·实验研究·

醋酸阿比特龙脂质纳米乳的制备、评价与生物利用度研究

宫甜甜[1],佐建锋[2],赵　明[1],秦　勇[2*]

(1 南京中医药大学药学院,南京 210023;2 燃点(南京)生物医药科技有限公司,南京 211800)

[摘要]　**目的:**提高醋酸阿比特龙(abiraterone acetate,ABA)的口服生物利用度,减少给药剂量,消除其严重的食物效应。**方法:**采用高压均质法制备醋酸阿比特龙脂质纳米乳(ABA-loaded lipid nanoemulsion,ABA-NE),通过单因素实验与正交设计优化处方与工艺参数,并对制剂的粒径、多分散指数(polydispersity index,PDI)、Zeta 电位及包封率进行表征。以比格犬为模型动物,进行体内药动学研究,比较 ABA-NE 与原研片剂的生物利用度。**结果:**优化所得 ABA-NE 呈白色均一乳状,平均粒径为(195.61 ±3.12) nm,PDI 为(0.05 ±0.01),Zeta 电位为 -(48.17 ±2.64) mV,包封率达(95.76 ±1.59)%,载药量为(39.84 ±0.23) mg·mL^{-1}。药动学结果表明,与醋酸阿比特龙原研片剂相比,ABA-NE 的 C_{max}和 AUC 显著提高,口服相对生物利用度为原研片剂的 16.06 倍。**结论:**ABA-NE 能显著提高 ABA 的口服生物利用度,有望降低临床给药剂量,同时为消除食物效应提供了潜在策略,未来需要进一步通过餐后实验验证。

[关键词]　醋酸阿比特龙;脂质纳米乳;高压均质;正交实验;药动学

[中图分类号]　R94　　[文献标志码]　A　　[文章编号]　1003 -3734(2026)16 -1770 -08

Preparation, evaluation and bioavailability study of abiraterone acetate-loaded lipid nanoemulsion

GONG Tian-tian[1], ZUO Jian-feng[2], ZHAO Ming[1], QIN Yong[2*]

(1 *School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing* 210023, *China*; 2 *Burning Point (Nanjing) Biopharmaceutical Technology Co., Ltd., Nanjing* 211800, *China*)

[**Abstract**]　**Objective**: To improve the oral bioavailability of abiraterone acetate (ABA), reduce the administered dose, and eliminate its significant food effect. **Methods**: ABA-loaded lipid nanoemulsion (ABA-NE) was prepared by high-pressure homogenization. The formulation and process parameters were optimized through single-factor tests and orthogonal experimental design. The prepared ABA-NE was characterized for particle size, polydispersity index (PDI), zeta potential, and entrapment efficiency. A pharmacokinetic study in beagle dogs was conducted to compare the bioavailability of ABA-NE with that of the reference tablets. **Results**: The optimized ABA-NE appeared as a white, homogeneous emulsion with average particle size of (195.61 ±3.12) nm, PDI of (0.05 ±0.01), Zeta potential of -(48.17 ±2.64) mV, encapsulation efficiency of (95.76 ±1.59)% and drug loading capacity of (39.84 ±0.23) mg·mL^{-1}. The pharmacokinetic study demonstrated that compared with the reference formulation, ABA-NE significantly increased the maximum plasma concentration (C_{max}) and the area under the concentration-time curve (AUC). The oral relative bioavailability of ABA-NE was 16.06-fold higher than that of the reference tablets. **Conclusion**: ABA-NE can significantly improve the oral bioavailability of ABA, which is expected to reduce the clinical dosage. It also provides a potential strategy for eliminating the effect of food. However, further experiments after meals are needed to verify this hypothesis.

[作者简介]　宫甜甜,女,硕士研究生,主要从事药物制剂与产品研发研究。E-mail:gongtt2023@163.com。

[通讯作者]　*秦勇,男,硕士生导师,研究员,主要从事新药研究与开发工作。E-mail:qyjason@bpbiopharm.com。

[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.16.012

[**Key words**] abiraterone acetate; lipid nanoemulsion; high pressure homogenization; orthogonal test; pharmacokinetics

前列腺癌是全球男性中最常见的恶性实体瘤，发病率排名第 1 位，死亡率排名第 2 位[1]。雄激素剥夺疗法是转移性前列腺癌的主要治疗选择。阿比特龙（abiraterone，AB）是醋酸阿比特龙（abiraterone acetate，ABA）的活性代谢物，是一种细胞色素氧化酶 P45017A1 的不可逆抑制剂，可有效阻断雄激素受体介导的信号转导，是阻断前列腺癌中肿瘤生长的关键药物[2]，能有效治疗前列腺癌。ABA 是 AB 的前药，由 Janssen Biotech 公司以 Zytiga® 上市，并于 2011 年获得美国 FDA 批准，与泼尼松联合用于治疗转移性去势抵抗性前列腺癌和转移性高风险去势敏感前列腺癌[3-4]。

ABA 是生物药剂学分类系统（biopharmaceutics classification system，BCS）Ⅳ类化合物，其水溶性极低（$<0.5\ \mu g\cdot mL^{-1}$），通过肠细胞的渗透性差，log*P* 为 5.12，因此其口服生物利用度很低（<10%）[5-6]，需要 1 000 $mg\cdot d^{-1}$ 大剂量才能达到治疗性血液水平[7]。此外 ABA 还有严重的食物效应，与高脂肪食物同时给药会导致 AB 的暴露量（AUC）增加 10 倍，最大血浆浓度（C_{max}）增加 17 倍[8]。Zytiga® 的说明书规定 ABA 应空腹服用，即至少餐前 1 h 或餐后 2 h 服用。

长期以来，采用纳米技术的药物递送系统设计在应对传统治疗模式多重局限性方面（如生物利用度低、靶向能力不足、疗效不佳、分布不均以及毒性过大等[9]）展现出显著优势。纳米乳剂（nanoemulsion，NE）是一种亚微米级乳剂，作为药物载体在改善治疗性药物递送方面受到广泛研究。NE 作为多相胶体分散体系的一部分，是一种异相系统，由油、水、表面活性剂和助表面活性剂组成[10]。NE 的液滴尺寸通常在 20 ~ 200 nm 之间，口服给药优势在于其液滴尺寸极小，且能有效增溶高疏水性药物，从而显著提升药物溶解速率，并有望进一步提高系统生物利用度。

为了克服 ABA 的食物效应，提高生物利用度，本研究通过单因素实验和正交实验优化处方和制备工艺，利用高压均质法制备了一种醋酸阿比特龙脂质纳米乳（ABA-loaded lipid nanoemulsion，ABA-NE）并对其进行表征，使用比格犬进行体内药动学研究。

材料与方法

1 药物与试剂

ABA 原料药［江苏希迪制药有限公司，批号：DA350（5）-230901］；ABA 片（Janssen-Cilag International NV 公司，批号：CYMYB，商品名：Zytiga®，规格：250 mg·片$^{-1}$）；AB 标准品（广州佳途科技股份有限公司，批号：0805-RF-0008，纯度：98%）；C8 ~ C24 混合脂肪酸（湖北葛店人福药用辅料有限公司，批号：X20M211001）；苯甲酸苄酯（湖北葛店人福药用辅料有限公司，批号：F241C240801）；辛酸癸酸单双甘油酯（湖北葛店人福药用辅料有限公司，批号：F131C240101）；磷脂（沈阳天峰公司，批号：SO-240602）；单油酸甘油酯（嘉法狮公司，批号：197133）；单辛酸丙二醇酯（嘉法狮公司，批号：193839）；蓖麻油（罗辅医药公司，批号：LT-12467）；中链三酰甘油（辽宁新兴药业股份有限公司，批号：240301-2-01）；维生素 E 聚乙二醇琥珀酸酯（罗辅医药公司，批号：230505TGB）；甘油（浙江遂昌惠康药业有限公司，批号：20240201）；氢氧化钠（成都华邑药用辅料制造有限责任公司，批号：220601）；乙醇（上海沪试化学公司，批号：20220704，色谱纯）；乙腈（江苏豪森药业集团有限公司，批号：HS240907，色谱纯）；乙酸铵（上海泰坦科技股份有限公司，批号：P3232884，色谱纯）；甲酸（上海凌峰化学试剂有限公司，批号：20240318，色谱纯）；水为自制超纯水。

2 仪器

JT2003D 型电子天平（赛多利斯科学仪器有限公司）；ZNCL－T 型智能磁力搅拌器（郑州博华仪器设备有限公司）；LDZF－50KB－Ⅱ型立式压力蒸汽灭菌器（上海市申安医疗器械厂）；T25 digital 型高速分散机（IKA-Werke GmbH & Co. KG 公司）；AH－1500 型高压均质机（安拓思纳米技术有限公司）；Nicomp 型光学粒度分析仪（PSS 公司）；FE20 型 pH 计（瑞士梅特勒-托利多仪器有限公司）；LXJ－JLB 型离心机（上海安亭科学仪器厂）；LC－20AT 型高效液相色谱仪（日本岛津企业管理有限公司）；TRIPLE QUAD 6500 型 AB SCIEX LC-MS/MS 仪（上海爱博才思分析仪器贸易有限公司）。

3 实验动物

成年健康雄性比格犬(约 10 kg),购自江苏亚东实验动物研究院有限公司,生产许可证号:SCXK(苏)2021-0015。实验动物饲养管理的环境条件:室温 22 ℃,相对湿度 60%,光照 12/12 h。自由摄食和饮水,适应性喂养 1 周。实验期间单笼饲养,非实验期间多笼开放饲养(最多 5 只)。此外,所有动物研究均获谱尼生物医药科技(上海)有限公司动物管理与使用委员会(Institutional Animal Care and Use Committee, IACUC)的批准,批准号:IACUC-NG18004-24001。

4 处方筛选与工艺研究

4.1 油相的确定 通过测定 ABA 在不同溶剂中的溶解度,确定油相溶剂。ABA 的 log*P* 为 5.12(亲脂性),因此优选脂溶性溶剂研究 ABA 的溶解情况。

4.2 单因素实验 固定 ABA、油相、甘油和 pH 调节剂的质量比为 6∶15∶5∶6,通过单因素实验考察维生素 E 聚乙二醇琥珀酸酯(*D*-α-tocopheryl polyethylene glycol succinate, TPGS)和 ABA 的质量比(m_{TPGS}∶m_{ABA})、磷脂(phosphatidylcholine, PC)和 ABA 的质量比(m_{PC}∶m_{ABA})对平均粒径、多分散指数(polydispersity index, PDI)和 Zeta 电位的影响;固定所有原辅料的比值,通过单因素实验考察均质压力对平均粒径和 PDI 的影响;固定原辅料的用量,考察 pH 调节剂对 Zeta 电位的影响。

4.3 正交实验 综合单因素实验结果,设计正交实验对处方进行优化。选择 m_{TPGS}∶m_{ABA} 为 1∶4、2∶4 和 3∶4,m_{PC}∶m_{ABA} 为 1.5∶4、2∶4 和 3∶4,均质压力为 800、1 000 和 1 200 bar,以其为考察对象,设置 D 列为空白列,采用 SPSS 软件设计三因素三水平的正交实验,以平均粒径和 PDI 作为评价指标,采用综合加权评分法对实验结果进行评价,即 $W=(S/S_{max}+PDI/PDI_{max})\times100$($S$ 为粒径,S_{max} 为最大粒径;PDI 为分散系数,PDI_{max} 为最大分散系数),W 评分越小,说明 ABA-NE 越稳定[11]。正交实验因素水平设计见表 1。

表 1 正交实验因素及水平表

水平	因素		
	A(均质压力)/bar	B(m_{TPGS}∶m_{ABA})	C(m_{PC}∶m_{ABA})
1	800	1∶4	1.5∶4
2	1 000	2∶4	2∶4
3	1 200	3∶4	3∶4

5 ABA-NE 的制备方法

高压均质法是制备纳米乳的常用方法。将一定量的 ABA、TPGS、PC 与 C8 ~ C24 混合脂肪酸混合,在 60 ℃下磁力搅拌,形成澄明的油相;将甘油分散在 60 ℃的超纯水中即得水相。开启剪切机,调节转速为 10 000 r·min^{-1},将油相缓慢加入水相中,加入完毕后持续剪切 5 min,然后将所获得的粗乳液进行高压均质,均质温度 50 ~ 60 ℃,压力 1 200 bar,均质次数为 7 次,即得精乳,用 1 mol·mL^{-1} NaOH 溶液将 ABA-NE 的 pH 调节至 6.5 ~ 8.0,分装后 121 ℃、12 min 灭菌即得。

6 ABA-NE 的表征

6.1 粒径分布和 Zeta 电位的测定 采用 Nicomp 型光学粒度分析仪测定 ABA-NE 的平均粒径、PDI 及 Zeta 电位。在 25 ℃下将样品用水稀释 1 000 倍,并保存在方形比色皿中。将比色皿置于仪器内,测量平均粒径、PDI 及 Zeta 电位。

6.2 载药量和包封率的测定 通过岛津 LC-10AT 型高效液相色谱仪测定纳米乳中 ABA 的含量。流动相为乙酸铵(10 mmol·L^{-1})-乙醇-乙腈(15∶40∶45)。在 254 nm 处使用 YMC-PACK ODS-A C_{18} 色谱柱(150 mm × 4.6 mm, 5 μm)测定 ABA 的含量,室温下流速为 0.5 mL·min^{-1},柱温为 30 ℃。将样品用乙醇稀释 200 倍,进样量为 10 μL,进行含量测定。

通过岛津 LC-10AT 型高效液相色谱仪测定 ABA-NE 的包封率。取 1 mL 纳米乳置于超滤离心管(型号:Millipore Amicon Ultra-0.5 100 kDa)中,在室温下进行高速离心(5 000 r·min^{-1}, 20 min),离心 2 次,取超滤离心管底部的澄清水溶液,分别测定离心前样品及离心管下清液中的 ABA 含量,包封率 = (离心前样品含量 - 离心管下清液含量)/离心前样品含量 × 100%。

7 体内药动学研究

8 只健康雄性比格犬(约 10 kg)随机分为两组(n = 4)进行口服药动学实验。对照组给予 ABA 片;另一组给予 ABA-NE。给药途径为口服,剂量为 250 mg·只$^{-1}$。给药前禁食禁水 4 h,给药后 4 h 恢复饮食饮水。在给药前以及给药后 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、8、24 和 48 h 从颈静脉采集 1.5 mL 血液样本。样品采集完毕后室温 1.5 h 内,3 000 × g、10 min 离心取血浆样品,暂存于 -20 ℃及以下冰箱中,待样品采集完毕转移至 -80 ℃冰箱中保存待测。

取血浆样品 25 μL,加入 25 μL AB 溶液(内标,100 ng·mL^{-1})涡旋混匀。再加入 300 μL 的乙腈,涡旋混合 10 min,在 4 ℃的高速冷冻离心机以 1 700 × g 离心 15 min。离心后取 100 μL 上清液,加入 50% 乙腈溶液 200 μL 混匀后进行样品分析。采用 LC-MS/MS 仪器分析血浆中 AB 浓度。色谱条件:色谱柱为 Ultimate XB-C_{18}(50 mm × 2.0 mm,5 μm);流动相 A 为 0.1% 甲酸溶液,流动相 B 为乙腈;柱温保持在 4 ℃;流速为 1 mL·min^{-1};进样量 20 μL;分析运行时间为 2.7 min,洗脱程序为 30% B(0 ~ 1.2 min);60% B(1.2 ~ 1.3 min);95% B(1.3 ~ 2.1 min);30% B(2.1 ~ 2.7 min)。质谱条件:电离源为电喷雾离子源(electrospray ionization,ESI);检测方式为多反应监测;扫描方式为正离子检测;测定离子对为 m/z 350.1 →156.1,内标为 m/z 350.1→160.1。

以软件 Analyst 1.6.2 采集定量分析物与内标的色谱峰面积,校正标样中的分析物浓度,用加权($W = 1/x^2$)最小二乘法以分析物的浓度(x)与峰面积(y)进行线性回归,所得的回归方程($y = ax + b$)即为标准曲线。受试动物样品中分析物的浓度根据分析批的标准曲线计算而得。采用 WinNonlin 软件非房室模型计算相关药动学参数。

结　果

1　处方筛选与工艺研究

1.1　油相筛选　如表 2 所示,ABA 在 C8 ~ C24 混合脂肪酸中的溶解度最高(400 mg·mL^{-1}),故选择其作为油相。

表 2　ABA 在脂溶性溶液中的溶解度

溶剂	溶解度/mg·mL^{-1}
C8 ~ C24 混合脂肪酸	400
单油酸甘油酯	100
蓖麻油	66.7
辛酸癸酸单双甘油酯	166.67
苯甲酸苄酯	200
单辛酸丙二醇酯	200
中链甘油三酯	33.3

1.2　单因素实验结果　本研究通过单因素实验考察了均质压力、m_{TPGS}:m_{ABA} 以及 m_{PC}:m_{ABA} 对纳米乳平均粒径及 PDI 的影响。结果表明,随着均质压力增加,纳米乳平均粒径显著减小,且 PDI 降低,说明高压均质可有效改善纳米乳的粒径均一性。在 m_{TPGS}:m_{ABA} 筛选实验中,比例为 2∶4 时粒径和 PDI 最小;m_{PC}:m_{ABA} 为 1.5∶4 时粒径和 PDI 最小。综上所述,单因素实验初步确定较优处方和工艺参数为:均质压力 1 200 bar,m_{TPGS}:m_{ABA} 为 2∶4,m_{PC}:m_{ABA} 为 1.5∶4。具体数据见表 3。

表 3　单因素实验结果　　$\bar{x} \pm s, n = 3$

因素	变量	平均粒径/nm	PDI
均质压力/bar	600	277.20 ± 2.14	0.15 ± 0.04
	800	231.77 ± 1.32	0.10 ± 0.04
	1 000	218.06 ± 2.54	0.06 ± 0.03
	1 200	195.61 ± 3.12	0.05 ± 0.01
m_{TPGS}:m_{ABA}	0.5∶4	224.98 ± 2.66	0.04 ± 0.03
	1∶4	228.07 ± 1.37	0.04 ± 0.01
	2∶4	195.61 ± 3.12	0.05 ± 0.01
	3∶4	225.35 ± 3.89	0.11 ± 0.02
	4∶4	205.64 ± 4.56	0.13 ± 0.03
m_{PC}:m_{ABA}	0∶0	237.12 ± 1.21	0.04 ± 0.01
	1∶4	226.14 ± 0.56	0.09 ± 0.02
	1.5∶4	195.61 ± 3.12	0.05 ± 0.01
	2∶4	231.61 ± 4.16	0.09 ± 0.03
	3∶4	233.39 ± 2.36	0.10 ± 0.01

根据最佳制备条件,ABA-NE 的初始 pH 值为 3.95。以 Zeta 电位为指标调节 ABA-NE 的 pH,发现随着 pH 的升高,Zeta 电位绝对值增高,但当 pH 大于 8.0 时,ABA-NE 遭到破坏,灭菌后发生凝固。$m_{pH调节剂}$:m_{ABA} 最佳范围为 0.23∶1 ~ 2.5∶1,最佳 pH 范围为 6.5 ~ 8.0,见表 4。

表 4　pH 值对 ABA-NE Zeta 电位的影响

$\bar{x} \pm s, n = 3$

因素	变量	pH	Zeta 电位/mV
$m_{pH调节剂}$:m_{ABA}	0∶0	3.95 ± 0.02	−18.32 ± 5.20
	0.23∶1	6.53 ± 0.05	−42.74 ± 3.67
	1∶1	7.58 ± 0.06	−48.17 ± 2.64
	2.5∶1	8.05 ± 0.03	−61.77 ± 1.56
	5∶1	8.59 ± 0.06	—

1.3　正交实验结果分析　使用 SPSS 生成的正交实验表进行正交实验。正交实验直观分析(见表 5)中,极差 R 值显示,各因素对综合评分(W)的影响主次顺序为:均质压力(A) > m_{TPGS}:m_{ABA}(B) > m_{PC}:

m_{ABA}(C)。方差分析(见表 6)进一步证实,因素 A 和 B 对结果具有显著影响($P<0.05$),而因素 C 无显著影响($P>0.05$)。鉴于因素 C(m_{PC}∶m_{ABA})影响不显著,从降低处方复杂性与成本角度考虑,选择其最低水平 C1(1.5∶4)。对于显著性因素(A 和 B),表 5 中各水平的平均综合评分($k1$、$k2$、$k3$)越低,表明该水平下制剂的综合性能(粒径和 PDI)越好。因此,结合 k 值最小原则,确定最佳制备条件为 $A_3B_2C_1$,即均质压力为 1 200 bar,m_{ABA}∶m_{TPGS}∶m_{PC} 为 4∶2∶1.5。根据处方筛选确定的具体处方见表 7。

表 5 正交实验直观分析结果 $\bar{x}\pm s, n=3$

编号	A	B	C	D	粒径/nm	PDI	W
1	1	1	1	1	270.36±3.22	0.12±0.03	185.71
2	1	2	3	2	265.25±1.53	0.09±0.02	163.82
3	1	3	2	3	230.53±4.35	0.14±0.05	185.27
4	2	1	3	2	256.01±2.36	0.09±0.02	158.98
5	2	2	2	3	220.25±0.76	0.08±0.04	139.32
6	2	3	1	1	229.03±1.56	0.10±0.02	156.14
7	3	1	2	3	225.24±4.12	0.08±0.01	139.03
8	3	2	1	1	195.61±3.12	0.05±0.01	107.35
9	3	3	3	2	215.36±3.38	0.07±0.03	129.66
$K1$	534.81	483.72	449.21	449.21			
$K2$	454.44	410.50	463.62	452.46			
$K3$	376.03	471.07	452.46	463.62			
$k1$	178.27	161.24	149.74	149.74			
$k2$	151.48	136.83	154.54	150.82			
$k3$	125.34	157.02	150.82	154.54			
R	52.92	24.41	4.80	4.80			

表 6 正交实验方差分析结果

源	Ⅲ类平方和	自由度	均方	F	显著性
截距	207 109.942	1	207 109.942	45 105.504	0
A	4 201.003	2	2 100.502	457.458	0.002
B	1 021.399	2	510.7	111.223	0.009
C	38.123	2	19.062	4.151	0.194
误差	9.183	2	4.592		
总计	212 379.651	9			

表 7 ABA-NE 处方组成

处方组成	ABA	C8-C24 混合脂肪酸	PC	TPGS	甘油	pH 调节剂	水
含量/g	4	10	1.5	2	3.33	4	75.17

2 ABA-NE 的表征

制备的 ABA-NE 呈白色均匀乳液状,流动性好。ABA-NE 的平均粒径为 195.61 nm(见图 1A),PDI 为 0.05,表明 ABA-NE 具有均匀性和稳定性;Zeta 电位与胶体分散体稳定性有关。当电荷绝对值较小时,液滴间的吸引力大于排斥力,会导致分散体絮凝和破裂。通常认为绝对值 >20 mV 时具有良好的物理稳定性。ABA-NE 的 Zeta 电位为 −48.17 mV(见图 1B),表明其具有良好的物理稳定性。

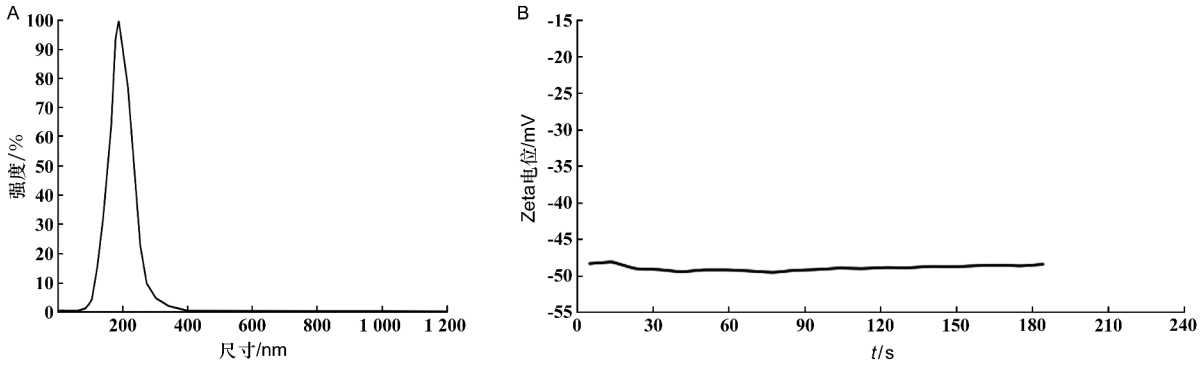
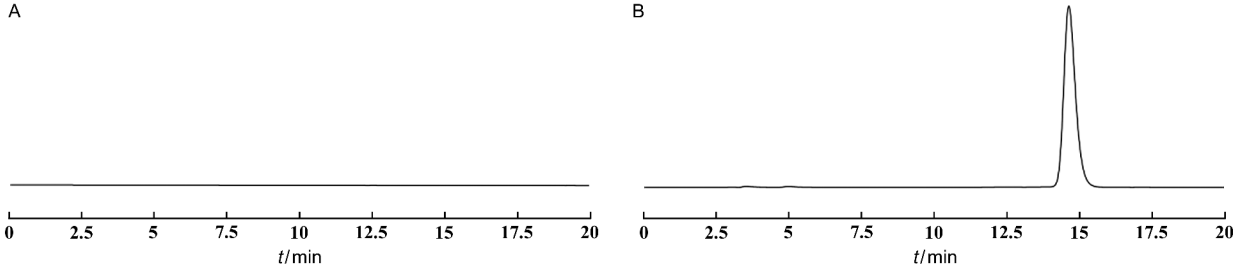


图 1 ABA-NE 粒径分布(A)及 Zeta 电位(B)

3 ABA-NE 的载药量及包封率测定

由图 2 可知,在 254 nm 处,ABA 含量测定无干扰,方法专属性良好。采用 HPLC 法测定优化后 ABA-NE 的游离药物和总药物含量,结果表明包封率为 95.76%,载药量为 39.84 mg·mL^{-1}。



A:空白纳米乳;B:ABA-NE

图 2 ABA-NE 含量测定方法专属性图

4 药动学研究结果

ABA 为前药,口服后可代谢为活性代谢物 AB。空腹口服 ABA 片和 ABA-NE 后,雄性比格犬体内 AB 的浓度-时间曲线见图 3,相应的药动学参数见表 8。所有 48 h 的浓度值均低于最低检测限,被视为缺失值,并从药动学分析中排除。

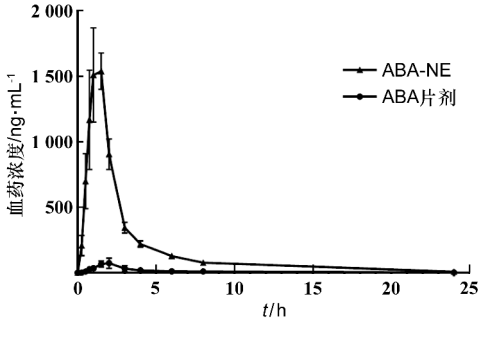


图 3 比格犬口服 ABA 片剂和 ABA-NE (250 mg·kg^{-1})后血浆 AB 浓度-时间曲线(n = 4)

表 8 ABA 片剂和 ABA-NE 在比格犬体内药动学参数

药动学参数	ABA 片剂	ABA-NE
t_{max}/h	3.13	1.25
C_{max}/ng·mL^{-1}	86.55	1 882.50
AUC_{0-t}/ng·h·mL^{-1}	261.68	4 204.35
$AUC_{0-\infty}$/ng·h·mL^{-1}	365.45	4 257.60
$t_{1/2}$/h	5.46	4.61
生物利用度/%	—	1 606

研究结果表明,ABA-NE 可显著增加犬空腹状态下的吸收,ABA-NE 口服给药后,$t_{1/2}$为 4.61 h,比原研片剂略有减小,其 t_{max}为 1.25 h,显著短于原研片剂,说明该纳米乳制剂极大地缩短了药物吸收时间。与原研片剂相比,C_{max}提高了 21.75 倍,口服生物利用度提高了 16.06 倍。本研究证明,相比于原研片剂,ABA-NE 生物利用度显著提高。

讨　论

纳米乳是提高难溶性药物口服生物利用度的有效策略之一。其微小粒径（＜200 nm）赋予其较高的比表面积，从而显著增强药物的溶出速率与表观溶解度[12]。磷脂是细胞膜的主要结构成分，具有良好的生物相容性，其疏水尾部可嵌入油相，亲水头部则朝向水相，形成初步的脂质单层膜结构，为纳米乳滴提供基础骨架，不仅增强了制剂的稳定性，还有助于改善药物的肠道渗透性[13-14]。TPGS 作为一种高效乳化剂，能有效降低纳米乳的粒径，增加药物的渗透性。药动学研究结果证实，ABA-NE 在比格犬体内的 C_{max} 和 AUC 分别是原研片剂的 21.75 和 16.06 倍，表明该纳米乳显著提升了 ABA 的口服生物利用度。

本研究药动学结果显示，ABA-NE 的 $t_{1/2}$（4.61 h）比原研片剂（5.46 h）略有减小；ABA-NE 的 t_{max}（1.25 h）较原研片剂（3.13 h）显著缩短，这意味着在比格犬胃肠道中，ABA-NE 的释放和吸收比原研片剂更快。纳米乳中的药物以分子状态或微小油滴形式存在于油相中，口服后无须经历固体制剂的崩解、溶出等限速步骤，可直接通过胃肠道吸收，极大地缩短了药物起效时间。ABA-NE 的 $t_{1/2}$ 仅较原研片剂缩短 0.85 h，ABA-NE 主要通过极大优化药物的吸收过程提升生物利用度，而并未显著改变 ABA 在体内的整体消除规律。同时 ABA-NE 的 AUC（4 257.60 ng·h·mL^{-1}）较原研片剂（365.45 ng·h·mL^{-1}）显著增加，可保证在给药间隔内血药浓度持续高于最低有效浓度。因此 ABA-NE 的 $t_{1/2}$ 轻微变化不会影响临床给药频率。

ABA 作为 BCS Ⅳ类药物，其口服给药面临低水溶性和高亲脂性导致的低空腹生物利用度及显著正食物效应。空腹状态下，胃肠道以水性环境为主，ABA 晶体溶解缓慢且不完全，仅少量通过肠道上皮吸收；在进食状态下，小肠中的膳食脂肪刺激胆盐、磷脂、胰液和脂肪酶的分泌，这些分泌物形成各种胶体结构，创造了脂质环境，增强了 ABA 的溶解，促进药物的吸收[15]。本研究以 C8～C24 混合脂肪酸作为油相制备 ABA-NE，可预先将药物以分子分散态溶解。ABA-NE 通过主动提供脂质环境，无须依赖食物中的脂肪就能使药物保持溶解状态，绕过了传统固体制剂中溶出步骤的限速作用，促进药物的跨膜转运与吸收[4]。从理论上为实现“消除食物效应”奠定了坚实基础，可合理推断 ABA-NE 具有减弱食物影响的潜力。

尽管本研究成功制备了高生物利用度的 ABA-NE，但仍存在若干局限性，有待后续研究进一步完善。① 本研究聚焦于制剂初始性质与体内药动学，缺乏系统的体外稳定性考察；② 本研究证实了 ABA-NE 能大幅提高生物利用度，但并未开展相应的安全性评价，如重复给药长期毒性试验等；③ 餐后生物等效性研究的缺失，使得对 ABA-NE 消除食物效应的能力仍停留在理论推断层面，须通过直接的实验证据予以证实。综上所述，ABA-NE 作为一种新型口服递送系统，在提高 ABA 生物利用度方面展现出显著优势，为该药物的临床制剂开发提供了有前景的新策略。未来的研究工作将围绕上述局限性展开，系统考察 ABA-NE 的稳定性与长期安全性，并在餐后条件下最终验证其消除食物效应的能力，从而为该制剂走向临床提供更完整的数据支持。

[参 考 文 献]

[1] HAN BF, ZHENG RS, ZENG HM, *et al*. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 4(1): 47-53.

[2] BOUHAJIB M, TAYAB Z. Evaluation of the pharmacokinetics of abiraterone acetate and abiraterone following single-dose administration of abiraterone acetate to healthy subjects[J]. *Clin Drug Investig*, 2019, 39(3): 309-317.

[3] LIU YF, LI YQ, XU PC, *et al*. Development of abiraterone acetate nanocrystal tablets to enhance oral bioavailability: formulation optimization, characterization, *in vitro* dissolution and pharmacokinetic evaluation[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(6): 1134.

[4] SCHULTZ HB, MEOLA TR, THOMAS N, *et al*. Oral formulation strategies to improve the bioavailability and mitigate the food effect of abiraterone acetate[J]. *Int J Pharm*, 2020, 577: 119069.

[5] LEMASSON O, BRIANÇON S, DARET V, *et al*. Lipid nanoparticles as a strategy to enhance abiraterone acetate oral bioavailability: insights into intestinal uptake and pharmacokinetic profiles[J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2025, 108: 106947.

[6] SCHULTZ HB, WIGNALL AD, THOMAS N, *et al*. Enhancement of abiraterone acetate oral bioavailability by supersaturated-silica lipid hybrids[J]. *Int J Pharm*, 2020, 582: 119264.

[7] 刘茹，杜丽平，张丽，等. 醋酸阿比特龙缓释微球的制备及其体内外释药特性的考察[J]. 中南药学，2023，21(3)：582-588.

[8] FENG ZY, LIU YX, KUANG Y, *et al*. Open-label, phase I, pharmacokinetic studies in healthy Chinese subjects to evaluate the bioequivalence and food effect of a novel formulation of abiraterone acetate tablets[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16: 3-12.

[9] JARMILA P, VERONIKA M, PETER M. Advances in the delivery of anticancer drugs by nanoparticles and chitosan-based nanoparticles[J]. *Int J Pharm X*, 2024, 8: 100281.

[10] DHUMAL N, YADAV V, BORKAR S. Nanoemulsion as novel drug delivery system: development, characterization and applica-

tion[J]. *Asian J Pharm Res Dev*, 2022, 10(6): 120 - 127.
[11] 刘子燕. 雪胆素甲纳米乳的制备及其治疗大鼠1型糖尿病的试验研究[D]. 重庆: 西南大学, 2024: 1 - 99.
[12] NYAMBA I, SOMBIÉ CB, YABRÉ M, *et al*. Pharmaceutical approaches for enhancing solubility and oral bioavailability of poorly soluble drugs[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2024, 204: 114513.
[13] BAYAT F, DADASHZADEH S, ABOOFAZELI R, *et al*. Oral delivery of posaconazole-loaded phospholipid-based nanoformulation: preparation and optimization using design of experiments, machine learning, and TOPSIS[J]. *Int J Pharm*, 2024, 653: 123879.
[14] WEN CT, CAO LY, XU X, *et al*. Effect of different phospholipids on the co-encapsulation of curcumin and oligomeric proanthocyanidins in nanoliposomes: Characteristics, physical stability, and *in vitro* release[J]. *Food Chem*, 2025, 487: 144721.
[15] TAHERI A, ALMASRI R, WIGNALL A, *et al*. Enhancing the pharmacokinetics of abiraterone acetate through lipid-based formulations: addressing solubility and food effect challenges[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2025, 15(11): 3770 - 3782.

编辑:毕晓帆/接受日期:2025 - 11 - 03