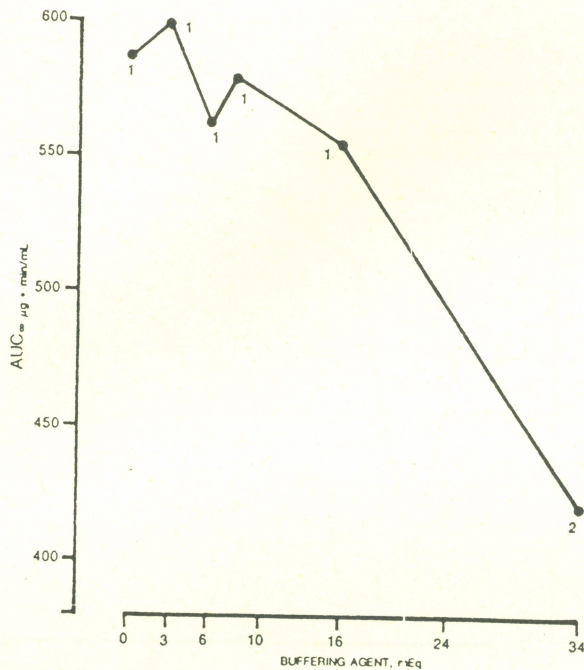


Figure 3—A plot of AUC_{∞} for aspirin as a function of buffer strength. A number shared by two or more points indicates no significant difference ($p < 0.1$) for those points.

以上的推論（制酸致使胃吸收轉變成腸吸收）也說明了何以阿斯匹靈在進入血液循環時會遭到大量的水解，由 P.Harris 和 S.Riegelman 對狗及 K.Iwamoto, M.Takei, J.watanabe 等人對老鼠的研究也支持了這個推論：極大部分的阿斯匹靈在通過小腸時被水解掉了，再者，由 16 及 34 mEq 濃度所造成的各項吸收參考值變化的比較，得到結論：超過 16 mEq 強度的緩衝劑會大大的改變阿斯匹靈的口服情況。

參考文獻

- (1) W.D.Mason and N.Winer, *J.Pharm.Sci.*, 70, 262(1981)
- (2) E.N.Amick and W.D.Mason, *Anal. Lett.*, 12, 629(1979)
- (3) K.Yamaoka, T.Nakagawa, and T.Uno, *J. Pharm. Pharmacokinet. Biopharm*, 6, 547(1978)
- (4) S.Riegelman and P.Collier, *J.Pharmacokinet. Biopharm*, 8, 509 (1980)
- (5) M.Rowland and S. Riegelman, *J.Pharm. Sci*, 57, 1313(1968)

- (6) M.Rowland, S.Riegelman, P.Harris, and S.Sholkoff, *J.Pharm.Sci*, 61, 379(1972)
- (7) A.Cooke and J.Hunt, *Guy's Hosp. Rep.*, 10, 221(1971)°
- (8) J.Hunt, *Am. J. Dig. Dis.*, 8, 885(1963)
- (9) P.Harris and S.Riegelman, *J.Pharm. Sci*, 58, 71(1969)°
- (10) K.Iwamoto, M. Takei, and J.Watanabe, *J. Pharm. Pharmacol.*, 34, 176 (1981)