

50712
34
D11

**Physical Characterization and In-Vivo Evaluation
of Oleanolic Acid Powders Processed by Spray
Freeze Drying (SFD) Technology**

by

Du Zhen

Master of Science

2009



**Institute of Chinese Medical Sciences
University of Macau**

碩士學位論文

應用噴霧冷凍乾燥技術製備齊墩果酸固體分散體及其表徵分析和體內評價

研究生姓名： 杜禎

導 師： 鄭穎、唐海誼

專 業： 中藥學

日 期： 2009.6



澳門大學中華醫藥研究院

目 錄

致 謝.....	5
FIGURE LEGEND	6
TABLE LEGEND	8
中文摘要.....	9
ABSTRACT.....	12
縮略詞對照表.....	15
第一章 前言.....	16
1. 齊墩果酸簡介及其研究進展.....	16
1.1 理化性質.....	16
1.2 藥理作用與臨床應用.....	17
1.2.1 藥理作用.....	17
1.2.2 臨床應用.....	18
1.3 藥動學研究進展.....	18
1.4 製劑研究進展.....	20
2. 噴霧冷凍乾燥技術進展及其在藥劑學中的應用.....	21
2.1 噴霧冷凍乾燥技術.....	21
2.1.1 典型的噴霧冷凍乾燥裝置.....	21
2.1.2 不同類型的噴霧冷凍乾燥裝置.....	22
2.1.3 噴霧冷凍乾燥過程和影響因素.....	26
2.2 噴霧冷凍乾燥技術在藥劑學中的應用.....	27
2.2.1 改善脂溶性藥物的溶出.....	27
2.2.2 生物製劑應用研究.....	28
2.3 展望.....	31
3. CACO-2 細胞模型及其在口服吸收促進劑中的應用.....	31
3.1 Caco-2 細胞模型簡介	32
3.2 Caco-2 細胞模型在口服吸收促進劑中的應用	33
4. 本實驗的主要思路	36
第二章 齊墩果酸固體分散體的製備、表徵和體外評價.....	38
1. 齊墩果酸體外分析方法的建立.....	38
1.1 儀器與試劑.....	38
1.1.1 試劑和材料.....	38
1.1.2 儀器.....	38
1.2 實驗方法.....	39
1.2.1 色譜條件.....	39
1.2.2 標準樣品的配製.....	39
1.2.3 標準曲線.....	40

1.2.4 方法學驗證.....	40
1.3 實驗結果與討論.....	40
1.3.1 色譜行爲.....	40
1.3.2 標準曲線.....	41
1.3.3 精密度和重複性考察.....	42
2. 齊墩果酸固體分散體的處方篩選、製備及體外表徵.....	44
2.1 儀器與試劑.....	44
2.1.1 試劑和材料.....	44
2.1.2 儀器.....	44
2.2 實驗方法.....	45
2.2.1 噴霧冷凍乾燥設備設計及構成.....	45
2.2.2 噴霧冷凍乾燥設備操作步驟.....	46
2.2.3 齊墩果酸固體分散體的製備.....	47
2.2.4 處方篩選.....	47
2.2.5 粉末 X 射綫衍射 (Powder-XRD)	48
2.2.6 熱分析 (Thermal analysis)	48
2.2.7 粉末比表面積 (Specific surface area)	48
2.2.8 掃描電鏡 (Scanning Electron Microscopy, SEM)	48
2.2.9 紅外光譜 (Fourier Transform Infrared Spectroscopy, FTIR)	49
2.2.10 溶出實驗 (Dissolution test)	49
2.2.11 加速穩定性實驗 (Stability test)	49
2.2.12 數據分析 (Data analysis)	49
2.3 實驗結果與討論.....	50
2.3.1 處方篩選.....	50
2.3.2 粉末 X 射綫衍射 (PXRD)	51
2.3.3 熱分析 (Thermal analysis)	52
2.3.4 粉末比表面積 (Specific surface area)	54
2.3.5 掃描電鏡 (Scanning electron microscopy, SEM)	55
2.3.6 紅外光譜 (Fourier Transform Infrared Spectroscopy, FTIR)	57
2.3.7 溶出實驗 (Dissolution test)	59
2.3.8 加速穩定性實驗 (Stability test)	60
3 本章小結.....	62
第三章 齊墩果酸固體分散體大鼠體內藥代動力學研究.....	64
1. 體內分析方法的建立.....	64
1.1 儀器與試劑.....	64
1.1.1 試劑與藥品.....	64
1.1.2 儀器.....	64
1.1.3 實驗動物.....	65

1.2 實驗方法.....	65
1.2.1 色譜條件.....	65
1.2.2 質譜條件.....	65
1.2.3 標準樣品的製備.....	66
1.2.4 血漿樣品處理.....	66
1.2.5 標準曲線.....	67
1.2.6 方法學驗證.....	67
1.2.7 檢測限.....	67
1.2.8 數據分析.....	67
1.3 結果與討論.....	68
1.3.1 質譜檢測方式的選擇.....	68
1.3.2 色譜.....	69
1.3.3 液液萃取方法的選擇.....	71
1.3.4 血漿樣品的處理.....	73
1.3.5 綫性範圍.....	73
1.3.6 準確度和精密度.....	73
1.3.7 提取回收率.....	74
1.3.8 穩定性.....	74
1.3.9 檢測限.....	75
2. 齊墩果酸固體分散體在大鼠體內的藥物動力學研究.....	75
2.1 實驗動物.....	75
2.2 插管及給藥方案.....	75
2.2.1 頸靜脈插管步驟.....	75
2.2.2 給藥方案.....	75
2.3 血藥濃度的測定.....	76
2.4 實驗結果及數據分析.....	76
3. 本章小結.....	80
第四章 吸收促進劑對齊墩果酸 CACO-2 細胞透過的影響研究.....	81
1. 儀器和試劑.....	81
1.1 試劑和材料.....	81
1.2 儀器.....	81
2. 實驗方法.....	82
2.1 細胞培養.....	82
2.2 細胞毒性實驗.....	82
2.3 細胞透過實驗.....	82
2.4 數據分析.....	83
3. 結果與討論.....	83
3.1 細胞毒性實驗.....	83

3.2 細胞透過實驗	85
4. 本章小結	88
第五章 含有吸收促進劑的齊墩果酸和齊墩果酸鈉鹽固體分散體的製備和表徵	89
1. 儀器與試劑	89
1.1 試劑和材料	89
1.2 儀器	89
2. 實驗方法	90
2.1 齊墩果酸鈉鹽的製備	90
2.2 噴霧冷凍乾燥法製備	90
2.3 體外表徵及溶出實驗方法	90
3. 實驗結果與討論	91
3.1 粉末 X 射綫衍射 (PXRD)	91
3.2 熱分析 (Thermal analysis)	91
3.3 粉末比表面積 (Specific Surface Area)	93
3.4 掃描電鏡 (Scanning electron microscopy, SEM)	94
3.5 紅外光譜 (Fourier Transform Infrared Spectroscopy, FTIR)	95
3.6 溶出實驗 (Dissolution test)	97
4. 本章小結	98
第六章 含有吸收促進劑的齊墩果酸與齊墩果酸鈉鹽固體分散體的大鼠體內藥 代動力學研究	99
1. 儀器與試劑	99
1.1 試劑與藥品	99
1.2 儀器	99
2. 實驗方法	100
3. 含有吸收促進劑的齊墩果酸與齊墩果酸鈉鹽固體分散體在大鼠體內的藥物 動力學研究	100
3.1 實驗動物	100
3.2 插管及給藥方案	100
3.3 血藥濃度的測定	100
3.4 實驗結果及數據分析	100
第七章 總結與展望	106
VITA	109
參考文獻	110