

## 不同载体对缬沙坦纳米骨架载药系统溶出行为和生物利用度影响的研究

刘婧琳<sup>1</sup>, 王冠元<sup>1</sup>, 宋晓坤<sup>1</sup>, 代文兵<sup>2\*</sup>, 张洁<sup>1\*</sup>

1. 天津医科大学肿瘤医院 国家恶性肿瘤临床医学研究中心 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心 乳腺癌防治教育部重点实验室 天津市肿瘤防治重点实验室, 天津 300060
2. 北京大学 药学院, 北京 100191

**摘要:** **目的** 通过调节纳米骨架载药系统 (NDDS) 中载体类型和比例实现对缬沙坦体外溶出和体内生物利用度的调控。**方法** 以缬沙坦作为模型药物, 分别选取酸性敏感材料 Eudragit E100 (E100)、碱性敏感材料 Eudragit L100-55 (L100-55) 作为载体材料, 介孔二氧化硅 Sylysia 350 (S350)、Aerosil 200 (A200) 作为纳米骨架, 通过调节载体和骨架材料的类型和比例筛选出具有 pH 1.2、6.8 敏感释放行为的纳米骨架载体处方, 考察缬沙坦在 pH 1.2、6.8 环境中释放和在大鼠体内的药动学行为特征。**结果** 筛选的 pH 1.2 敏感释放缬沙坦 NDDS 处方缬沙坦、S350、E100 比例为 1 : 3 : 1, pH 6.8 敏感释放缬沙坦 NDDS 处方为缬沙坦、A200、L100-55 比例为 1 : 1 : 3。pH 6.8 敏感释放处方可调控缬沙坦在肠道 pH 6.8 条件下特异性溶出; pH 1.2 敏感释放处方在保持缬沙坦在 pH 6.8 高溶出特性的同时可特异性地提高胃部酸性条件下的药物释放。pH 1.2、6.8 敏感释放缬沙坦 NDDS 均一定程度上改善了缬沙坦的生物利用度, 其中 pH 6.8 敏感释放缬沙坦 NDDS 提高生物利用度的幅度更高, 血药浓度变化比较平缓。**结论** NDDS 可以调控缬沙坦的体外溶出和生物利用度, 有望应用于 pH 值敏感性难溶药物的递送。

**关键词:** 缬沙坦; 纳米骨架载药系统; 载体; 溶出; 生物利用度

**中图分类号:** R927.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2022)08 - 1731 - 06

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.08.007

## Effect of different carriers on dissolution behavior and bioavailability of valsartan nano-matrix drug delivery system

LIU Jing-lin<sup>1</sup>, WANG Guan-yuan<sup>1</sup>, SONG Xiao-kun<sup>1</sup>, DAI Wen-bing<sup>2</sup>, ZHANG jie<sup>1</sup>

1. Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer; Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Breast Cancer Prevention and Therapy, Tianjin Medical University, Ministry of Education; Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin 300060, China
2. School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China

**Abstract: Objective** To control *in vitro* dissolution and *in vivo* bioavailability of valsartan (Val) by adjusting the carrier type and ratio in nano-matrix drug delivery system (NDDS). **Methods** Valsartan was used as the model drug, acid-sensitive material Eudragit E100 (E100) and alkali-sensitive material Eudragit L100-55 were selected as carrier materials, and mesoporous silica Sylysia 350 (S350) and Aerosil 200 were used as nano-framework. The nano-framework carrier formulations with pH 1.2 and 6.8 sensitive release behavior were screened out in different proportions, and the release of valsartan in pH 1.2 and 6.8 environment and the pharmacokinetic behavior characteristics in rats were investigated. **Results** The ratio of Val, S350, and E100 in the NDDS formulation of pH 1.2 sensitive release valsartan was 1 : 3 : 1, and the ratio of Val, A200, and L100-55 in the NDDS formulation of pH 6.8 sensitive release valsartan was 1 : 1 : 3. The pH 6.8 sensitive release formulation can control the specific dissolution of valsartan at pH 6.8 in the intestinal tract, and the pH 1.2 sensitive release formulation can specifically improve the dissolution rate of valsartan under the acidic gastric condition while maintaining the high dissolution characteristics of valsartan release at pH 6.8. Both pH 1.2 and 6.8 sensitive release valsartan NDDS improved the bioavailability of valsartan to a certain extent. Among them, pH 6.8 sensitive release valsartan

收稿日期: 2021-12-26

基金项目: 国家重大科学研究计划项目 (2015CB932100)

作者简介: 刘婧琳 (1988—), 女, 主管药师, 硕士, 研究方向为药物代谢动力学和医院药学。E-mail: nk\_liujinglin@126.com

\*通信作者: 张洁, 女, 主任药师, 研究方向为临床药理学和医院药学。E-mail: jiezhang1224@163.com

代文兵, 男, 副教授, 研究方向为药物新剂型。E-mail: pawpaw009@126.com

NDDS improved the bioavailability more, and the blood concentration changed more gently. **Conclusion** NDDS can regulate the *in vitro* dissolution and bioavailability of valsartan, which is expected to be applied to the delivery of pH-sensitive insoluble drugs.

**Key words:** valsartan; nano-matrix drug delivery system; carrier; dissolution; bioavailability

纳米骨架载药系统(NDDS)是一种基于纳米技术的新型药物制剂,已被广泛用于提高难溶性药物的溶解度和生物利用度<sup>[1-2]</sup>。NDDS的载体材料包括介孔二氧化硅 Sylysia 350 (S350)、Aerosil 200 (A200)和聚丙烯酸树脂 Eudragit L100-55 (L100-55)、Eudragit E100 (E100)。介孔二氧化硅可吸附分散的药物,增加药物与介质接触表面积;Eudragit具有生物黏附性和生物相容性,可稳定药物分子。NDDS是良好的药物载体。Dai等<sup>[1]</sup>利用NDDS提高了难溶药环孢素A的口服吸收,改善了市售制剂初始血浆浓度峰值引起的潜在肾毒性;Jia等<sup>[2]</sup>利用NDDS作为载体,通过正交试验筛选得到优化处方,与市售制剂相比提高了BCS II类药物非诺贝特的口服生物利用度。绝大多数的难溶性药物都是弱电离的酸或碱或是两种电离形式的组合。在口服给药中,由于胃肠道不同部位的pH值不同,难溶性药物表现出pH值依赖型的溶解,导致药物释放不理想,生物利用度低<sup>[3-5]</sup>。针对该问题,一些研究利用pH值敏感材料实现药物在胃肠道pH值敏感释放,进而提高难溶药的口服生物利用度。Dai等<sup>[6]</sup>使用pH值敏感的Eudragit作为载体,制备了不同pH值敏感释放的纳米颗粒,以尝试提高环孢素A的胃肠道吸收和生物利用度。Wang等<sup>[7]</sup>使用pH值敏感的高聚物苯二甲酸羟丙基甲基纤维素(HPMCP),利用溶剂置换法制备了pH值敏感环孢素A纳米颗粒,结果证实pH值敏感的HPMCP纳米颗粒可以增加环孢素A的口服吸收。因此,通过NDDS实现pH值依赖型难溶药在pH值介质敏感释放是提高生物利用度的一个策略。

缬沙坦是可口服的血管紧张素II受体拮抗剂,pKa值分别为4.73、3.90,属于pH值依赖型难溶性弱酸性药物。缬沙坦为BCS II类药物,具有低溶解性,高渗透性,体内外相关性良好,而口服生物利用度平均仅23%。本研究团队前期以介孔二氧化硅和聚丙烯酸树脂为载体构建了缬沙坦口服纳米骨架给药系统<sup>[1-2,8]</sup>。前期正交试验研究发现,改变聚丙烯酸树脂和介孔二氧化硅的比例和类型可以调节纳米骨架系统中药物在体外不同pH值介质中的敏感释放行为<sup>[2,8]</sup>。因此,本研究以缬沙坦作为pH

值依赖型难溶性模型药物,依据生物体口服吸收不同阶段中体内pH值变化特点,分别选取酸性敏感材料E100和在碱性敏感材料L100-55作为载体材料,介孔二氧化硅S350、A200作为纳米骨架,通过调节NDDS中载体和骨架材料的类型和比例,调控难溶性药物缬沙坦在胃部pH 1.2和小肠pH 6.8环境中释放,并考察其对口服生物利用度的影响。

### 1 仪器与试药

LC-20AT 高效液相色谱仪(日本岛津公司);BP211D 分析天平(德国 Sartorius 公司);ASAP2010 快速比表面和孔径分布测定仪(美国麦克公司);TGL-16G 台式离心机(上海安亭公司);Sigma1-15K 冷冻离心机(德国 Sigma 公司);N-EVAP-12 氮吹仪(美国 Organomation 公司);85-2 恒温磁力搅拌器(荣华仪器有限公司);RE52CS-1 旋转蒸发仪(上海亚荣仪器厂);SHZ-III型真空泵(上海亚荣仪器厂);RC-6 溶出度仪(天津光学仪器厂)。

缬沙坦对照品、原料药(河南省开封制药厂,质量分数99%);替米沙坦对照品(质量分数≥99%,批号100629-201409)由中国食品药品检定研究院提供;缬沙坦胶囊(商品名代文,规格80 mg/粒,诺华制药有限公司,批号1180);A200(规格200 m<sup>2</sup>/g,批号112945-52-5)、L100-55(规格320 kg/mol)、E100(规格470 kg/mol)均购自德国 Evonik 公司,S350(日本富士硅化工有限公司,规格300 m<sup>2</sup>/g,批号7631-86-9);乙腈、甲醇(USA Fisher,色谱级);水为三蒸水;其他化学品和试剂均为分析级试剂。

雄性SD大鼠,体质量(250±10)g,由北京维通利华实验动物中心提供,在25℃、湿度55%的自然光或黑暗条件下饲养1周。实验动物使用许可证号SYXK(京)2017-0033,生产许可证号SCXK(京)2016-0006。

### 2 方法与结果

#### 2.1 缬沙坦 NDDS 的制备

采用旋转蒸发法制备缬沙坦、S350、E100不同比例和缬沙坦、A200、L100-55不同比例的NDDS。取处方量缬沙坦原料药80 mg,分散在20 mL无水乙醇中,搅拌至完全溶解。在搅拌溶液中按处方比

例加入二氧化硅 S350、A200 适量, 超声处理 30 min。将处方比例的 Eudragit E100、L100-55 完全溶解在 20 mL 无水乙醇中。在磁力搅拌条件下将 Eudragit、二氧化硅和缬沙坦乙醇溶液在室温下磁力搅拌混合 1 h, 于 50 °C 条件下旋干溶剂, 将固体过 100 目筛, 即得<sup>[2, 8]</sup>。

## 2.2 缬沙坦 NDDS 的待筛选处方

选取酸性敏感材料 E100、碱性敏感材料 L100-55 作为载体材料, S350、A200 作为纳米骨架, 通过调节 NDDS 中载体和骨架材料的类型和比例筛选处方, 处方筛选表见表 1。

表 1 pH 值敏感释放 NDDS 处方

Table 1 Prescriptions of pH sensitive NDDS

编号	组成
1	缬沙坦、A200、E100 比例 1:2:2
2	缬沙坦、S350、E100 比例 1:2:2
3	缬沙坦、A200、E100 比例 1:1:3
4	缬沙坦、A200、E100 比例 1:3:1
5	缬沙坦、S350、E100 比例 1:1:3
6	缬沙坦、S350、E100 比例 1:3:1
7	缬沙坦、A200、L100-55 比例 1:3:1
8	缬沙坦、A200、L100-55 比例 1:1:3
9	缬沙坦、S350、L100-55 比例 1:3:1
10	缬沙坦、S350、L100-55 比例 1:1:3

## 2.3 缬沙坦 NDDS 的处方筛选结果

**2.3.1 色谱条件** Hypersil C<sub>18</sub> 色谱柱 (250 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相: 乙腈 - 水 - 冰醋酸 (500:500:1); 检测波长: 250 nm; 柱温: 30 °C; 体积流量: 1 mL/min; 进样量: 20 μL。

**2.3.2 方法学试验** 缬沙坦的标准曲线、精密度试验、回收率试验等均符合方法学考察要求<sup>[8]</sup>。

**2.3.3 测定** 将采集的缬沙坦溶出液通过微孔滤膜滤过, 取续滤液, 采用 HPLC 法测定溶出液中缬沙坦的质量浓度。

**2.3.4 体外溶出** 参考《中国药典》2020 年版, 缬沙坦 NDDS 的溶出度测定选择采用桨法。制备 900 mL 盐酸溶液 (pH 1.2)、磷酸盐缓冲溶液 (pH 4.5、6.8) 作为溶出介质。将缬沙坦 NDDS 均匀分布在 900 mL 溶出介质中。在 37 °C、50 次/min 条件下进行测定, 盐酸溶液 (pH 1.2) 中的溶出度测定分别在 5、10、15、20、30、45、60 min 取样; 磷酸盐缓冲液 (pH 4.5、6.8) 中的溶出度测定分别在 5、15、

30、45、60、90、120 min 取样。每个时间点每次均取样 5 mL, 同时补加等温等量溶出介质, 立即过 0.45 μm 微孔滤膜, 测定缬沙坦的质量浓度, 计算累积释放率, 筛选处方溶出图见图 1。

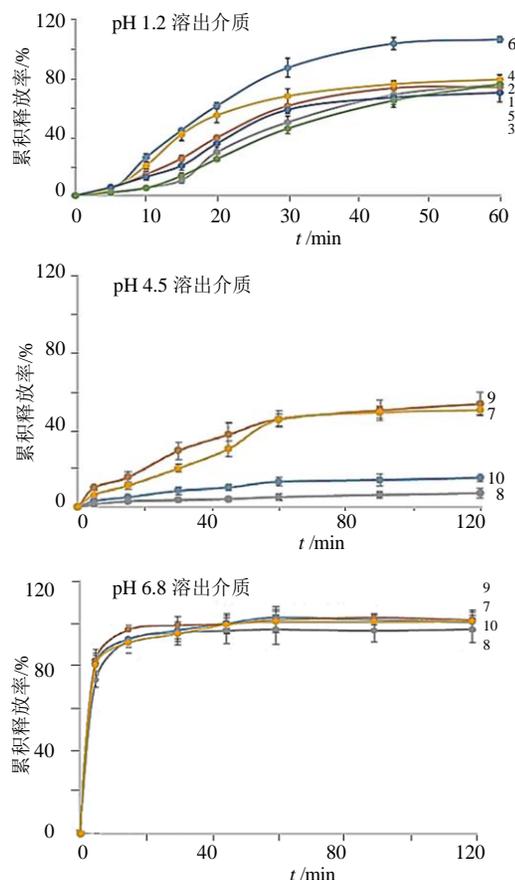


图 1 各处方缬沙坦 NDDS 在不同 pH 值溶出介质中缬沙坦溶出情况

Fig. 1 Dissolution of valsartan of valsartan NDDS of various formulations in different pH dissolution media

根据溶出结果, 处方 6 中的缬沙坦与其他处方相比, 在 pH 1.2 介质中的溶出最充分, 为 pH 1.2 敏感释放处方; 处方 8 中的缬沙坦只在 pH 6.8 介质中溶出最充分, 为 pH 6.8 敏感释放处方。

## 2.4 缬沙坦 NDDS 的比表面积、孔径分析

分别取 S350、A200 以及处方 6、处方 8 的 NDDS 适量, 测定比表面积、表面空隙率。所有样品分析前在 60 °C 下真空减压脱气 12 h。采用 BJH 法计算比表面积、孔体积、孔径, 结果见表 2。根据测定结果, 二氧化硅载体 A200、S350 具有较高的比表面积、纳米级的孔道结构和纳米级粒径, 载药后使药物高度分散到载体表面和孔道中, 使得比表面积、平均孔体积和平均孔径均有较大程度的降低。

表 2 NDDS 的比表面积、孔体积和孔径测定结果  
Table 2 Specific surface area, pore volume, and pore diameter of NDDS

样品	平均孔表面积/(m <sup>2</sup> ·g <sup>-1</sup> )	平均孔体积/(m <sup>3</sup> ·g <sup>-1</sup> )	平均孔径/nm
S350	295.40	1.23	20.91
A200	201.22	0.40	10.01
处方 6 NDDS	130.12	0.57	16.22
处方 8 NDDS	39.23	0.09	1.02

### 2.5 缬沙坦 NDDS 的 X-射线衍射 (XRD) 试验

分别取缬沙坦原料药和处方 6、8 的 NDDS 适量, 将样品平铺, 电压 40 kV, 电流 100 mA, 扫描步长 0.02°, 测速: 6 °C/min, 扫描范围 5.0°~70.0°, 绘制 X 射线衍射图, 见图 2。

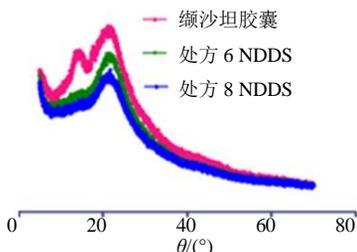


图 2 NDDS 的 X-射线衍射图

Fig. 2 Diffraction of X-rays of NDDS

在原料药缬沙坦的 X-射线衍射图中可以看到药物强烈的结晶衍射峰, 说明药物本身是以晶体状态存在的, 而在制备成纳米骨架制剂后, 处方 6、8 的 NDDS 的结晶峰强度降低, 说明药物从结晶态转变为以分子状态、胶体分散态或无定型状态存在于纳米骨架制剂中。

### 2.6 缬沙坦 NDDS 的体外溶出分析

考察两种 pH 值敏感释放处方缬沙坦 NDDS 在 4 种不同溶出介质中的溶出情况。制备 900 mL 盐酸溶液 (pH 1.2)、磷酸盐缓冲溶液 (pH 4.5、6.8) 和蒸馏水, 作为溶出介质。缬沙坦胶囊和 NDDS 均匀分布在 900 mL 溶出介质中。在 37 °C、50 次/min 条件下, 分别在 5、10、15、20、30、45、60 min 取 5 mL 溶出液, 同时补加等温等量的各溶出介质, 立即过 0.45 μm 微孔滤膜, 采用 HPLC 法测定缬沙坦的累积释放率, 见图 3、4。可见 pH 6.8 敏感释放处方可调控缬沙坦在肠道 pH 6.8 条件下特异性溶出; pH 1.2 敏感释放处方在保持缬沙坦在 pH 6.8 高溶出特性的同时可特异性地提高胃部酸性条件下的药物释放。

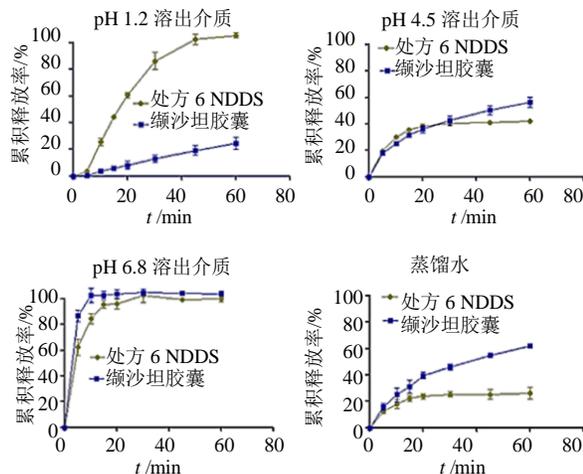


图 3 pH 1.2 敏感释放缬沙坦 NDDS 在不同溶出介质中的溶出情况

Fig. 3 Dissolution of pH 1.2 sensitive-release valsartan NDDS in different dissolution media

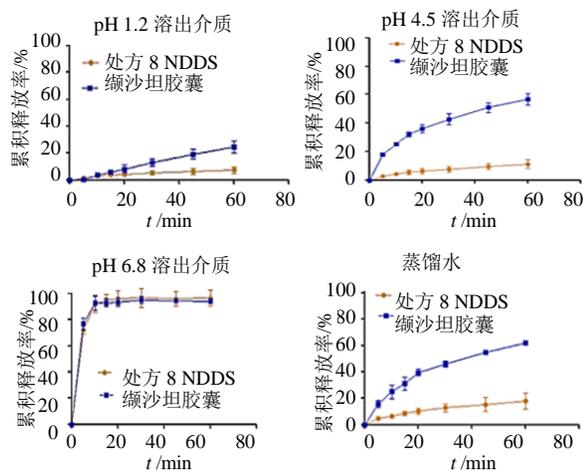


图 4 pH 6.8 敏感释放缬沙坦 NDDS 在不同溶出介质中的溶出情况

Fig. 4 Dissolution of pH 6.8 sensitive-release valsartan NDDS in different dissolution media

### 2.7 缬沙坦 NDDS 的体内分析<sup>[9]</sup>

2.7.1 色谱条件 Hypercil C<sub>18</sub> 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm), 流动相: 甲醇-乙腈-0.01 mol/L 磷酸二氢钾 (44:24:32), 柱温: 30 °C, 体积流量: 1.0 mL/min, 紫外测定波长为 250 nm, 样品的注射量为 20 μL。替米沙坦为内标。

2.7.2 方法学试验 缬沙坦的标准曲线、准确度试验、提取回收率试验等均符合方法学要求。

2.7.3 测定 将采集的血样以 3 000 r/min 离心 10 min。将血浆置于-20 °C 冷冻备用, 测定时将血浆样品处理后加入内标替米沙坦, 采用 HPLC 法测定缬沙坦的血药浓度。

**2.7.4 血药浓度和体内生物利用度的测定** 将 18 只 SD 大鼠禁食过夜, 随机分为 3 组, 每组各 6 只, 第 1 组 SD 大鼠 ig pH 1.2 敏感释放缬沙坦 NDDS, 第 2 组大鼠 ig pH 6.8 敏感释放缬沙坦 NDDS, 第 3 组大鼠 ig 缬沙坦胶囊。每只大鼠缬沙坦的给药剂量均为 20 mg/kg。分别在给药后 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、4、6、8、12、24 h 从大鼠眶静脉丛中采集血样测定, 得血药浓度-时间曲线, 见图 5。

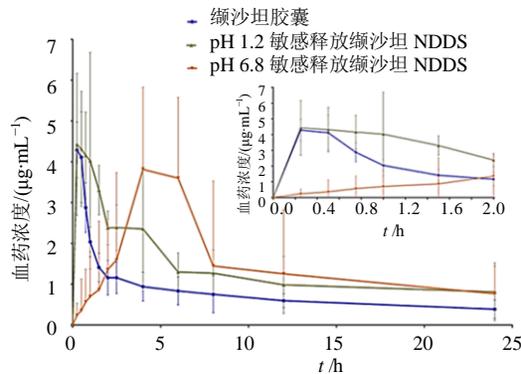


图 5 pH 1.2、6.8 值敏感释放缬沙坦 NDDS 的大鼠血药浓度-时间曲线

Fig. 5 Plasma drug concentration-time curves of pH 1.2 and 6.8 sensitive release valsartan NDDS in rats

采用 DAS 2.1.1 软件, 计算  $C_{max}$ 、 $t_{max}$ 、相对生物利用度 ( $F$ ) 等主要药动学参数, 见表 3。结果显示, 与缬沙坦胶囊相比, pH 1.2、6.8 敏感释放缬沙坦 NDDS 的 AUC 分别提高 28.98%、93.05%, 体内吸收与体外溶出具有一致性。其中两种 pH 敏感释放缬沙坦 NDDS 的  $C_{max}$  与缬沙坦胶囊相比没有显著差异, 而 pH 6.8 敏感释放缬沙坦 NDDS 的  $t_{max}$  较缬沙坦胶囊有显著延迟, 生物利用度也有显著提高。pH 1.2 敏感释放缬沙坦 NDDS 口服后在胃部酸性条件下迅速大量释放, 在 0.42 h 时血药浓度达到峰浓度 4.43  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 随着体内 pH 值升高, 缬沙坦溶出减少, 体内吸收下降, 在 pH 6.8 下 NDDS 中残留的少量缬沙坦进一步释放, 体内吸收出现平台期; pH 6.8 敏感释放缬沙坦 NDDS 中缬沙坦口服后在胃部酸性条件下释放较少, 当转运至肠道 pH 6.8 左右环境时, 缬沙坦迅速地大量释放, 4.05 h 时的血药浓度达到峰浓度 4.6  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 且在达峰后可以维持 2 h, 体内吸收充分。可见 pH 1.2、6.8 敏感释放缬沙坦 NDDS 均在一定程度上改善了缬沙坦生物利用度, 其中 pH 6.8 敏感释放缬沙坦 NDDS 提高生物利用度幅度更高, 血药浓度变化比较平缓。

表 3 pH 1.2、6.8 敏感释放缬沙坦 NDDS 的大鼠体内主要药动学参数

Table 3 Pharmacokinetic parameters of pH 1.2 and 6.8 sensitive release valsartan NDDS in rats

参数	单位	缬沙坦胶囊	pH 1.2 敏感释放 NDDS	pH 6.8 敏感释放 NDDS
$C_{max}$	$\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	$4.29\pm 0.68$	$4.43\pm 1.74$	$4.60\pm 2.01$
$t_{max}$	h	$0.25\pm 0.13$	$0.42\pm 0.19$	$4.05\pm 0.94^*$
AUC	$\text{h}\cdot\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	$18.70\pm 4.76$	$24.12\pm 9.02$	$36.10\pm 11.67^*$

与缬沙坦胶囊比较: \* $P<0.05$

\* $P<0.05$  vs Valsartan Capsules

### 3 讨论

本研究使用缬沙坦作为 BCS II 类模型药物, 筛选得到了 pH 1.2、6.8 敏感释放纳米骨架载体处方。根据生物体胃肠道 pH 值变化和排空规律、药物体内吸收和药物的体内外相关性, 实现缬沙坦在胃部和肠道特定 pH 敏感条件的释放。

纳米骨架载药系统通过调节载体介孔二氧化硅和聚丙烯酸树脂的比例和类型调节缬沙坦在不同 pH 值环境中的溶出行为, 进而调控和改善药物的体内吸收。可能原因有以下方面:

(1) 高分子载体材料聚丙烯酸树脂是一种由甲基丙烯酸和丙烯酸酯单体与不同类型的酸性或碱性基团共聚形成的高分子聚合物<sup>[10]</sup>。一方面, 具有

生物黏附性、生物相容性和过饱和稳定作用, 可以抑制药物的再结晶, 增强药物的稳定性; 另一方面, 可以促进药物与胃肠道黏膜的接触, 延长药物在体内的滞留时间, 稳定的释放药物, 促进药物的体内吸收<sup>[11-12]</sup>。不同类型的聚丙烯酸树脂由于聚合单体和聚合比例不同具有在不同 pH 值下的溶出或溶胀特性, 因此可以在体内特定 pH 值环境中递送药物。聚丙烯酸树脂 Eudragit E100 是颗粒状的, 由二甲氨基乙基丙烯酸甲酯、丁基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸甲酯 3 种材料共聚的阳离子聚合物, 在 pH 5.0 以下溶解, 在 pH 5 以上溶胀并具有渗透性。Eudragit L100-55 为甲基丙烯酸和乙基丙烯酸共聚的阴离子聚合物, 在 pH 5.5 以上溶解, 是一种可以定位在小

肠上端有效且稳定释放药物的肠溶包衣材料。通过筛选得到的 pH 1.2 敏感释放处方缙沙坦、S350、E100 比例为 1:3:1 的缙沙坦 NDDS, 选用 E100 作为载体, 促进缙沙坦在胃部酸性条件下的溶解和释放, 提高缙沙坦在胃部的溶解和吸收; pH 6.8 敏感释放处方 ig 缙沙坦、A200、L100-55 比例为 1:1:3 的缙沙坦 NDDS 选用 L100-55 作为载体, 特异性地使缙沙坦在肠道偏碱性条件下释放, 促进缙沙坦在小肠部位的溶解和吸收。两种 pH 值敏感纳米骨架处方均一定程度上改善了缙沙坦的生物利用度。两者相比, pH 6.8 敏感释放处方提高生物利用度的幅度更高, 血药浓度变化比较平缓。

(2) 纳米骨架材料介孔二氧化硅是一种具有纳米级粒径或孔径的无机材料, 其多孔性结构能够吸附药物, 使药物以非结晶态或分子状态高度分散在表面或纳米级孔道中, 通过减小药物粒径, 增加药物与介质接触的面积, 从而增加药物溶出<sup>[13-14]</sup>。

(3) 纳米骨架载药系统不含表面活性剂, 安全性高、生物相容性好, 不会刺激胃肠道系统, 适用于口服药物的递送。

综上, 本研究制备的缙沙坦纳米骨架载药系统可以通过调控载体的类型和比例实现缙沙坦在不同 pH 值介质中的敏感释放, 可一定程度改善缙沙坦的体内生物利用度, 为其他 pH 值敏感性难溶药物的递送系统开发提供参考。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

[1] Dai W, Guo Y, Zhang H, et al. Sylysia 350/Eudragit S100 solid nanomatrix as a promising system for oral delivery of cyclosporine A [J]. *Int J Pharm*, 2015, 478(2): 718-725.  
[2] Jia Z, Lin P, Xiang Y, et al. A novel nanomatrix system consisted of colloidal silica and pH-sensitive polymethylacrylate improves the oral bioavailability of fenofibrate [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2011, 79(1): 126-134.  
[3] Bassi P, Kaur G. pH modulation: a mechanism to obtain

pH-independent drug release [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2010, 7(7): 845-857.  
[4] Shamma R, Elkasabgy N. Design of freeze-dried Soluplus/polyvinyl alcohol-based film for the oral delivery of an insoluble drug for the pediatric use [J]. *Drug Deliv*, 2016, 23(2): 489-499.  
[5] Badawy M A, Kamel A O, Sammour O A. Use of biorelevant media for assessment of a poorly soluble weakly basic drug in the form of liquisolid compacts: *In vitro* and *in vivo* study [J]. *Drug Deliv*, 2016, 23(3): 818-827.  
[6] Dai J, Nagai T, Wang X, et al. pH-sensitive nanoparticles for improving the oral bioavailability of cyclosporine A [J]. *Int J Pharm*, 2004, 280(1-2): 229-240.  
[7] Wang X Q, Dai J D, Chen Z, et al. Bioavailability and pharmacokinetics of cyclosporine A-loaded pH-sensitive nanoparticles for oral administration [J]. *J Control Release*, 2004, 97(3): 421-429.  
[8] 刘婧琳, 林佳亮, 王小哲, 等. 缙沙坦口服纳米骨架制剂的处方筛选及体外溶出评价考察 [J]. *中南药学*, 2015, 13(9): 930-93  
[9] 刘婧琳, 吴春暖, 王冠元, 等. 缙沙坦纳米骨架系统在大鼠体内的药动学研究 [J]. *现代药物与临床*, 2019, 34(12): 3524-3528.  
[10] 白靖, 李蹇, 王静, 等. 药用丙烯酸树脂在制剂中的应用进展 [J]. *中国药房*, 2011, 22(17): 1613-1616.  
[11] El-Maghawry E, Tadros M I, Elkhesheh S A, et al. Eudragit®-S100 coated PLGA nanoparticles for colon targeting of etoricoxib: Optimization and pharmacokinetic assessments in healthy human volunteers [J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 3965-3980.  
[12] Nollenberger K, Albers J. Poly(meth)acrylate-based coatings [J]. *Int J Pharm*, 2013, 457(2): 461-469.  
[13] Hagman E, Elimam A, Kupferschmidt N, et al. Oral intake of mesoporous silica is safe and well tolerated in male humans [J]. *PLoS One*, 2020, 15(10): e0240030.  
[14] Bukara K, Schueller L, Rosier J, et al. Ordered mesoporous silica to enhance the bioavailability of poorly water-soluble drugs: Proof of concept in man [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2016, 108: 220-225.

[责任编辑 解学星]