

漂浮制剂。因此,漂浮性能及释放特征是胃漂浮制剂重要的考察因素。

药物制剂在不同 pH 条件下的释放度是评价其在人体内胃、肠道释放情况(老年人、儿童、胃酸缺乏者、胃病患者等)的重要依据,同时也可指导临床合理用药^[8],而不同人群胃肠道蠕动情况也不同。因此,本研究选择不同介质(0.1 mol·L⁻¹ 盐酸溶液、pH 3.0 PBS、pH 4.5 醋酸缓冲液、pH 6.8 PBS)、不同转速(50, 100, 150 r·min⁻¹)模拟胃肠道环境,以考察延胡索乙素胃漂浮微球体外漂浮及释放特征。

理想的延胡索乙素胃漂浮微球,要求胃漂浮性能好,具有良好的定位缓释效果,且释药完全。本研究结果显示,延胡索乙素胃漂浮微球起漂迅速,持漂时间长,可满足在胃部环境下的漂浮作用;在不同释放介质中,均能缓慢释放,且无突释现象,其中在最接近胃部酸性环境的 0.1 mol·L⁻¹ 盐酸溶液中释放最完全,12 h 基本释药完全,说明该微球缓慢释放效果较好;在 3 种转速下,均能缓慢释放,12 h 基本释药完全,且两两之间均无显著性差异,说明转速大小对延胡索乙素胃漂浮微球的体外释放影响不明显,适合胃肠道蠕动程度不同、个体差异较大的患病人群。

目前已上市的延胡索乙素制剂有罗通定片,给药次数为每天 3 次,患者顺应性较差。本实验选择 0.1 mol·L⁻¹ 盐酸溶液为释放介质,模拟胃酸环境,考察延胡索乙素胃漂浮制剂与罗通定片的体外累积释放度,结果显示,罗通定片释药迅速,2 h 内基本完全释放,而 THP 胃漂浮微球 12 h 内

释药完全,且速度平稳而缓慢,无突释现象,具有显著的缓释特征,其释放机制与 Higuchi 释药模型较接近,说明延胡索乙素胃漂浮微球的释药特征达到了设计要求。

口服固体缓控释制剂的体外释放实验在一定程度上可预测制剂的体内释药行为,但前提是其释药特征具有良好的体内外相关性,本研究在后期将进一步对延胡索乙素胃漂浮微球进行体内评价,为开发延胡索乙素新剂型奠定基础。

REFERENCES

- [1] 中国药典. 一部[S]. 2010: 附录 130.
- [2] FENG J, YU Z Y, YANG H J, et al. Chemical constituents from *Corydalis yanhusuo* [J]. Chin J Exp Tradit Med Form (中国实验方剂学杂志), 2013, 19(6): 124-127.
- [3] HU T T, ZHANG X, MA S Z, et al. Chemical constituents from *Corydalis yanhusuo* [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2009, 34(15): 1917-1920.
- [4] ZHANG X C. Study on curcumin inclusionn gastric floating microspheres [D]. Jinan: Shandong University. 2013.
- [5] ZHOU W, XIE H, LIU C, et al. Preparation of ganciclovir-resinate sustained microcapsules by emulsion-solvent diffusion method [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2011, 20(3): 262-266.
- [6] LI Y, XU C, ZHANG Q, et al. *In vitro* anti-Helicobacter pylori action of 30 Chinese herbal medicines used to treat ulcer disease [J]. J Ethnopharmacol, 2005, 98(3): 329-333.
- [7] ZHANG W, SONG H T, ZHANG Q, et al. Preparation of gastric floating sustained-release capsules of *Tripterygium wilfordii* by using multiparticulate time-controlled release technology [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2009, 34(22): 2867-2871.
- [8] ZHANG J G, GUO Y Y, CHEN W X, et al. Study on 3-D release characteristics and mathematical model of theophylline sustained-release tablets from different factories [J]. China Pharm(中国药业), 2010, 19(3): 7-9.

收稿日期: 2015-04-23

介孔二氧化硅纳米粒增溶型非诺贝特片剂的制备及体内外研究

费伟东, 吴超*, 邱阳, 郭威, 张思敏(辽宁医学院, 辽宁 锦州 121001)

摘要: 目的 制备介孔二氧化硅纳米粒(mesoporous silica nanoparticles, HK)增溶型非诺贝特(fenofibrate, FNB)片剂并进行体内外研究。方法 用吸附法以 HK 为 FNB 的载体制成固体分散体(FNB-HK)。采用差示扫描量热法、X 射线衍射法和傅里叶红外光谱法分析非诺贝特在 FNB-HK 中的存在状态。通过考察体外溶出度,优化处方并制片。将自制片和市售片分别对家兔单剂量口服给药,采用高效液相色谱法测定家兔血浆药物浓度。结果 FNB-HK 表征表明 HK 能够抑制非

基金项目: 辽宁省大学生创新创业训练计划项目(201310160027); 校长基金-奥鸿博泽基金-医药创新专项(XZJJ20130104-07)

作者简介: 费伟东,男 Tel: 18841617398 E-mail: 18841617398@163.com *通信作者: 吴超,男,博士,副教授 Tel: 18104069150 E-mail: wuchao27@126.com

诺贝特的结晶。经过处方优化,乳糖做填充剂,8%羧甲基淀粉钠为崩解剂时,片剂能够达到最理想的溶出速率。自制片与市售片相比,体内达峰时间提前,达峰浓度增大,相对生物利用度为 149.95%。**结论** 本研究研制的片剂能显著改善 FNB 的溶出速率,提高其口服生物利用度。

关键词: 非诺贝特;介孔二氧化硅纳米粒;吸附法;难溶性药物;生物利用度

中图分类号: R944.4; R969.1

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2015)09-1097-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.09.017

Preparation and *in Vitro* and *in Vivo* Experiments of Mesoporous Silica Nanoparticles Solubilizing Fenofibrate Tablets

FEI Weidong, WU Chao*, QIU Yang, GUO Wei, ZHANG Simin(Liaoning Medical University, Jinzhou 121001, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the preparation and *in vitro* and *in vivo* experiments of mesoporous silica nanoparticles(HK) solubilizing fenofibrate(FNB) tablets. **METHODS** HK was used as a carrier for FNB to make the solid dispersion(FNB-HK) with the method of adsorption. The existing state of fenofibrate in FNB-HK was analyzed by differential scanning calorimetry, X-ray diffraction and Fourier transform infrared spectroscopy. The dissolution experiment *in vitro* was conducted to optimize the formulation. Rabbits were administrated with the self-made tablets made according to the optimized formulation and commercial tablets in a single oral dose. The concentration of the rabbits' plasma were determined by HPLC. **RESULTS** The characterization of FNB-HK showed that HK inhibited the crystallization of fenofibrate. Through optimizing formulation, the dissolution rate of tablets achieved an ideal state by using lactose as filler and 8% sodium carboxymethyl starch as a disintegrating agent. Compared with commercial tablets, the peak time of the self-made tablets advanced, and the peak concentration increased. The relative bioavailability was 149.95%. **CONCLUSION** This preparation of tablets can significantly improve the dissolution rate of FNB and improve the oral bioavailability.

KEY WORDS: fenofibrate; mesoporous silica nanoparticles; adsorption method; insoluble drug; bioavailability

非诺贝特(fenofibrate, FNB)为法国利博福尼制药公司研发的第 3 代氯贝丁酯类血脂调节剂,临床上可单独使用或结合他汀类药物治疗高胆固醇血症和高甘油三酯血症,具有耐受性良好、不良反应少、疗效明确等优点^[1-2]。FNB 属于典型的生物药剂学分类系统中的 II 类药,几乎不溶于水,有较高的脂溶性(Log P =5.575)^[3-4]。普通片剂溶出速率慢,导致其生物利用度较低(约为 30%)^[5],改善其水溶性和溶出速率成为提高生物利用度的关键。目前国内外利用包合技术、纳米结晶、固体分散体等方法来提高难溶性生物利用度^[5]。纳米技术手段中,无机多孔材料的发展为提高难溶性药物水溶性提供了新方向^[6-7]。介孔二氧化硅纳米粒(mesoporous silica nanoparticles, HK)具有很大的比表面积和孔容积,内部核心是实心二氧化硅纳米球^[8-9],外部包裹一层多孔壳,孔道较短,降低了溶质扩散阻力,使药物能够较快释放,受多孔孔道的空间限制效应,难溶性药物的结晶受到抑制而以无定型的状态分散在孔道内,药物的粒径减小,比较面积增大,根据 Noyes-Whitney 方程^[10]可知药物的溶出速率加快。因此,本实验使用 HK 来改善 FNB 的溶出速率,提高其生物利用度。

1 材料

1.1 仪器与试剂

DF-101S 集热式恒温加热磁力搅拌器(河南省于华仪器有限公司); AL204 电子天平[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司]; TG22-WS 台式高速离心机(上海赵迪生物科技有限公司); DZF6050 真空干燥箱(上海博远实业有限公司); KQ-250DE 超声清洗(昆山市超声仪器有限公司); TDP 单冲压机(上海第一制药机械厂); RC-6 溶出度测定仪(天津市光学仪器厂); D-1200 高效液相色谱仪(广州菲罗门科学仪器有限公司); HR Affinity-1 傅里叶红外光谱仪[岛津国际贸易(上海)有限公司]; DSC-60 差示扫描量热仪(日本岛津); 2500PC X 射线衍射仪(Rigaku 公司)。

FNB(大连美仑生物技术有限公司,批号:20111009;纯度>99%);非诺贝特酸对照品(上海诺泰化工有限公司,批号:20131201,纯度>99%);正硅酸乙酯(tetraethoxysilane, TEOS)、十六烷基三甲基溴化铵(hexadecyl trimethyl ammonium bromide, CTAB)均购于天津市光复精细化工研究所;氨水(天津永晟精细化工有限公司);甲醇、乙醇(色谱纯,天津市科密欧化学试剂有限公司);十二

烷基硫酸钠(sodium dodecyl sulfate, SDS, 国药集团化学试剂有限公司); 其他试剂(分析纯, 市售)。

1.2 动物

6 只家兔, ♀♂各半, 体质量平均 2.5 kg, 购于辽宁医学院实验研究中心, 动物实验许可证号: SYXK(辽)2014-0005。

2 方法与结果

2.1 HK 的制备

将 4.5 mL 氨水和 15 mL TEOS 滴加到 180 mL 无水乙醇和 65 mL 水的混合溶液中, 室温搅拌 4 h, 将产物抽滤, 烘干, 研磨, 即得实心球。将 100 mL 实心球加入到混合溶液(13 mL 乙醇、3 mL 水、150 mL CTAB)中, 超声溶解, 搅拌 30 min, 加入 0.45 mL 氨水、0.3 mL TEOS, 室温搅拌>6 h, 得产物, 醇洗, 5 000 r·min⁻¹ 离心 20 min, 去上清液, 反复 2 次, 沉淀于 40 °C 干燥, 650 °C 煅烧, 得 HK。

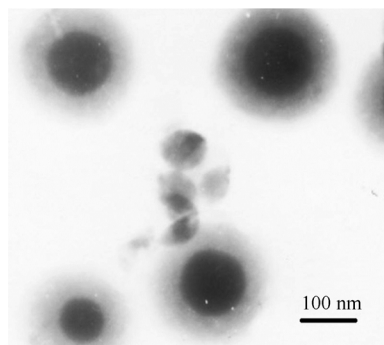


图 1 HK 透射电镜照片

Fig. 1 Transmission electron microscope picture of HK

2.2 载药^[11]

配制 100, 200, 300, 400, 500, 600 mg·mL⁻¹ 的 FNB 氯仿溶液 0.5 mL。分别加入 40 mg 的 HK, 涡旋混匀, 静置 5 h, 使 HK 的介孔孔道充分吸附溶液中的 FNB。5 000 r·min⁻¹ 离心 3 min, 将沉淀置于真空干燥箱中干燥 24 h, 即得。测定各载药浓度下 HK 的载药量, 以载药量对载药浓度作图, 结果显示, 随着载药浓度的增大, 介孔孔道的载药量增加。当载药浓度>400 mg·mL⁻¹ 时, 载药量趋于稳定, 此时介孔孔道的吸附量达到最大。本实验选择 500 mg·mL⁻¹ 作为载药浓度, 载药量为 56.14%。结果见图 2。

2.3 HK 的表征

2.3.1 差示扫描量热法^[12] FNB、HK、物理混合物和 FNB-HK 固体分散体在孔道中的状态用差示

扫描量热法进行表征。氮气体积流量 50 mL·min⁻¹, 扫描速度 10 °C·min⁻¹, 扫描范围 40~200 °C。结果显示, FNB 在 85 °C 时出现熔融吸热峰, FNB 和 HK 物理混合物仍有吸热峰, 而在 FNB-HK 中消失, 表明由于 HK 的小孔道限制了 FNB 结晶的形成, FNB 以非晶体的状态存在于 HK 中。结果见图 3。

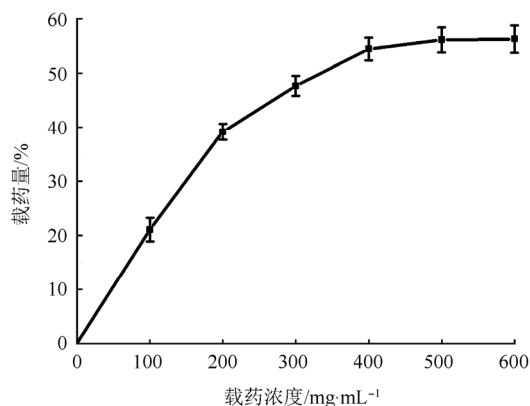


图 2 载药量-载药浓度曲线($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Fig. 2 Curve of drug loading capacity-concentration($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

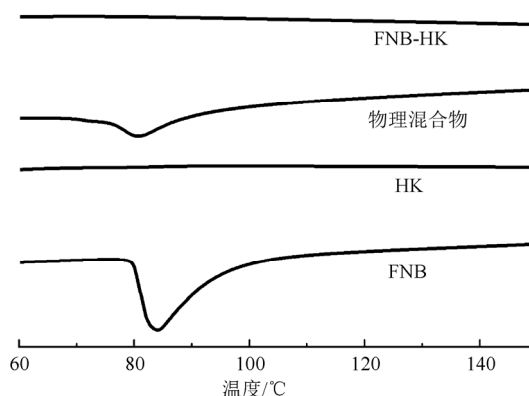


图 3 FNB、HK、物理混合物和 FNB-HK 固体分散体的差示扫描量热图

Fig. 3 Picture of differential scanning calorimetry of FNB, HK, physical mixture and FNB-HK solid dispersion

2.3.2 X 射线衍射法^[13] 药物在载体中的晶型变化通过 X 射线衍射法进行表征。X 射线衍射仪在 30 kV 电压、50 mA 电流下, 测定 4°~40°(衍射角度 2θ , 步长为 0.02°, 扫描速度 4°·min⁻¹)X 射线衍射法绘制的曲线, 与空白载体和物理混合物比较, 结果 FNB-HK 中药物的特征衍射峰消失, 表明药物以无定形态分散在载体孔道中。结果见图 4。

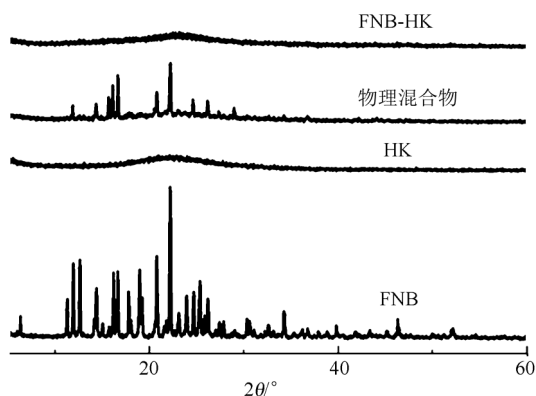


图4 FNB、HK、物理混合物和FNB-HK固体分散体的X射线衍射图

Fig. 4 X-ray diffraction patterns of FNB, HK, physical mixture and FNB-HK solid dispersion

2.3.3 傅里叶红外光谱法 扫描检查 400~4 000 cm^{-1} 波数处 FNB、HK、物理混合物和 FNB-HK 固体分散体可能的分子间相互作用。FNB-HK 的红外光谱图中无新峰出现,表明 HK 和 FNB 未发生相互作用,两者间的吸附属于物理吸附。结果见图 5。

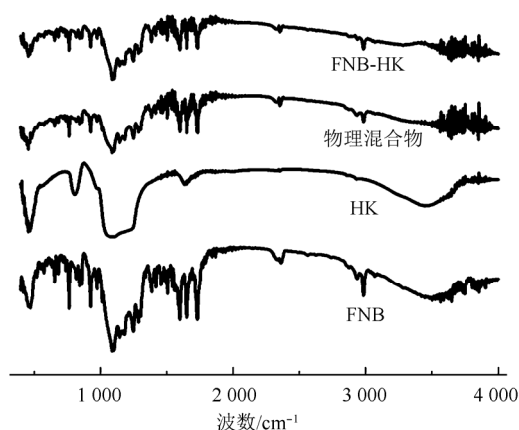


图5 FNB、HK、物理混合物和FNB-HK固体分散体的红外光谱图

Fig. 5 Infra-red spectrogram of FNB, HK, physical mixture and FNB-HK solid dispersion

2.4 溶出度测定^[14]

2.4.1 波长的确定 精密称取 FNB 对照品 5 mg 置于 10 mL 量瓶中,加甲醇溶解定容,吸取 200 μL 转移置 10 mL 的量瓶,用 1% SDS 溶液定容,配制 10 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的 FNB 溶液,同法配制 10 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的 HK 溶液。以 1% SDS 为参比溶液,按紫外分光光度法在 200~400 nm 内进行光谱扫描。结果显示 FNB 在 1% 的 SDS 中于 290 nm 处有最大吸收峰,

HK 在此处无吸收,不会干扰 FNB 的测定,故选择 290 nm 作为溶出度的测定波长。

2.4.2 溶出度的测定 采用紫外分光光度法测定 FNB 纳米系列制剂的溶出度。取本品适量(约相当于 FNB 100 mg),按照中国药典 2010 年版(附录 XC 第 2 法)溶出度测定法,以 1.0% 十二烷基硫酸钠溶液 1 000 mL 为溶出介质,转速为 $(100 \pm 1) \text{r}\cdot\text{min}^{-1}$,温度 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$,依法操作,分别经 5, 10, 20, 30, 45, 60 min, 取样 5 mL(同时补充同温新鲜介质 5 mL), 0.22 μm 微孔滤膜滤过,取续滤液,必要时加以稀释,在 290 nm 下测定吸光度,另精密称取 FNB 适量,少量甲醇溶解后,用 1% 的 SDS 水溶液稀释成对照溶液,同时测定吸光度,根据单点对照法计算不同时间的样品浓度,求算药物的累积溶出百分率。

2.5 处方优化^[15]

用直接压片法压片,各辅料均过 80 目筛,流动性良好。对原料药进行压片:FNB 100 mg,乳糖 174 mg,崩解剂 8% 羧甲基淀粉钠 24 mg,硬脂酸镁 2 mg,累积溶出度见图 6。

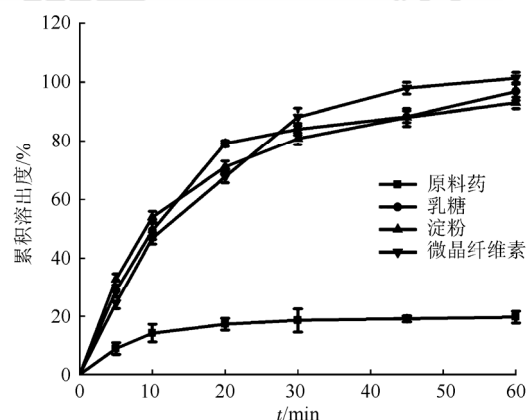


图6 原料药及含不同填充剂的 FNB 片剂的累积溶出图 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Fig. 6 The cumulative dissolution diagram of crude drug and FNB tablets with different filler ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

2.5.1 填充剂对药物释放的影响 片重 300 mg, 取 FNB-HK 200 mg(规格 100 mg), 填充剂 74 mg, 分别以乳糖、淀粉、微晶纤维素做填充剂,崩解剂羧甲基淀粉钠为片重的 8%(24 mg), 硬脂酸镁 2 mg, 考察不同填充剂对药物释放的影响。由溶出度可知乳糖、淀粉、微晶纤维素对片剂溶出影响不大,选用乳糖作为填充剂。结果见图 6。

2.5.2 崩解剂的比例对药物释放的影响 片重 300 mg, 取 FNB-HK 200 mg, 崩解剂羧甲基淀粉

钠所占比例分别为 8%, 5%, 2% 即 24, 15, 6 mg, 填充剂相应为 74, 83, 92 mg, 硬脂酸镁均为 2 mg, 考察不同比例的崩解剂对药物释放的影响。由结果可知, 释放度随崩解剂所占比例的增大而增大, 故选用 8% 的羧甲基淀粉钠做崩解剂。结果见图 7。

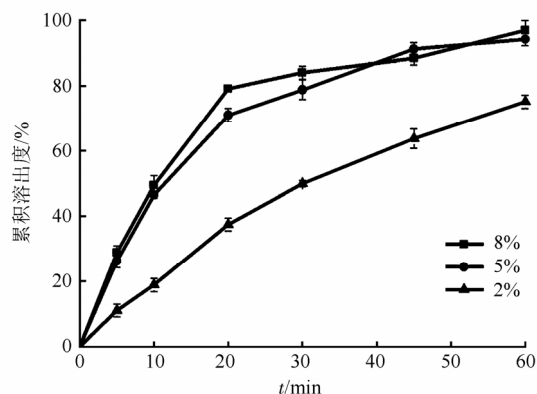


图 7 崩解剂比例对 FNB 片剂累积溶出的影响($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Fig. 7 Effects of the proportion of disintegrating agent on the cumulative dissolution of FNB tablets($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

2.5.3 黏合剂对药物释放的影响 不加黏合剂时, 压片硬度达到 4 kg, 符合质量要求。故本处方不加黏合剂。

2.5.4 最佳处方 由图 6~7 可知, 以乳糖作为填充剂、8% 片重的羧甲基淀粉钠作崩解剂最理想。按最佳处方(FNB-HK 200 mg, 乳糖 74 mg, 羧甲基淀粉钠 24 mg, 硬脂酸镁 2 mg)制片, 并与市售 FNB 片的累积溶出度进行比较。结果见图 8。

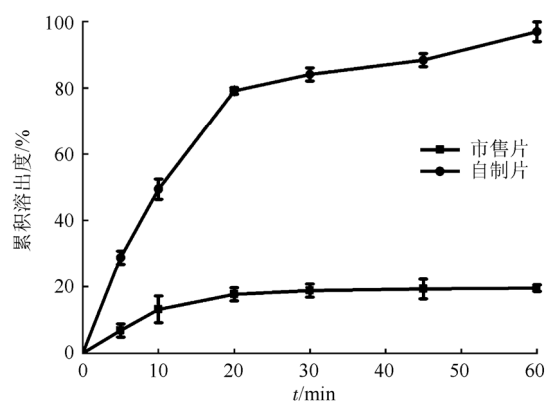


图 8 市售片和自制片的累积溶出度

Fig. 8 The dissolution of the commercial and self-made tablets

2.6 体内研究^[16-17]

2.6.1 血样采集 6 只家兔分为单剂量口服自制片和市售普通片组, 每组 3 只, 口服给药 100 mg。

给药前采 3 mL 空白血样置于肝素管以备绘制标准曲线, 给药后 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 36, 48, 72 h 分别采集静脉血 3 mL, 置于肝素管, 离心, 分离血浆, 存于冰箱内待用。

2.6.2 血浆样品预处理方法 吸取血浆样品 400 μL , 加 200 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 吲哚美辛内标溶液 20 μL , 再加入甲醇 20 μL , 1 $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ HCl 溶液 400 μL , 涡旋震荡 3 min 后, 加入无水乙醚 3 mL, 涡旋 10 min 后, 4 000 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min, 吸上层有机相, 挥干, 冷冻保存备用。测定时, 加 50 μL 流动相复溶。

2.6.3 色谱条件 采用 C_{18} 色谱柱(杭州康纳科技有限公司), 以甲醇-0.1%冰醋酸(体积比 65:35)为流动相, 柱温 25 $^{\circ}\text{C}$, 流速 1 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 检测波长为 286 nm, 测定血浆中 FNB 的含量。

2.6.4 标准曲线 于空白血样分别加入 1, 2, 4, 10, 20, 40, 80 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的非诺贝特标准溶液和 20 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 吲哚美辛溶液, 处理血样, 建立标准曲线。以血浆样品中非诺贝特酸的浓度为横坐标、非诺贝特酸峰面积与内标吲哚美辛峰面积为纵坐标, 进行回归运算, 求得回归方程 $y=2.1823x+0.0194$ ($r=0.9997$)。

2.6.5 专属性试验 对空白血浆、空白血浆加内标和对照品、给药后血浆进行专属性试验, 结果表明血浆中杂质不影响药物和内标物的测定。结果见图 9。

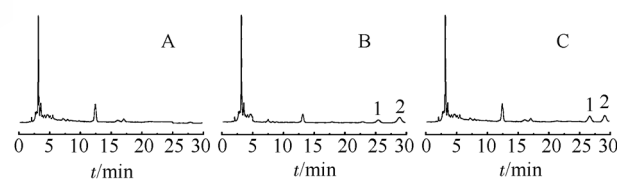


图 9 HPLC 谱图

A-空白血浆; B-空白血浆加吲哚美辛和非诺贝特酸; C-给药后血浆; 1-非诺贝特酸; 2-吲哚美辛。

Fig. 9 HPLC chromatogram

A-blank plasma; B-blank plasma spiked with indometacin and fenofibrate acid; C-plasma after administration; 1-fenofibrate acid; 2-indometacin.

2.6.6 精密度试验 配制 2, 10, 40 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 非诺贝特标准血样, 每个浓度制备并测定 5 个样品, 3 d 连续制备并测定 3 批。计算得批内精密度 RSD 分别为 0.91%, 0.53%, 0.39%; 批间精密度 RSD 分别为 1.55%, 0.94%, 1.01%, 符合测定要求。

2.6.7 回收率试验 配制 2, 10, 40 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 非诺贝特标准血样, 每个浓度制备并测定 5 个样品, 3 d 连续制备并测定 3 批。同时, 另取空白血浆 400 μL , 不加内标溶液, 处理血样, 进样分析。并通过比较, 考察样品及其内标的回收率。3 个浓度的回收率分别为 95.22%, 95.99%, 92.78%, 符合测定要求。

2.6.8 稳定性试验 配制 2, 10, 40 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 非诺贝特标准血样, 分别室温放置 1, 3, 5 d, 处理血样, 进样测定。结果非诺贝特酸峰面积 $\text{RSD}<2\%(n=3)$, 表明血浆样品在上述条件下均稳定。

2.6.9 体内试验结果 在家兔体内, FNB 自制片和市售普通片的平均达峰时间 T_{max} 分别为 (0.75 ± 0.46) , (3.00 ± 1.50) h; 平均达峰浓度 C_{max} 分别为 (1.67 ± 0.43) , (0.56 ± 0.29) $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$; $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ 分别为 (6.26 ± 1.56) , (9.40 ± 2.32) $\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。由该结果可知, FNB 自制片达峰时间稍有提前, 平均达峰浓度为普通片的 2.97 倍; 相对生物利用度为 149.95%。可见自制片显著地提高了 FNB 的达峰浓度和生物利用度。结果见图 10。

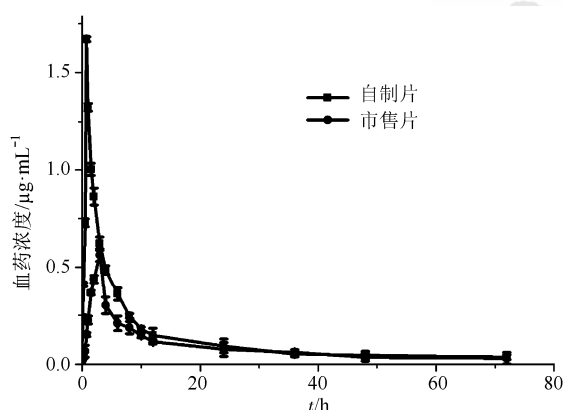


图 10 非诺贝特的血药浓度-时间曲线

Fig. 10 Plasma concentration-time curve of FNB

3 讨论

FNB 与 HK 之间产生物理吸附, 由于结晶受到抑制, 药物以无定型的状态存在, 因而改善难溶性 FNB 的水溶性, 提高了溶出速率。因此介孔材料是改善难溶性药物水溶性的理想载体材料。

体内实验过程中, 由于 FNB 在体内代谢为非诺贝特酸进入血液, 血浆中检测不到 FNB, 故用非诺贝特酸作标准曲线。自制片相对于普通片有显著优势, 可提高崩解时间和药物的生物利用度, 显著提前家兔体内的达峰时间。

REFERENCES

- [1] KEATING G M, CROOM K F. Fenofibrate: a review of its use in primary dyslipidaemia, the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus [J]. *Drugs*, 2007, 67(1): 121-153.
- [2] HIENDRAWAN S, VERIANSYAH B, TJANDRAWINATA R R. Micronization of fenofibrate by rapid expansion of supercritical solution [J]. *J Ind Engin Chem*, 2014, 20(1): 54-60.
- [3] NIU X, WAN L, HOU Z, et al. Mesoporous carbon as a novel drug carrier of fenofibrate for enhancement of the dissolution and oral bioavailability [J]. *Int J Pharm*, 2013, 452(1/2): 382-389.
- [4] ZUO B, SUN Y, LI H, et al. Preparation and *in vitro/in vivo* evaluation of fenofibrate nanocrystals [J]. *Int J Pharm*, 2013, 455(1/2): 267-275.
- [5] ZHANG L L, CHAI G H, ZENG X P, et al. Preparation of fenofibrate immediate-release tablets involving wet grinding for improved bioavailability [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2010, 36(9): 1054-1063.
- [6] ZHANG Y, WANG J, BAI X, et al. Mesoporous silica nanoparticles for increasing the oral bioavailability and permeation of poorly water soluble drugs [J]. *Mol Pharm*, 2012, 9(3): 505-513.
- [7] ZHANG Y, WANG H, GAO C, et al. Highly ordered mesoporous carbon nanomatrix as a new approach to improve the oral absorption of the water-insoluble drug, simvastatin [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2013, 49(5): 864-872.
- [8] SAREEN S, MUTREJA V, PAL B, et al. Homogeneous dispersion of Au nanoparticles into mesoporous SBA-15 exhibiting improved catalytic activity for nitroaromatic reduction [J]. *Microp Mes Mater*, 2015(202): 219-225.
- [9] HILL A, GEISLER S, WEIGANDT M, et al. Controlled delivery of nanosuspensions from osmotic pumps: zero order and non-zero order kinetics [J]. *J Control Release*, 2012, 158(3): 403-412.
- [10] NOYES A A, WHITNEY W R. The rate of solution of solid substances in their own solutions [J]. *J Am Chem Soc*, 1987, 19(12): 930-934.
- [11] LI H L, WANG X F, YOU W, et al. Adsorption of Pb(II) from aqueous solution by mesoporous MCM-48 [J]. *J Disper Sci Technol*, 2015, 36(3): 393-401.
- [12] LIU X H, WANG S, CHAI L Q, et al. A two-step strategy to design high bioavailable controlled-release nimodipine tablets: the push-pull osmotic pump in combination with the micronization/solid dispersion techniques [J]. *Int J Pharm*, 2014, 461(1/2): 529-539.
- [13] PERISSUTTI B, RUBESSA F, MONEGHINI M, et al. Formulation design of carbamazepine fast-release tablets prepared by melt granulation technique [J]. *Int J Pharm*, 2003, 256(1/2): 53-63.
- [14] SRINARONG P, FABER J H, VISSER M R, et al. Strongly enhanced dissolution rate of fenofibrate solid dispersion tablets by incorporation of superdisintegrants [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2009, 73(1): 154-161.
- [15] ELKHODAIRY K A, HASSAN M A, AFIFI S A. Formulation and optimization of orodispersible tablets of flutamide [J]. *Saudi Pharm J*, 2014, 22(1): 53-61.
- [16] JIA L, SHEN J, LI Z, et al. *In vitro* and *in vivo* evaluation of paclitaxel-loaded mesoporous silica nanoparticles with three pore sizes [J]. *Int J Pharm*, 2013, 445(1/2): 12-19.
- [17] HU K, HU R, XU P Q, et al. Study on pharmacokinetics of astilbin solid dispersion in rat [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2013, 30(10): 1102-1104.

收稿日期: 2015-03-14