

口服 valsartan 不同劑型對高血壓大鼠的影響

徐士恩、林千玉*

嘉南藥理大學 藥學系 碩士在職專班

高血壓為國人心血管疾病的最重要危險因子之一，若長期處於高血壓狀態，後續可能引起其他的併發症或後遺症。Valsartan 是一種血管緊張素 II 受體阻斷劑 (angiotensin II receptor blocker, ARB)，主要用於治療高血壓，也是目前臨床治療高血壓的第一線用藥。口服 valsartan 雖能被腸道吸收，但其生體可利用率 (bioavailability) 低 (約 23%) 而不穩定，主要是由於其溶解度低，不易溶解於水或細胞外液的環境。改善 valsartan 低溶解度的方法，目前已知有固體分散體、 β -環糊精複合物、SMEDDS、奈米懸浮液和膠束增溶等方法，但目前為止，上述方法僅侷限在體外試驗、或溶離試驗的研究，並沒有進展到動物模式的研究。然而改善 valsartan 溶解度，並不代表也能提升患者口服 valsartan 的生體可利用率，因此本研究的目的在於同時解決 valsartan 低溶解度、低生體可利用率的問題，針對 valsartan 找出特定的溶解複合配方，再以此配方為基準，做成不同劑型給予餵食高血壓大鼠，觀察其降血壓的效果是否顯著改善。實驗方法是混合較少種類的溶劑，以一定比例即可溶解 valsartan 做為最佳配方，再將此複合溶劑配方製成微粒劑型，和新型人造油體劑型，分別餵食高血壓大鼠。實驗動物包括對照組 (未給藥物) 和實驗組 (餵食藥物)，共分成六組：A. 複合溶劑未溶解 valsartan，使用細胞破碎機打成微粒；B. 複合溶劑未溶解 valsartan，製成新型人造油體；C. 以水溶解 valsartan 的水溶液；D. 複合溶劑溶解 valsartan 的油溶液；E. 複合溶劑溶解 valsartan，使用細胞破碎機打成微粒；F. 複合溶劑溶解 valsartan，製成新型人造油體。實驗動物為 8-15 週齡大之自發性高血壓大鼠 (雄性成鼠)，隨機分成六組，對應上述六組不同的實驗製劑，分別予以餵食管餵食，劑量為 10 mg valsartan /kg B.W.。餵食後，每小時使用 IITC Life Science 非侵入性大鼠血壓機量測血壓變化。實驗結果顯示，複合溶劑確實增加 valsartan 之溶解度，且餵食 F 組新型人造油體劑型的降血壓效果最好，其次是 E 組微粒劑型和 D 組油溶液劑型，效果最差的是 C 組水溶液劑型。綜合上述，本研究的複合溶劑配方顯著增加 valsartan 之溶解度，且以相同配方的新型人造油體劑型更能增加口服吸收的生體可利用率。因此，若以複合溶劑配方製成新型人造油體，使其攜帶 valsartan 藥物，或許可提供日後治療高血壓患者口服 valsartan 低溶解度與低生體可利用率的解決方法。