

澳門大學

摘要

當歸及莪術揮發油自乳化釋藥系統的製備，表徵與體內評價

趙一

指導老師: 鄭穎博士

中華醫藥研究院

當歸(*Radix Angelicae Sinensis*)是傘形科植物當歸(*Angelica sinensis* (Oliv.) Diels)的乾燥根，主產於我國甘肅岷縣和宕昌，其他地區亦有栽培。當歸性溫，味甘辛，能補血和血，調經止痛，潤燥滑腸。中醫因其應用廣泛對其有“十方九歸”之稱。現階段已經從當歸中分離出 70 餘種化合物，其中主要為揮發油和水溶性物質兩部分。2005 版中國藥典以水溶性成分阿魏酸的含量為當歸的質控標準。當歸揮發油為當歸藥效的重要來源，而其中 *Z/E*-藁本內酯，*Z/E*-丁烯基苯酞，阿魏酸松柏酯是揮發油中的主要有效成分，其中又以 *Z*-藁本內酯於揮發油中含量最高，超過 30%。它們主要用於防治心腦血管方面的疾病及女性婦科疾病方面的治療。

莪術(*Curcuma zedoaria* Rosc.)為薑科植物蓬莪術(*Curcuma phaeocaulis* Val.)、溫郁金(*Curcuma. Wenyujin*. Y. H. chen et C. Ling)或廣西莪術(*Curcuma kwangsiensis* S. G. Lee et C. F. Liang)的根莖。性溫，味苦辛。功能為行氣、破血、消積、止痛。主治心腹脹痛、症瘕、積聚、宿食不消、婦女血瘀經閉、跌打損傷作痛。其中主要有效成分存在於其揮發油中，包括新莪術二酮，莪術二酮，吉馬酮，莪術烯，呋喃二烯， β -欖香烯等，具有消炎、抗腫瘤、止痛、活血化瘀、增強機體免疫能力的功能。2005 版中國藥典以吉馬酮含量作為莪術揮發油質控標準。

本課題對當歸和莪術揮發油進行了自乳化製劑處方設計、製備、質量標準、穩定性、體外釋藥速率的研究，並對莪術揮發油進行了體內藥物動力學的研究，為當歸揮發油、莪術揮發油新劑型研究奠定了一定基礎。

其主要內容及結果如下：

1. 當歸揮發油中 Z-藁本內酯的提取分離

通過中壓柱色譜法從當歸揮發油中分離純化得到 Z-藁本內酯，運用 GC-MS 結合文獻分析鑒定其為 Z-藁本內酯。結果顯示用經典矽膠柱快速分離純化得到的 Z-藁本內酯，通過氣相色譜-質譜法(GC-MS)檢測其含量 $\geq 98\%$ ，可用作 Z-藁本內酯的標準品。

2. 當歸揮發油、莪術揮發油自乳化製劑的處方設計及製備

根據當歸揮發油、莪術提取得到的莪術揮發油在不同輔料中的溶解度，對其自乳化製劑進行了三批次重復的處方篩選，考察了油相、表面活性劑和助表面活性劑對藥物油的溶解能力，再根據較好的處方設計偽三元相圖，通過自乳化效果和乳滴粒徑、乳化速率、電位元，乳滴外觀形態對不同處方及處方中各組分的比例進行考察，對較適宜的處方進行微調，並考察了得到的較優處方的外部影響因素：溫度，溶液的流動形態，pH，抗稀釋能力，得到確定最佳處方比例為：當歸油：油酸乙酯：Tween 80：Labrasol：Transcutol=16：24：38.5：16.5：5；莪術油：油酸乙酯：Tween 80：Transcutol=30.8：7.7：40.5：21。

3. 當歸揮發油、莪術揮發油自乳化製劑的質量評價

通過乳化速率、粒徑、電位、微乳形態對製劑進行了質量評價，並考察了製劑於不同溶出介質中的溶出度，採用加速穩定性以預測長期穩定性結果並考察室溫長期穩定性。結果顯示，當歸油 SEDDS 的相對自乳化時間 $\leq 30s$ ；粒徑為 56.2 ± 4.2 nm；PDI 為 0.093 ± 0.009 ；Zeta 電位為 -42.4 ± 3.7 mV；微乳形態形態呈圓球形，大小均勻；其中質控成分 E/Z-lig 及 E/Z-bp 溶出穩定，於不同介質中溶出度均超過 85%，同原藥物油在水性介質中無溶出相比較，大大提高了藥物的溶出度；其加速穩定性結果顯示該製劑應避光保存，高溫 60 °C 及低溫 4 °C 加速考察 10 天對 Z-lig 及 E/Z-bp 無影響，外觀無晶體析出，顏色無變化，粒徑及乳化速率無明顯變化。莪術油 SEDDS 的相對自乳化時間 ≤ 1 min；粒徑為 68.3 ± 1.6 nm；PDI 為 0.101 ± 0.012 ；Zeta 電位為 -41.2 ± 1.7 mV；微乳形態形態呈圓球形，大小均勻；其中質控成分 NCD, CD, GM, CZ, FZ, β E 溶出穩定，於不同介質中溶

出度均超過 88%，同原藥物油在水性介質中無溶出相比較，大大提高了藥物的溶出度；之後採用留樣觀察法考察了當歸揮發油、莪術揮發油自乳化製劑的穩定性，結果表明這 2 種自乳化製劑在 12 個月及 9 個月的留樣觀察中質量穩定。

4. 莪術揮發油自乳化製劑在大鼠體內的藥動學研究

採用高效液相色譜法以莪術油中吉馬酮作為指標考察了莪術油 SEDDS 製劑在大鼠體內的藥物動力學過程，並與莪術油原藥進行了比較。結果顯示製備成自乳化製劑後藥物的口服生物利用度與原藥比提高為 173.79%，對製劑同原藥的藥動學參數進行統計分析，藥時曲線下面積 AUC、藥時曲線下面積一階矩 AUMC、平均滯留時間 MRT、統計矩消除半衰期 $1/2z$ 、達峰時間 T_{max} 、最大血藥濃度 C_{max} 均有顯著性差異，說明將莪術油製備為 SEDDS 製劑，能顯著改善藥物的生物利用度，提高莪術油在生物體內的吸收。

關鍵字：當歸；莪術；揮發油；自乳化釋藥系統；微乳；偽三元相圖；粒徑；電位；溶出度；穩定性；藥動學；生物利用度