

基于生理药动学模型的瑞舒伐他汀口服吸收及饮食影响分析

孙烨文¹, 屈昱晨², 潘杰², 俞蕴莉^{2*} (1.苏州大学药学院, 江苏 苏州 215127; 2.苏州大学附属第二医院药学部, 江苏 苏州 215004)

摘要: 目的 通过构建瑞舒伐他汀空腹状态下的生理药动学 (physiologically based pharmacokinetic model, PBPK) 模型, 预测其餐后状态下的吸收, 并探究其可能的食物效应机制, 为服用他汀类药物的高脂血症患者提出合理的饮食建议, 提高 BCS III 类他汀类药物的药物吸收。方法 根据文献和已有研究获得瑞舒伐他汀建模的理化参数、生物药剂学参数以及药动学参数, 利用 GastroPlus™ 软件建立瑞舒伐他汀餐后给药的 PBPK 预测模型, 并结合实测的血药浓度数据验证模型, 判断是否可以准确预测出瑞舒伐他汀餐后的药物吸收结果, 并进行参数敏感性分析。结果 通过构建瑞舒伐他汀 PBPK 模型预测其餐后吸收, 计算得到模型预测数据与实测数据的平均折叠误差和绝对平均折叠误差 < 2, 结合模型验证的拟合相关系数表明拟合效果较好, 同时参数敏感性分析提示高热量饮食、药物的油水分配系数 (LogD) 和渗透性对瑞舒伐他汀的吸收影响较大。结论 所建立的模型能够较好地预测瑞舒伐他汀餐后状态下的吸收, 基于参数敏感性分析结果, 为服用 BCS III 类他汀类药物的高脂血症患者提出合理的饮食建议, 包括适当增加饮食中蛋白质的比重、减少脂肪和水溶性膳食纤维的占比等, 可提高 BCS III 类他汀类药物的肠道吸收。

关键词: 生理药动学模型; 瑞舒伐他汀; 饮食影响

中图分类号: R969.1 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2024)08-1021-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20230574

引用本文: 孙烨文, 屈昱晨, 潘杰, 等. 基于生理药动学模型的瑞舒伐他汀口服吸收及饮食影响分析[J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(8): 1021-1026.

Analysis of Oral Absorption and Dietary Effects of Rosuvastatin Based on Physiologically Based Pharmacokinetic Model

SUN Yewen¹, QU Yuchen², PAN Jie², YU Yunli^{2*} (1.School of Pharmacy, Soochow University, Suzhou 215127, China; 2.Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Suzhou University, Suzhou 215004, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To construct physiologically based pharmacokinetic model(PBPK) model of rosuvastatin in fasting state to predict its absorption in postprandial state and explore its possible food effect mechanism. At the same time, reasonable dietary suggestions were put forward for hyperlipidemia patients taking statins to improve the absorption of BCS III statins. **METHODS** According to the literature and existing research, the physicochemical parameters, biopharmaceutical parameters and pharmacokinetic parameters of rosuvastatin modeling were obtained. The PBPK prediction model of rosuvastatin postprandial administration was established by GastroPlus™ software, and the model was verified by the measured blood concentration data to determine whether the drug absorption results of rosuvastatin postprandial can be accurately predicted, and the parameter sensitivity analysis was carried out. **RESULTS** The PBPK model of rosuvastatin was constructed to predict its postprandial absorption. The average folding error and absolute average folding error of the model prediction data and the measured data were calculated to be less than 2, and the fitting correlation coefficient combined with model verification showed that the fitting was good. At the same time, parameter sensitivity analysis showed that high-calorie diet, drug LogD and permeability had a greater impact on the absorption of rosuvastatin. **CONCLUSION** The established model can better predict the absorption of rosuvastatin after meals. Based on the results of parameter sensitivity analysis, reasonable dietary recommendations are proposed for hyperlipidemia patients taking BCS III statins, including appropriately increasing the proportion of protein in the diet, reducing the proportion of fat and water-soluble dietary fiber, etc., to improve the intestinal absorption of BCS III statins.

KEYWORDS: physiologically based pharmacokinetic model; rosuvastatin; food effect

食物的摄取会影响口服给药的吸收速率和程度, 在一定程度上会影响药物的疗效和安全性。美国食品药品监督管理局 (FDA)2022 年发布的《Food-effect Bioavailability and Fed Bioequivalence

Studies》指南^[1] 建议对所有口服给药的新药进行食物效应的研究, 为临床试验设计和制定给药方案提供依据。

近年来, 基于生理的药动学 (physiologically

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82173879); 苏州市姑苏卫生人才计划人才科研项目 (GSWS2022040)

作者简介: 孙烨文, 女, 硕士生 E-mail: 20225226072@stu.suda.edu.cn *通信作者: 俞蕴莉, 女, 博士, 副教授 E-mail: ylyu@suda.edu.cn

中国现代应用药学 2024 年 4 月第 41 卷第 8 期

Chin J Mod Appl Pharm, 2024 April, Vol.41, No.8

· 1021 ·

based pharmacokinetic model, PBPK) 模型通过结合生理生化知识、药物理化性质及体内吸收、分布、代谢和排泄行为特点,可预测或模拟药物经胃肠道给药后在生物体内的吸收和处置过程^[2],进行食物效应研究,给予临床试验一定的参考,以及节约临床试验成本。目前,有许多软件用于 PBPK 建模,如 GastroPlus、PK-Sim、SimCyp Simulator、Stella 等。本研究运用的 GastroPlusTM 是基于药物吸收的 ACAT 模型^[3] 和 PBPK 模型预测药物在胃肠道中的吸收。

瑞舒伐他汀是一种高效的 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A[coenzyme A, S-(hydrogen 3-hydroxy-3-methyl pentanedioate)], sodium salt (1 : 2), HMG-CoA 还原酶抑制剂,广泛用于治疗高脂血症。通过抑制 HMG-CoA 还原酶,可显著降低血清总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇^[4]。1995 年,Amidon 等^[5] 提出生物药剂学分类系统 (biopharmaceutics classification system, BCS),将药物按照溶解度和渗透性进行分类,并以此来预测药物在体内的吸收。据 BCS 分类系统,药品被分为以下 4 类:BCS I 类 (高溶解性、高渗透性)、BCS II 类 (低溶解性、高渗透性)、BCS III 类 (高溶解性、低渗透性)、第 IV 类 (低溶解性、低渗透性)。瑞舒伐他汀在生物药剂学分类属于 BCS III 类,具有高溶解度,低渗透性。对于 BCS III 类药物,饮食通常会导致药物吸收减少,这可能是由于食物黏度的增加成为药物从固体剂型释放的物理屏障,阻碍药物扩散到黏膜表面;或者是食物成分抑制了肠道摄取转运蛋白而产生阴性效应^[6]。本研究基于 PBPK 模型预测瑞舒伐他汀餐后状态下的吸收情况,探究食物引起瑞舒伐他汀吸收减少的可能机制,并为高脂血症患者服用 BCS III 类他汀类药物提出合理的饮食建议。

1 仪器与试剂

GastroPlusTM 软件 (Version 9.8.2, 美国 Simulation Plus 公司)。瑞舒伐他汀建模所需的理化参数、生物药剂学参数、药动学参数均来自发表的文献和已有研究。

2 方法

2.1 PBPK 模型建立中所需的参数

PBPK 模型建立中所用的药物的理化性质参数、生物药剂学参数及药动学参数见表 1。瑞舒伐他汀相对分子质量、酸度系数 (pKa)、油水分配系

数、血液/血浆浓度比、血浆游离药物分数均来自文献^[7];溶解度来自文献^[8];表观渗透系数来自文献^[9]。

表 1 瑞舒伐他汀理化参数

Tab. 1 Physicochemical parameters of rosuvastatin

参数名称	数值	参考文献
相对分子质量/g·mol ⁻¹	481.54	[7]
油水分配系数(LogP)	2.4	[7]
血液/血浆浓度比(R _{BP})	0.625	[7]
血浆游离药物分数(fup)	0.107	[7]
pKa(酸)	4.27	[7]
溶解度/g·L ⁻¹	7.8	[8]
渗透性(P _{app} -Caco-2)	0.4×10 ⁻⁶	[9]

2.2 瑞舒伐他汀空腹及餐后 PBPK 模型的建立

输入建模所需的理化参数,采用默认的 Opt-logD SA/V v6.1 人体空腹胃肠道模型,其他参数为软件默认参数,建立空腹 PBPK 模型。餐后 PBPK 模型采用默认的 Opt-logD SA/V v6.1 人体餐后胃肠道模型,选取高脂高热量餐,其他参数不变,进行模拟。

2.3 模型的验证

在已建立好的 PBPK 模型的基础上,用实测的健康人空腹和餐后单次口服给药的血药浓度数据对模型进行拟合验证。本研究采用 40 例中国男性健康志愿者空腹及餐后单次口服瑞舒伐他汀的平均血药浓度数据进行验证^[10]。受试者于服药前和服药后不同时间点由肘静脉取血 4 mL,血样置肝素化离心试管中,混匀,离心 (4 ℃, 1 342×g, 10 min),分离后的血浆于≤ -20 ℃ 冷冻保存。采用 LC-MS/MS 测定志愿者血浆中瑞舒伐他汀的浓度。根据模型的拟合相关系数,以及预测值与实测值的平均折叠误差 (average folding error, AFE) 和绝对平均折叠误差 (absolute average folding error, AAFE) 判断拟合效果,如果 AFE 和 AAFE 均<2^[11],则拟合较好。AFE 和 AAFE 的计算公式如下所示:

$$AFE = 10^{\frac{1}{n} \times \sum \lg \left(\frac{\text{predicted}_i}{\text{observed}_i} \right)}$$

$$AAFE = 10^{\frac{1}{n} \times \sum \lg \left(\frac{\text{predicted}_i}{\text{observed}_i} \right) |}$$

2.4 参数敏感性分析

采用参数敏感性分析,考察食物脂肪含量和热量、小肠液体积分数、结肠 pH、药物的油水分配系数 (LogD) 以及渗透系数等因素对瑞舒伐他汀餐后吸收的影响。

3 结果

3.1 瑞舒伐他汀餐后状态的预测

在已建立好的空腹模型的基础上，进行瑞舒伐他汀的餐后状态下的药动学预测，发现瑞舒伐他汀峰浓度 ($C_{\max}$) 显著降低，曲线下面积 (AUC) 也相应降低，而达峰时间 ($T_{\max}$) 无显著变化，结果见图 1。

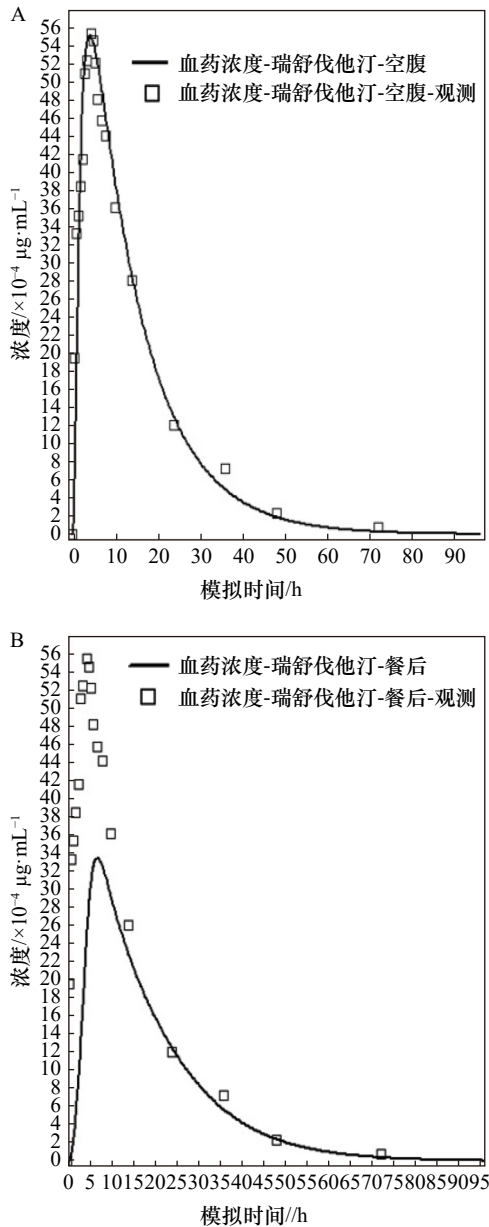


图 1 瑞舒伐他汀餐后状态的吸收预测结果
A-空腹模型；B-餐后预测。

Fig. 1 Absorption prediction results of rosuvastatin postprandial state
A-fasting model; B-postprandial prediction.

3.2 模型的验证

健康受试者口服给药后实际观测的血药浓度

数据同 PBPK 模型预测结果进行拟合验证结果见图 2。空腹模型中 (图 2A)，拟合后相关系数 $R^2=0.948$ ，误差平方和 (SSE) 为 2.991，均方根误差 (RMSE) 为 4.195×10^{-1} ，平均绝对误差 (MAE) 为 3.374×10^{-1} ， $AFE=0.84$ ， $AAFE=1.20$ ；餐后模型见图 2B，拟合相关系数 $R^2=0.781$ ， $SSE=1.635 \times 10^{-5}$ ， $RMSE=8.825 \times 10^{-4}$ ， $MAE=6.916 \times 10^{-4}$ ， $AEF=0.73$ ， $AAFE=1.41$ 。结果表明模型拟合效果较好，提示通过 GastroPlus™ 软件所建立的 PBPK 模型能够较

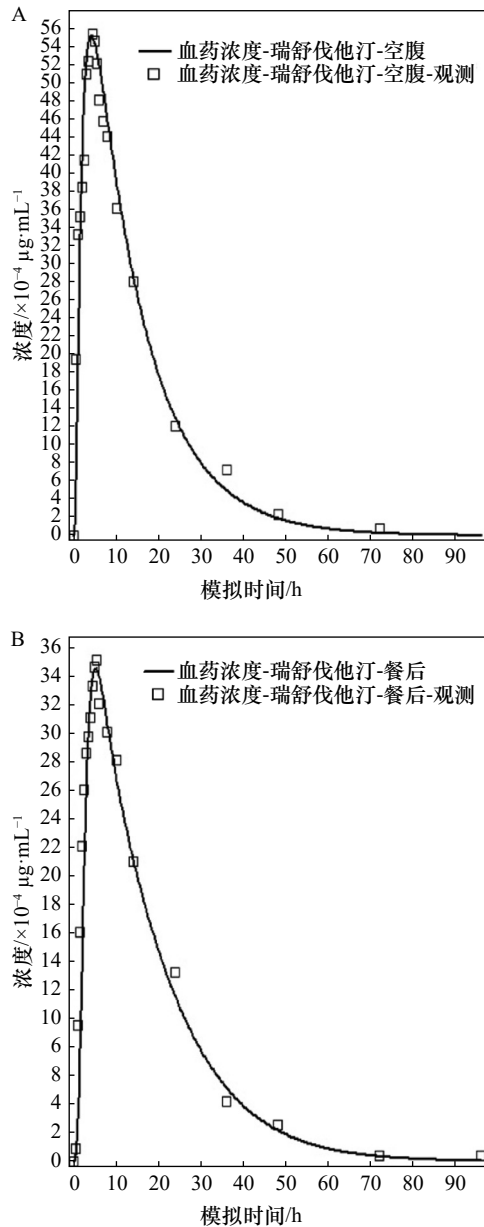


图 2 瑞舒伐他汀预测血药浓度曲线与实测值拟合效果图
A-空腹；B-餐后。

Fig. 2 Fitting results of rosuvastatin predicted plasma concentration curve and observed value
A-fasted; B-fed.

好地模拟餐后给予瑞舒伐他汀的体内药动学特征。

3.3 参数敏感性分析

笔者发现瑞舒伐他汀主要在小肠上部吸收, 结果见图3; 在食物脂肪含量和热量、小肠液体积分数、结肠 pH、药物的 LogD 以及渗透系数等因素中, 通过参数敏感性分析发现, 食物的热量、药物的 LogD、药物渗透性对瑞舒伐他汀的餐后吸收具有较显著的影响。随着摄入食物热量的增加, 瑞舒伐他汀的 $T_{\max}$ 延长, 提示吸收延迟, $C_{\max}$ 和 AUC 无显著变化; 药物的 LogD 值越大即解离程度越低, $C_{\max}$ 和 AUC 增加, 药物吸收增加, $T_{\max}$ 随着 LogD 的增加波动, 总体呈上升趋势; 药物的吸收随着渗透性的增加而增加, $T_{\max}$ 随着渗透性增加而减小, 结果见图4。

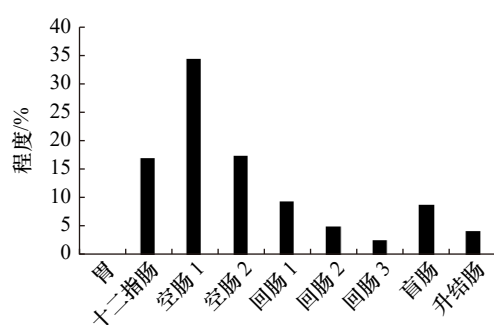


图3 瑞舒伐他汀胃肠道的吸收分布

Fig. 3 Distribution of gastrointestinal absorption of rosuvastatin

4 讨论

在这项研究中, 笔者应用 PBPK 模型预测瑞舒伐他汀餐后状态下的吸收, 结果表明, 与空腹给药相比, 高脂高热量餐后给药时, 瑞舒伐他汀 $C_{\max}$ 显著降低, AUC 也相应降低, 随后, 用临床实测的血药浓度数据同模型验证结果进行拟合, 二者拟合较好。同时, 结合参数敏感性分析探究食物使瑞舒伐他汀吸收减少的可能机制。

食物通过多种机制影响药物的吸收, 通过物理化学机制, 如改变药物的溶解度、降解和扩散相关的理化参数等增加或减少药物吸收; 也可以通过生理学机制, 主要是延迟胃排空、刺激胆汁分泌、改变胃肠道 pH 值、增加内脏血流量^[12]等, 从而影响药物在体内的吸收^[13]。目前, 人们提出了不同的机制来解释食物对 BCS I-IV 类药物口服吸收的影响^[13-14]。对于高溶解度、高渗透性的 BCS I 类药物, 高脂饮食不会影响药物的 AUC, 但会因为胃排空的延迟而增加 $T_{\max}$; 对于

BCS II 类, 常表现为积极的食物效应, 虽然这类药物溶解度较低, 但食物或胆汁酸增加了药物在肠腔中的溶解度, 从而增加的药物吸收; 而对于 BCS III 类, 通常表现为药物吸收减少, 这可能是由于食物对肠道摄取转运蛋白的抑制作用, 以及餐后黏度的增加可以作为药物从固体剂型释放的物理屏障, 并阻碍溶解的药物扩散到黏膜表面; 对于 BCS IV 类, 由于其低溶解度、低渗透性, 食物效应机制较为复杂, 可能受到药物增溶、转运蛋白等因素的多重影响^[13-14]。瑞舒伐他汀属于 BCS III 类, 表现为高溶解度, 低渗透性, 同时具有亲水性, 饮食使胆汁酸分泌增加, 亲水性药物分子与胆汁酸胶束之间的紧密结合也可能导致其吸收减少。

结合本研究的参数敏感性分析结果, 笔者具体探讨瑞舒伐他汀的食物效应机制。首先, 碳水化合物、蛋白质、脂肪的热量不同, 食物热量的增加导致胃 pH 值变异性增加以及胃 pH 值缓冲的程度和持续时间增加, 但对肠道和结肠 pH 值没有显著影响^[15]。空腹状态下胃 pH 值为 1.7~3.3, 十二指肠的 pH 值范围为 5.6~7, 回肠的 pH 值范围为 6.5~8, 而空肠的 pH 值范围为 6.5~7.8, 进食状态下的胃 pH 值范围为 2.7~6.4, 十二指肠 pH 5.4~6, 空肠液的 pH 值为 6.1^[16]。当 $\text{pH} > \text{pKa}$ 时, 瑞舒伐他汀这一弱酸性药物的离子化形式占优势, 同时高热量饮食使胃排空速率减慢, 药物在胃内的滞留时间变长^[17], 药物解离增多, 药物离子形式分数的增加将有可能降低药物的亲脂性^[3], 导致肠膜渗透性降低; 其次, 食物作用下胆汁酸分泌的增加, 使得亲水性药物分子与胆汁酸胶束紧密结合, 药物吸收减少^[18]; 同时, 对于瑞舒伐他汀这一 BCS III 类药物, 黏度对药物释放的影响尤其重要, 各种文献研究表明^[19-20], 摄入食物后胃肠黏度增加与药物吸收呈反比, 餐后黏度增加可作为药物从固体剂型中释放的物理屏障, 并可阻碍溶解的药物扩散至黏膜表面^[21-22], 降低药物的渗透性, 从而降低药物吸收程度。

目前, 对于高脂血症患者服用瑞舒伐他汀的饮食建议仅停留在清淡、低脂、减少胆固醇摄入, 有关精细调整其饮食结构的建议尚未提出。同时, 瑞舒伐他汀的药品说明书中未明确说明药物是否应与食物同服。本研究结果为服用 BCS III 类他汀类药物的高脂血症患者提出饮食建议, 提高该类药物的疗效。笔者在本研究中通过参数

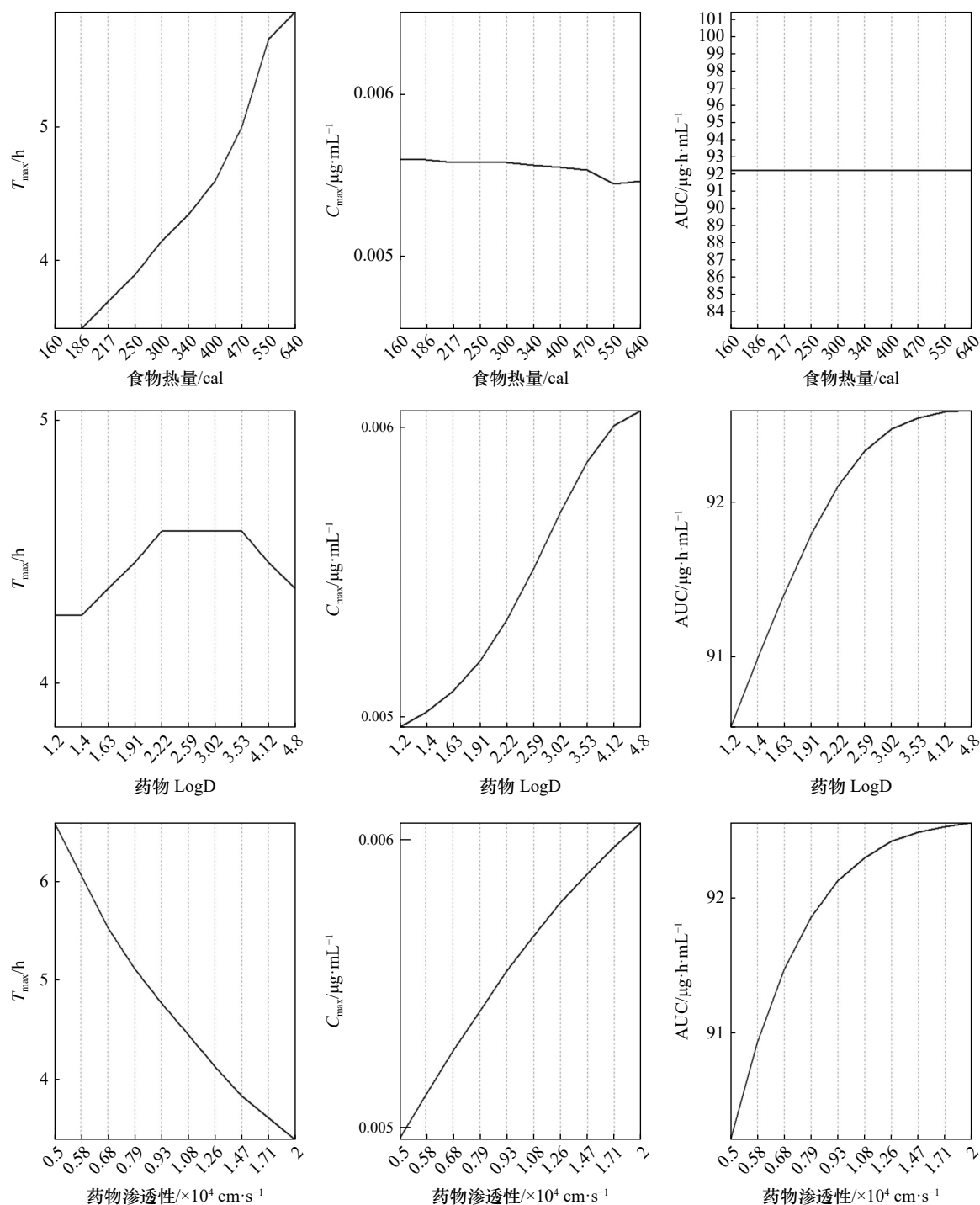


图4 食物热量、药物 LogD、药物渗透性对药动学参数 ($T_{\max}$ 、 $C_{\max}$ 、AUC) 的影响

Fig. 4 Effects of food calories, drug LogD, drug permeability on pharmacokinetic parameters ($T_{\max}$ 、 $C_{\max}$ 、AUC)

敏感性分析发现, 食物的热量、药物的 LogD、药物渗透性对瑞舒伐他汀的餐后吸收具有较显著的影响。食物中的碳水化合物、蛋白质、脂肪产生的热量不同, 脂肪最高, 碳水化合物和蛋白质相当, 考虑到高热量饮食对胃肠道生理的影响, 在服用瑞舒伐他汀等 BCS III 类他汀类药物之前, 应尽可能减少食物热量的摄入; 同时, 3 种营养素对

胃肠道生理也有较大影响, 富含碳水化合物的食物比富含蛋白质的食物离开胃的速度快, 含脂质的食物餐后排空速度最慢^[23], 因此, 降低饮食中脂肪的比重是有必要的; 此外, 研究表明, 所有的食物都能通过胃的扩张刺激胃酸分泌, 但蛋白质是主要的刺激物, 牛奶是最强的促进胃酸分泌的刺激物之一^[24], 因此, 适当增加饮食中蛋白质

的比重,刺激胃酸分泌,在一定程度上降低胃pH,减少瑞舒伐他汀的解离;最后,食物黏度是影响口服药物吸收的生理参数之一,高黏度膳食的摄入增加了胃肠道的表观黏度,尤其是摄入含有水溶性纤维的食物可使胃肠管腔黏度升高几个数量级^[25],从而降低肠道渗透性,药物吸收减少,因此,在服用瑞舒伐他汀之前,应尽可能减少黏性食物的摄取,降低饮食中水溶性纤维类碳水化合物化合物的比重。

综上,笔者基于降低食物热量、减少药物解离、提高药物渗透性等提出合理的饮食建议,包括适当增加饮食中蛋白质的比重、减少脂肪和水溶性纤维的摄入等,通过精细地调整高脂血症患者的饮食结构,为提高BCSⅢ类他汀类药物的肠道吸收提供理论依据。

REFERENCES

- [1] FDA. Guidance for Industry: Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies[EB/OL]. (2002-12) [2023-03-01]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/food-effect-bioavailability-and-fed-bioequivalence-studies>.
- [2] HUANG D, GAN J M, CHEN D H, et al. Evaluation for bioequivalence of repaglinide tablets by physiologically based pharmacokinetics model combined with *in vitro* dissolution test[J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2022, 39(1): 72-77.
- [3] WAGNER C, JANTRATID E, KESISOGLOU F, et al. Predicting the oral absorption of a poorly soluble, poorly permeable weak base using biorelevant dissolution and transfer model tests coupled with a physiologically based pharmacokinetic model[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2012, 82(1): 127-138.
- [4] CHEN J L, LOU H G, JIANG B, et al. Effects of food and gender on pharmacokinetics of rosuvastatin in a Chinese population based on 4 bioequivalence studies[J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2020, 9(2): 235-245.
- [5] AMIDON G L, LENNERNÄS H, SHAH V P, et al. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: The correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability[J]. *Pharm Res*, 1995, 12(3): 413-420.
- [6] ABUHELWA A Y, WILLIAMS D B, UPTON R N, et al. Food, gastrointestinal pH, and models of oral drug absorption[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2017(112): 234-248.
- [7] WANG Q, ZHENG M, LEIL T. Investigating transporter-mediated drug-drug interactions using a physiologically based pharmacokinetic model of rosuvastatin[J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2017, 6(4): 228-238.
- [8] HANKE, GÓMEZ-MANTILLA J D, ISHIGURO N, et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling of rosuvastatin to predict transporter-mediated drug-drug interactions[J]. *Pharm Res*, 2021, 38(10): 1645-1661.
- [9] CHAN J C Y, TAN S P F, UPTON Z, et al. Bottom-up physiologically-based biokinetic modelling as an alternative to animal testing[J]. *ALTEX*, 2019, 36(4): 597-612.
- [10] ZONG S L, ZHOU W J, ZHANG Q Y, et al. Food effects on the pharmacokinetics of rosuvastatin calcium tablet after administration of a single oral dose in healthy Chinese subjects[J]. *Lat Am J Pharm*, 2017, 36(3): 462-466.
- [11] SUN L, WANG C, ZHANG Y X. A physiologically based pharmacokinetic model for valacyclovir established based on absolute expression quantity of hPEPT1 and its application[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2018(123): 560-568.
- [12] FLEISHER D, LI C, ZHOU Y, et al. Drug, meal and formulation interactions influencing drug absorption after oral administration. Clinical implications[J]. *Clin Pharmacokinet*, 1999, 36(3): 233-254.
- [13] ZANG H M, CHENG K S. Progress in prediction of postprandial bioavailability of solid oral preparations by dissolution test[J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2017, 34(12): 1768-1773.
- [14] WU C Y, BENET L Z. Predicting drug disposition via application of BCS: Transport/absorption/elimination interplay and development of a biopharmaceutics drug disposition classification system[J]. *Pharm Res*, 2005, 22(1): 11-23.
- [15] ABUHELWA A Y, FOSTER D J R, UPTON R N. A quantitative review and meta-models of the variability and factors affecting oral drug absorption-part I: Gastrointestinal pH[J]. *AAPS J*, 2016, 18(5): 1309-1321.
- [16] NOKHODCHI A, ASARE-ADDU K. Drug release from matrix tablets: Physiological parameters and the effect of food[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2014, 11(9): 1401-1418.
- [17] KWIAŁTEK M A, MENNE D, STEINGOETTER A, et al. Effect of meal volume and calorie load on postprandial gastric function and emptying: Studies under physiological conditions by combined fiber-optic pressure measurement and MRI[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2009, 297(5): G894-G901.
- [18] BARNWELL S G, LAUDANSKI T, DWYER M, et al. Reduced bioavailability of atenolol in man: The role of bile acids[J]. *Int J Pharm*, 1993, 89(3): 245-250.
- [19] SOCI M M, PARROTT E L. Influence of viscosity on absorption from nitrofurantoin suspensions[J]. *J Pharm Sci*, 1980, 69(4): 403-406.
- [20] PAROJCIC J, VASILJEVIĆ D, IBRIĆ S, et al. Tablet disintegration and drug dissolution in viscous media: Paracetamol IR tablets[J]. *Int J Pharm*, 2008, 355(1/2): 93-99.
- [21] REPPAS C, ELEFThERIOU G, MACHERAS P, et al. Effect of elevated viscosity in the upper gastrointestinal tract on drug absorption in dogs[J]. *Eur J Pharm Sci*, 1998, 6(2): 131-139.
- [22] RADWAN A, AMIDON G L, LANGGUTH P. Mechanistic investigation of food effect on disintegration and dissolution of BCS class III compound solid formulations: The importance of viscosity[J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2012, 33(7): 403-416.
- [23] MOUKARZEL A A, SABRI M T. Gastric physiology and function: Effects of fruit juices[J]. *J Am Coll Nutr*, 1996, 15(5 Suppl): 18S-25S.
- [24] PETERSON W L. The influence of food, beverages and NSAIDs on gastric acid secretion and mucosal integrity[J]. *Yale J Biol Med*, 1996, 69(1): 81-84.
- [25] DIKEMAN C L, MURPHY M R, FAHEY G C Jr. Dietary fibers affect viscosity of solutions and simulated human gastric and small intestinal digesta[J]. *J Nutr*, 2006, 136(4): 913-919.

收稿日期: 2023-03-07

(本文责编: 陈怡心)