

澳門大學

中文摘要

# 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

杜禎

指導老師：鄭穎、唐海誼博士

中華醫藥研究院

齊墩果酸是一種五環三萜類化合物，廣泛的分布于女貞子、連翹和人參等中藥中。齊墩果酸具有保肝護肝、降血糖、消炎和抗腫瘤等藥理作用，在臨床上被用作治療慢性肝硬化和傳染性急性黃疸型肝炎。目前主要劑型為片劑、膠囊和丸劑等。

在 FDA 制定的生物藥劑學分類系統（Biopharmaceutics Classification System, BCS）中，齊墩果酸屬於 BCSIV 類，即難溶于水，體內透過很差的一類藥物。研究表明，齊墩果酸在水中的溶解度極差，20℃時僅  $4.61 \times 10^{-3} \mu\text{g/ml}$ ，并且溶出緩慢；Caco-2 細胞實驗表明，齊墩果酸原藥的  $P_{\text{app}}$  僅有  $1.1-1.3 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ ，與低透過藥物阿替洛爾（ $P_{\text{app}}=0.25 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ ）類似，證明 OA 腸細胞透過極差。以上原因直接導致齊墩果酸在體內的絕對生物利用度很低（小于 0.7%）。因此，本實驗旨在用製劑的方法改造齊墩果酸藥物，提高其溶出和透過，以達到提高其在體內口服生物利用度的目的。

在本研究中，爲了提高齊墩果酸的溶出，使用了成鹽技術和噴霧冷凍乾燥技術（Spray Freeze Drying, SFD）製備固體分散體。噴霧冷凍乾燥方法是近幾年出現的一種新型固體分散體製備方法，是在溫度極低的環境中進行的，特別適合熱敏性和水溶性差的藥物；而成鹽技術也是一種有效的增加水難溶性藥物的溶解和溶出的手段。在透過方面，使用了吸收促進劑來提高齊墩果酸在小腸內的透過，并利用 Caco-2 細胞模型和大鼠體內實驗對劑型進行評價。

本研究首先成功設計和組裝了噴霧冷凍乾燥裝置并製備出齊墩果酸固體分散體。經過溶出實驗篩選，選用 PVP40 作爲輔料製備 SFD OA-PVP40 固體分散體，并對其進行一系列的表徵分析。粉末 X 射綫衍射和掃描電鏡結果顯示，SFD OA-PVP40 1:1 (w/w) 固體分散體爲完全的非晶體，是由幾個微米的不規則微粒組成的多孔結構顆粒。在 1% 的 SDS 溶出介質中，SFD OA-PVP40 固體分散體在 10 分鐘內完全溶出，達到了 90% 以上的釋放；加速穩定性實驗表明，齊墩果酸的含量和溶出度在 6 個月內均沒有顯著的下降。這說明噴霧冷凍乾燥技術能够製備出具有多孔結構的非晶體顆粒，這些顆粒是由幾個微米的不規則微粒組成，有良好的分散狀態，溶出相對於齊墩果酸原藥均有顯著性提高。

同時，本實驗建立了齊墩果酸血液樣品的液液萃取方法及 LC-MS 分析方法，進一步對 SFD OA-PVP40 1:1 固體分散體進行了大鼠體內藥代動力學的研究，并與市售劑型進行了比較。結果表明，齊墩果酸固體分散體的生物利用度相對於市售齊墩果酸片有很大的提高（268.56%）， $C_{max}$  的平均值也有 153% 的提高，但是均無顯著性差異。這可能是因爲齊墩果酸在腸細胞膜的透過成爲其口服吸收的限速步驟，因此只解決溶出問題并不能提高其口服吸收。

經過進一步的探索，本實驗在配方中加入經典的吸收促進劑癸酸鈉來解決

齊墩果酸的透過問題，并將齊墩果酸改造成為齊墩果酸鈉鹽，製備出的兩個處方為 SFD OA:PVP:SC 1:1:2 和 SFD OANa:PVP:SC 1:1:2。對這兩種製劑處方進行表徵和體外評價，其粉末顆粒均為完全的非晶體，而比表面積比之前的處方有所增加，掃描電鏡顯示顆粒為不規則的形狀并有柱狀的連接和突起。在水中的溶出比原藥和之前的處方有明顯的增加，在 10 分鐘內分別有 58%和 75%的釋放，并最終達到 60%和 84%的釋放度。加入癸酸鈉的齊墩果酸在兩小時內 Caco-2 細胞透過率由原來的 3.68%增加到 10.16%，說明癸酸鈉可以顯著的提高齊墩果酸在腸細胞的透過。大鼠體內藥動學實驗表明，相對於 OA 片劑，兩個處方的達峰時間更短，平均只有 12.5 和 16 min，血藥濃度更高， $C_{max}$  分別為 399.36 和 348.91 ng/ml（均有顯著性差異）。雖然處方 SFD OA:PVP:SC 1:1:2 的平均相對生物利用度與齊墩果酸片劑沒有顯著性差異，但是處方 SFD OANa:PVP:SC 1:1:2 平均相對生物利用度比齊墩果酸片劑提高了 218%，并具有顯著性差異。表明使用噴霧冷凍乾燥技術，在配方中加入吸收促進劑癸酸鈉，并將齊墩果酸改造成為鈉鹽，可以成功的提高藥物的溶出度、透過和體內的血藥濃度，并最終顯著地提高其在體內的生物利用度。

關鍵詞：齊墩果酸；固體分散體；噴霧冷凍乾燥；吸收促進劑；生物利用度；

Caco-2 細胞模型；溶出度；穩定性