

摘 要

齊墩果酸是天然五環三萜類化合物，廣泛分佈於中藥植物中如女貞子、連翹和人參等。齊墩果酸具有消炎、抗腫瘤和抗血脂過高等多方面的臨床藥理作用，在中國已作為常用保肝 OTC 藥物治療急性化學性肝損傷和慢性肝硬化、肝纖維化。目前市售劑型主要是齊墩果酸片、膠囊和丸劑等。

齊墩果酸難溶于水，原料藥粉末在酸性(pH 1)及中性水溶液(pH 7)中溶出 2 小時後，溶解度仍然低於 HPLC 方法的檢測限 $1\mu\text{g/ml}$ ，並且其在 Caco-2 單細胞層中滲透率較低和肝微粒體中代謝嚴重，因此其在體內的絕對生物利用度極低的原因可能歸咎於溶解度差、胃腸道吸收低及大量的肝首過效應。

在吸收過程中，藥物的溶出速率通常為其吸收的限速階段。因此，本文通過制備齊墩果酸的溶劑化晶體及納米乳液來改變其在水中的溶解度和溶出速率。同時，還進一步考察了齊墩果酸原料藥及其納米乳液在 Caco-2 單細胞層中的透過情況。

首先本文考察了使用不同溶劑製備的齊墩果酸重結晶物的固態化學性質。採用冷析結晶和溶劑揮發法在二氯甲烷和氯仿中製備得到了齊墩果酸的玻璃樣物質。齊墩果酸溶解在不同有機溶劑中後，過濾並置於室溫避光數周至溶劑揮幹，得到其甲醇、乙醇溶劑化物及丙酮非溶劑化物，室溫下保存並進行理化性質考察。齊墩果酸甲醇和乙醇溶劑化物在 $190-195^{\circ}\text{C}$ 去溶劑化後發生了相轉化，得到與丙酮非溶劑化物類似的結晶相。採用粉末 X 射線衍射法分析表明，市售齊墩果酸原料藥粉末和其甲醇溶劑化物的 PXRD 圖譜相似，說明原料藥粉末可能是去溶劑化的甲醇溶劑化物。利用 BET 氮吸附法測定重結晶樣品的比表面積，並

以 HPLC 為檢測方法考察和比較了齊墩果酸原料藥粉末、重結晶物及市售普通片劑的體外溶出度。在 1% SDS 水溶液中，齊墩果酸可以從其原料藥和重結晶粉末中緩慢溶出，24 小時內原料藥的溶出度為 89.5%，而其甲醇、乙醇和丙酮的重結晶的溶出度都低於 70%。而且其原料藥的初始溶出速率和特性溶出速率最高，這可能與原料藥粉末具有較高的比表面積有關。雖然丙酮結晶性粉末比表面積高於甲醇及乙醇結晶產物，但由於甲醇和乙醇與水混合過程中自由能降低，故兩種重結晶粉末相對於丙酮重結晶產物表現出更高的特性溶出速率。

同時，本文還研究製備了齊墩果酸的自乳化口服納米乳液。通過不同系統中齊墩果酸溶解度及自乳化效率考察，篩選出合適的輔料，選用處方量的齊墩果酸 20mg/g，Sefsol 218 為油相，Cremophor EL 和 Labrasol 的混合物為表面活性劑，Transcutol P 為助表面活性劑。繪製偽三元相圖確定了自乳化的存在區域，合理設計了自乳化納米乳液處方。在所選取的油相中，Sefsol 218 對齊墩果酸溶解性最好。表面活性劑 Cremophor EL 與 Labrasol 混合使用，得到了分散快速、乳滴均勻的自納米乳體系。表面活性劑 Cremophor EL/Labrasol 與助表面活性劑 Transcutol P 的比例對納米乳液粒徑影響較大。通過溶出度、穩定性和粒徑的考察，最終得到三個比例不同的理想處方分別為 Sefsol 218:Cremophor EL:Labrasol:Transcutol P (50%:17.5%:17.5%:15%, w/w), Sefsol 218:Cremophor EL:Labrasol:Transcutol P (50:20:20:10% w/w)和 Sefsol 218:Cremophor EL:Labrasol (50:25:25% w/w)。齊墩果酸在純水及模擬胃液中 10 分鐘之內即可從其納米乳液中快速釋放，溶出度分別達到 90%和 60%以上，而原料藥粉末與市售片劑的溶出濃度則均低於 HPLC 方法的最低檢測限 ($1\mu\text{g/ml}$)，即幾乎不能溶出。影響因素實驗表明製劑對熱不穩定，在常溫和低溫下(4°C)可保證穩定至少 6 個月。自乳化釋藥系統可應用與三萜類化合物如齊墩果酸以提高其溶解度和溶出速率。

Caco-2 細胞模型作為藥物吸收研究的一種成熟而快速的工具，用於測定齊墩果酸經 Caco-2 細胞單層轉運過程中的表觀滲透係數 P_{app} 值以考察其透膜性。結果表面，含 $4\mu\text{g/ml}$ OA 的原料藥及其納米乳液製劑經 AP 端到 BL 端和從 BL 端到 AP 端的 P_{app} 值都低於 1×10^{-6} cm/s，表示齊墩果酸在小腸中的低透過率可能是其口服吸收的限速步驟。

綜上所述，齊墩果酸可通過不同的晶型改造達到緩釋的效果，而納米乳液的製備則迅速並顯著地提高了齊墩果酸在純水中的溶出度，因此可作為一種速釋的給藥方式來改善齊墩果酸的口服吸收。

關鍵字： 齊墩果酸，重結晶法，溶劑化物，自納米乳化系統，溶出度，Caco-2 細胞吸收模型