有序介孔有机硅负载非诺贝特递药系统的构建及其体内外评价

吕江维[1]，张伊佳[1]，梁喜龙[2]，张文君[1*]，曲有鹏[3]
（1. 哈尔滨商业大学药学院，黑龙江哈尔滨 150076；2. 北京海诺康医药经营有限公司，北京 102200；3. 哈尔滨工业大学生命科学与技术学院，黑龙江哈尔滨 150080）

摘要：为了提高难溶性药物的溶出及生物利用度，采用有序介孔有机硅（PMOs）构建新型药物递送系统。研究以 1,2- 二（三乙氧基硅基）乙烷（BTEE）为桥联有机硅源，采用水热合成法制备 PMOs 载体，并负载难溶性药物非诺贝特（**1**）制得 **1**/PMOs。随后考察了载体结构、药物的体外溶出和体内生物利用度等。结果显示，PMOs 为孔径均一的介孔材料（孔径为 3.65 nm），孔壁为含有乙烷基的有机 - 无机杂化的无定型结构。与 **1** 原料药相比，**1**/PMOs 能显著提高药物的体外溶出速率，5 min 溶出率能达到 90%以上。大鼠体内药动学显示，**1**/PMOs 的相对生物利用度是 **1** 混悬液的 8 倍。这是因为载体的比表面积大，药物高度分散并物理吸附于有序介孔孔道中，并因孔道的限制而呈水溶性的无定型状态，从而加快了在胃肠道中的溶出速率，提高了体内吸收，有效解决 **1** 口服生物利用度低的问题。

关键词：有序介孔有机硅；非诺贝特；降血脂药；溶出度；生物利用度；药物递送系统；药代动力学
中图分类号：O613.72；R944.9　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2025)12-1545-08
引用：吕江维，张伊佳，梁喜龙，等．有序介孔有机硅负载非诺贝特递药系统的构建及其体内外评价［J］．中国医药工业杂志，2025, **56**(12)：1545-1552．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.12.007

Construction and *in vitro* and *in vivo* Evaluation of Fenofibrate-loaded Periodic Mesoporous Organosilica Drug Delivery System

LYU Jiangwei[1], ZHANG Yijia[1], LIANG Xilong[2], ZHANG Wenjun[1*], QU Youpeng[3]
(*1. School of Pharmacy, Harbin University of Commerce, Harbin 150076; 2. Beijing Hainuokang Pharmaceutical Trading Co., Ltd., Beijing 102200; 3. School of Life Science and Technology, Harbin Institute of Technology, Harbin 150080*)

ABSTRACT: To improve the dissolution and bioavailability of poorly soluble drugs, a novel drug delivery system based on periodic mesoporous organosilicas (PMOs) was proposed. The PMOs carriers were synthesized via a hydrothermal method using 1,2-*bis*(triethoxysilyl)ethane (BTEE) as the bridged organosilica precursor. The poorly soluble drug fenofibrate (**1**) was loaded onto the carriers to obtain the drug delivery system, **1**/PMOs. The the carrier structure, *in vitro* dissolution and *in vivo* bioavailability of the drug were investigated. The results showed that the PMOs exhibited a uniform mesoporous structure with a pore size of 3.65 nm, and the pore walls were composed of an organic-inorganic hybrid amorphous framework containing ethane groups. Compared with the bulk drug **1**, **1**/PMOs significantly increased the *in vitro* dissolution rate of drug, achieving over 90% dissolution within 5 min. *In vivo* pharmacokinetic studies in rats demonstrated that the relative bioavailability of **1**/PMOs was increased to 800% of that of the **1** suspension. This enhancement could be attributed to the high specific surface area of the carrier, which allowed the drug to be highly dispersed and physically adsorbed within the ordered mesopores. Due to the limitations of the pore channels, the drug remained in a water-soluble amorphous state, thereby accelerating its dissolution in the gastrointestinal tract and improving its *in vivo* absorption. This strategy effectively solves the low oral bioavailability of **1**.

Key Words: periodic mesoporous organosilica; fenofibrate; lipid-lowering drug; dissolution; bioavailability; drug delivery system; pharmacokinetics

有序介孔有机硅（periodic mesoporous organosilicas，PMOs）是由桥联倍半硅氧烷［$(R_0O)_3Si—R—Si(OR_0)_3$，其中：R_0 为—CH_3 或—C_2H_5，R 为有机桥联基团］作为硅源前驱体，以表面活性剂为结构导向剂，利用溶胶 - 凝胶法通过分子间非共价键作用自组装形成的有机 - 无机杂化的新型多孔介孔材料[1—2]。与早期采用嫁接法（2 步法）或共缩合法（一锅法）合成的有机 - 无机杂化介孔材料相比，PMOs 的优势在于有机 - 无机组分能均匀分布于介孔材料的孔壁骨架内部，不占用孔道空间；而且，$(R_0O)_3Si—R—Si(OR_0)_3$ 的 2 个烷氧基硅基都可以进行水解和交联，有机组分在孔壁骨架中的含量高且孔道有序性良好[3]。在生物医药领域中，PMOs 表现出比传统介孔氧化硅更优的生物相容性和稳定性，细胞毒性也相对较低。在 PMOs 的骨架结构中引入不同的功能基团后，材料表面的亲水 / 疏水性、酸碱性及空间效应等属性都会发生相应变化，可用于负载亲水或疏水性药物，并控制药物的溶出速率，是一种理想的药物载体材料，在新型药物递送系统中有广泛的应用前景[4]。

非诺贝特（fenofibrate，**1**）是降低甘油三酯的临床一线药物之一。与同类降血脂药相比，**1** 具有安全性和有效性高、反复用药无蓄积的优点，临床使用率高[5]。但 **1** 属于 BCS Ⅱ类药物[6]，在水中的溶解度低，溶出速率慢，体内吸收受限，导致口服生物利用度差（仅为 20%～25%）[7]。因此，提高此类药物生物利用度的关键是提高溶出速率。

为提高 **1** 的溶出速率，本研究以 1,2- 二（三乙氧基硅基）乙烷［1,2-*bis*(triethoxysilyl)ethane，BTEE］作为桥联硅源，采用水热合成法制备 PMOs，并用于负载 **1**。该载药系统（**1**/PMOs）利用 PMOs 介孔孔道均匀、比表面积大、易吸附疏水性化合物的特点，提高了 **1** 的溶出速率，从而改善 **1** 的体内生物利用度。本研究期望通过探讨 PMOs 材料结构与载药、释药性能之间的关系，阐释其提高药物体内生物利用度的机制，为基于 PMOs 的载药系统开发提供参考。

收稿日期：2025-05-25

基金项目：黑龙江省中医药管理局中医药科研课题项目（ZHY2025-073）、国家重点研发计划子课题项目（2022YFD1600502-23）、2023 年度新一轮黑龙江省“双一流”学科协同创新成果项目（LJGXCG2023-101）

作者简介：吕江维，博士，副教授，从事新型药物传递系统的研究。

通信作者：张文君，教授，硕士生导师，从事新型药物传递系统的研究。

1　仪器与试药

UV-500 型紫外 - 可见分光光度计（天津奥特赛恩斯仪器有限公司）；DGX-8053B 型恒温鼓风干燥箱（上海福玛实验设备有限公司）；QUANTA FEG 450 型扫描电镜、Tecnai-G20 型透射电镜均购自美国 FEI 公司；FTIR-650 型傅里叶变换红外光谱仪（天津港东科技发展股份有限公司）；Sorvall ST 8R 型高速冷冻离心机、K-Alpha 型 X 射线光电子能谱（X-ray photoelectron spectroscopy，XPS）仪均购自美国 Thermo Fisher 公司；ASAP 2460 2.01 型物理吸附分析仪（美国 Micromeritics 公司）；Bruker D8 型 X 射线衍射仪（德国 Bruker 公司）；DTG-60 型热重分析仪（日本 Shimadzu 公司）；Rcz-6B3 型药物溶出仪（上海黄海药检仪器有限公司）；Waters e2695 型高效液相色谱仪、Waters 2998 型光电二极管阵列检测器均购自美国 Waters 有限公司。

1 原料药（含量 99%，批号 S17137）、非诺贝特酸（fenofibric acid，**2**）对照品（含量≥ 99 %，批号 H11A10285326）购于上海源叶生物科技有限公司；吲哚美辛（**3**）对照品（内标，中国食品药品检定研究院，批号 100258-202105）；BTEE（$C_{14}H_{34}O_6Si_2$，上海阿拉丁生化科技股份有限公司，纯度 96%，批号 H2222175）；十六烷基三甲基溴化铵［cetyl trimethyl ammonium bromide，CTAB，生工生物工程（上海）股份有限公司，分析纯，批号 1303BA0010］；0.45 和 0.22 μm 微孔滤膜均购自天津盛华为科技有限公司；甲醇为色谱级，其他试剂均为分析纯。

健康 SD 雄性大鼠 10 只，体质量 180 ～ 220 g，6 周龄，购于长春市亿斯实验动物技术有限公司。本研究涉及的动物实验已通过哈尔滨商业大学实验动物伦理委员会审批，伦理许可编号为 HSDYXY-2022018，实验动物使用许可证编号为 SYXK（黑）2024-012。

2　方法与结果

2.1　PMOs 及 **1**/PMOs 的制备

以 BTEE 为桥联硅源，CTAB 为模板剂制备 PMOs。精密称取氢氧化钠（0.41 g）溶解于去离子水中，加入 CTAB（4.23 g），于 37 ℃搅拌（1 200 r/min）

至 CTAB 完全溶解，再缓慢滴加 BTEE(11.75 mL)，搅拌 24 h，得白色溶胶，转移至有聚四氟乙烯内衬的水热反应釜中，在 100 ℃烘箱中水热合成 24 h；冷却后抽滤，得白色沉淀，用去离子水洗涤 3 次，然后于 60 ℃烘干 6 h，得未去除模板剂的 PMOs 固体粉末。

模板剂去除：取无水乙醇（210 mL）和浓盐酸（37%，10 mL），超声混匀后加入上述未去除模板剂的 PMOs 固体粉末 1 g，使用索氏回流装置，在 60 ℃水浴中搅拌 6 h，萃取 CTAB；然后离心（2 523×*g*）10 min，得固体产物（1 g），用超纯水彻底洗涤 3 次后，于 60 ℃烘干 6 h，即得 PMOs。

PMOs 制备工艺流程如图 1 所示。

称取 PMOs 200 mg，加至含有 **1** 质量浓度为 100 mg/mL 的乙酸乙酯溶液中，37 ℃搅拌（200 r/min）24 h，至载体吸附平衡，离心（2 523×*g*）10 min，取下层固体于 60 ℃干燥 6 h，即得 **1**/PMOs。

2.2 **1** 的载药量测定

精密称取 **1** 原料药适量，用乙酸乙酯溶解并制成 100 μg/mL 的贮备液。精密量取上述贮备液适量，用乙酸乙酯稀释成 **1** 质量浓度 2 ～ 20 μg/mL 的系列线性试验溶液，采用紫外 - 可见分光光度法在 **1** 的最大吸收波长 286 nm 处测定吸光度（*D*），以 *D* 值为纵坐标、质量浓度（*c*）为横坐标，绘制标准曲线。结果显示，**1** 质量浓度在 2 ～ 20 μg/mL 与吸光度呈良好的线性关系，标准曲线方程为 *D*=0.057 86*c* － 0.009 06，*R*=0.999 8。本法日内和日间 RSD 均小于 2%；**1** 在乙酸乙酯溶液中 24 h 内的稳定性良好，RSD 为 0.92%；重复性试验和回收率试验均符合定量分析的要求。

1/PMOs 的载药量测定：精密称量 **1**/PMOs 10 mg，共 3 份，分别置 10 mL 量瓶中，用乙酸乙酯定容，室温超声（480 W）30 min 后静置 15 min，待固体物沉淀后取上层溶液，用 0.22 μm 滤膜过滤并稀释相应的倍数，测定吸光度，计算载药量。结果显示，**1**/PMOs 的载药量为（20.34±0.30）%（*n*=3）。

2.3 PMOs 及 **1**/PMOs 的结构表征

采用 SEM 和 TEM 表征载体材料的表面形貌及介孔结构。将样品分散于无水乙醇中，室温超声（功率 500 W）5 min；抽真空、镀金，使其导电后进行 SEM 观察，或滴于孔径为 50 μm 的铜网上，自然风干 24 h 后进行 TEM 观察。结果（图 2）显示，PMOs 主要为粒径约 1 μm 的球形颗粒，具有有序的介孔结构，孔道长、直，且孔径分布均匀。

采用 FT-IR 法分析载药前后 PMOs 骨架结构及表面官能团的变化情况。用溴化钾压片法制备测试样品，设置波长扫描范围为 400 ～ 4 000 cm^{-1}，分辨率为 4 cm^{-1}，结果如图 3 所示。在 **1** 原料药的红外光谱中，1 182 cm^{-1} 处的吸收峰对应 C—O—C 的对称伸缩振动吸收峰（$\nu_s^{C\text{-}O\text{-}C}$），1 014 cm^{-1} 处的吸收峰对应 C—O—C 的不对称伸缩振动吸收峰（$\nu_{as}^{C\text{-}O\text{-}C}$）；1 730 和 1 651 cm^{-1} 处有 2 个 C=O 基团

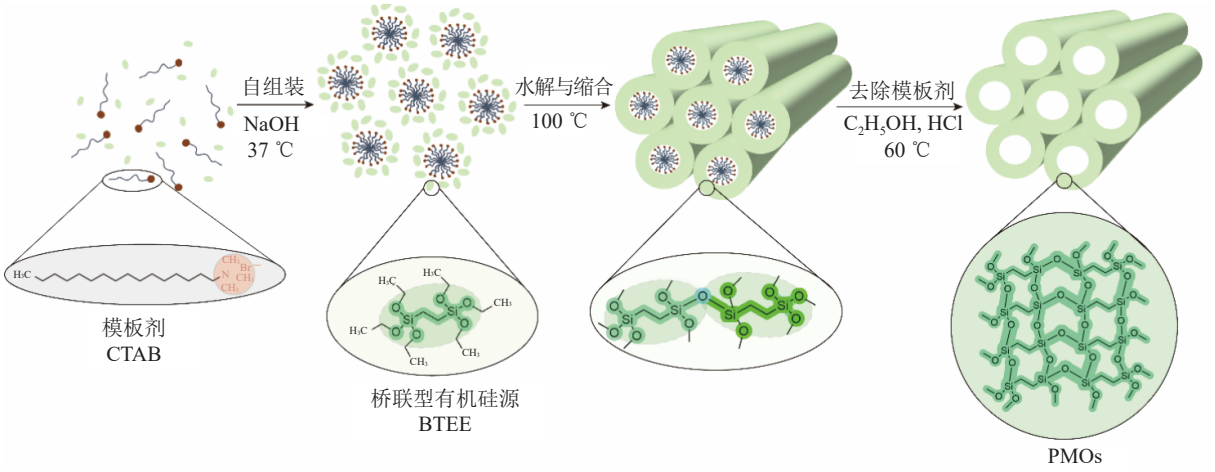
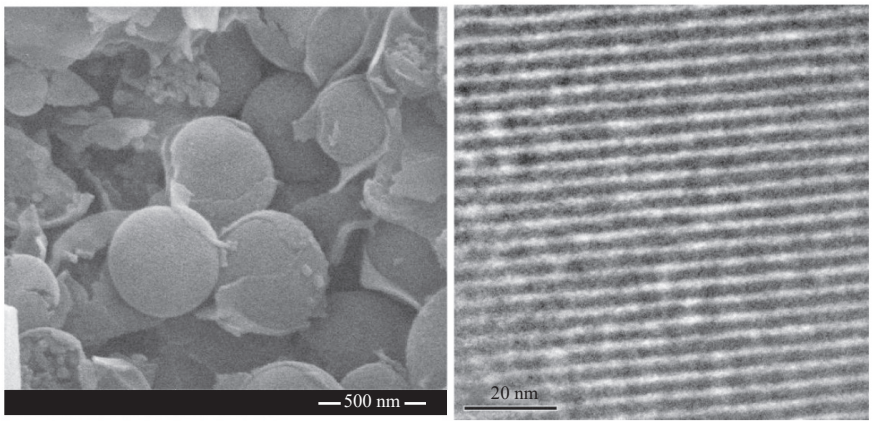


图 1 PMOs 的制备工艺示意图

Fig.1 Schematic Diagram of Preparation Process of PMOs



A　　B

图 2　PMOs 的 SEM 照片（A，×50 000）和 TEM 照片（B，×750 000）

Fig.2　SEM Image (A, ×50 000) and TEM Image (B, ×750 000) of PMOs

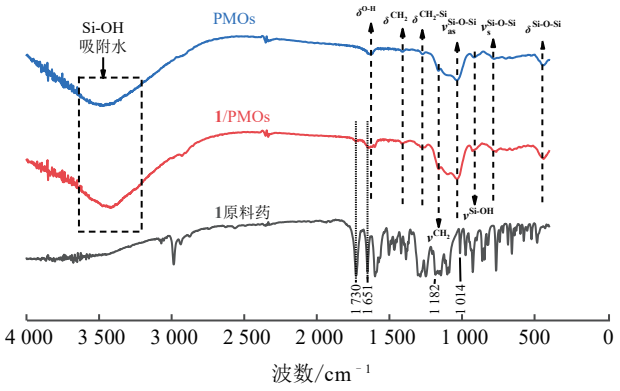


图 3　1 原料药、PMOs 和 1/PMOs 的 FT-IR 光谱

Fig.3　FT-IR Spectra of Bulk Drug **1**, PMOs and **1**/PMOs

体的骨架结构没有发生变化，药物与载体之间没有形成新的化学键，载体对 **1** 的作用属于物理吸附。

采用 XPS 法分析载体材料的表面元素组成及原子占比、化学态等情况。设置 X 射线源为单色化 Al K_α（1 486.6 eV），步长为 1.0 eV。结果如图 4 所示。图谱中包含对应 Si 2p、Si 2s、C 1s、O 1s 的特征峰，说明 PMOs 骨架含有 Si、C、O 成分，且 O、C、Si 原子占比分别为 26.9%、56.7%、16.4%，说明硅源 BTEE 被成功水解、缩聚成介孔硅的孔壁。由于 PMOs 合成时使用有机硅源 BTEE，缩合后孔壁有—(Si—CH_2—CH_2—Si—O)$_n$—的网状结构，孔壁中的振动吸收峰，分别对应甲基羰基振动吸收峰和甲基酯羰基振动吸收峰[8]。在 PMOs 红外光谱中出现了介孔氧化硅骨架的特征吸收峰，Si—O—Si 的弯曲振动峰（$\delta^{Si\text{-}O\text{-}Si}$）、对称伸缩振动峰（$\nu_s^{Si\text{-}O\text{-}Si}$）和不对称伸缩振动峰（$\nu_{as}^{Si\text{-}O\text{-}Si}$）[9]。此外，图谱中还出现了—$CH_2$ 的弯曲振动峰（δ^{CH_2}）、CH_2-Si 的弯曲振动峰（$\delta^{CH_2\text{-}Si}$）和—CH_2 的伸缩振动峰[10]，表明有机硅源中的乙烷基—CH_2—CH_2—已经成功桥联到骨架中。在 3 200 ～ 3 700 cm^{-1} 的宽峰对应 Si—OH 和吸附水的特征峰[11]；1 635 ～ 1 641 cm^{-1} 附近的吸收峰对应水 O—H 的弯曲振动（$\delta^{O\text{-}H}$）[12]。载药后的 **1**/PMOs 曲线中也观察到了与空白载体相同的特征峰，以及较微弱的 **1** 原料药特征峰，说明载药后载

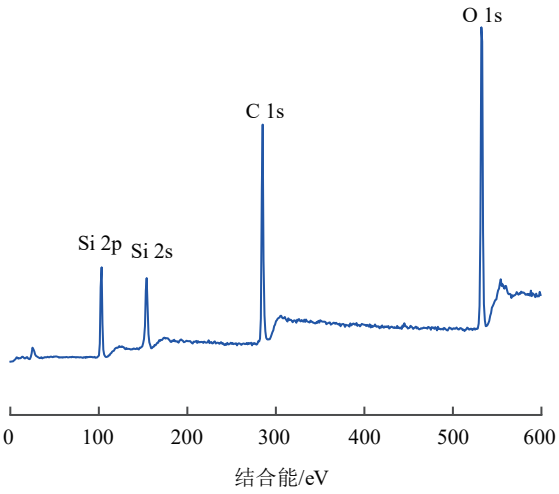


图 4　PMOs 的 XPS 图谱

Fig.4　XPS Spectrum of PMOs

乙烷基碳含量较大，疏水性较好。

采用 TGA 和 DSC 法考察 **1** 原料药及其被 PMOs 负载后的热稳定性及晶态变化情况。设置仪器的升温速率为 10 ℃ /min，N_2 流量为 30 mL/min，并采用 **1** 原料药与 PMOs 的物理混合物（记作 mix_{1+PMOs}，**1** 与 PMOs 质量比为 20.34 ∶ 79.66）作对照，结果如图 5 所示。由热重曲线可知，**1** 原料药升温至 300 ℃左右已全部分解；而 PMOs 的质量在 50 ～ 350 ℃缓慢下降，可能是载体吸附的少量水分蒸发，随后在 350 ～ 600 ℃质量下降速率加快，可能是桥联在材料中的有机基团（—CH_2—CH_2—）发生热分解。因此，含有机基团的 PMOs 材料去除模板剂应采用萃取方式而不能运用高温煅烧方法，以防止含乙烷基的骨架分解。与 **1**/PMOs 相比，mix_{1+PMOs} 的质量下降速度较快，但与 **1** 原料药相比则慢得多，说明 PMOs 载体孔道中吸附的 **1** 分解较慢，PMOs 对 **1** 起到保护作用。由 DSC 曲线可知，**1** 原料药和 mix_{1+PMOs} 在 83 ℃处存在 **1** 晶体的熔点峰，说明 **1** 原料药以结晶态存在；而 **1**/PMOs 中没有出现 **1** 晶体的熔点峰，表明 PMOs 载体吸附的 **1** 由结晶态转变成了无定型态。

利用小角 XRD 和广角 XRD 法对载药前后 PMOs 载体的孔道有序性及孔壁的结构进行分析。小角 XRD 分析设置扫描范围为 0.5° ～ 5°，扫描速度为 0.25 (°)/min；广角 XRD 分析设置扫描范围为 5° ～ 90°，扫描速度为 10 (°)/min，结果如图 6 所示。由小角 XRD 谱图可见，PMOs 在 1.98° 处出现特定

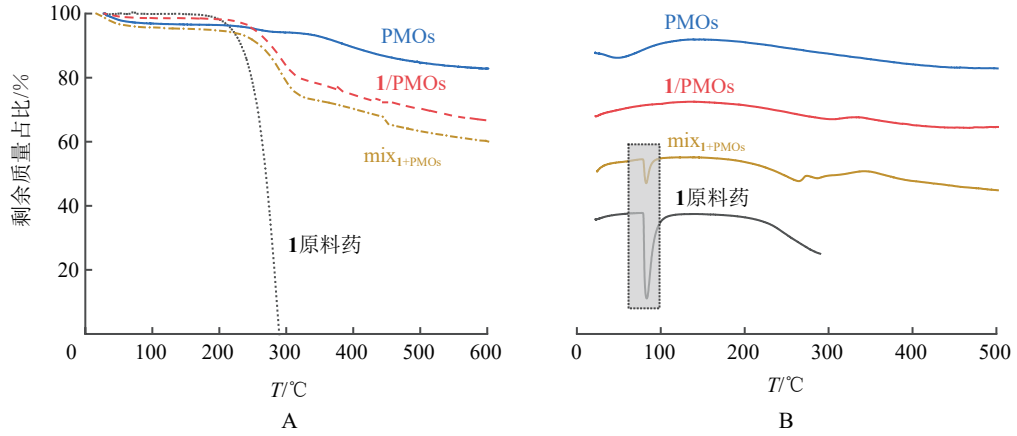


图 5　1 原料药、PMOs、1/PMOs 及 mix_{1+PMOs} 的热重曲线（A）和 DSC 曲线（B）

Fig.5　Thermogravimetric Curves (A) and DSC Curves (B) of Bulk Drug **1**, PMOs, **1**/PMOs and mix_{1+PMOs}

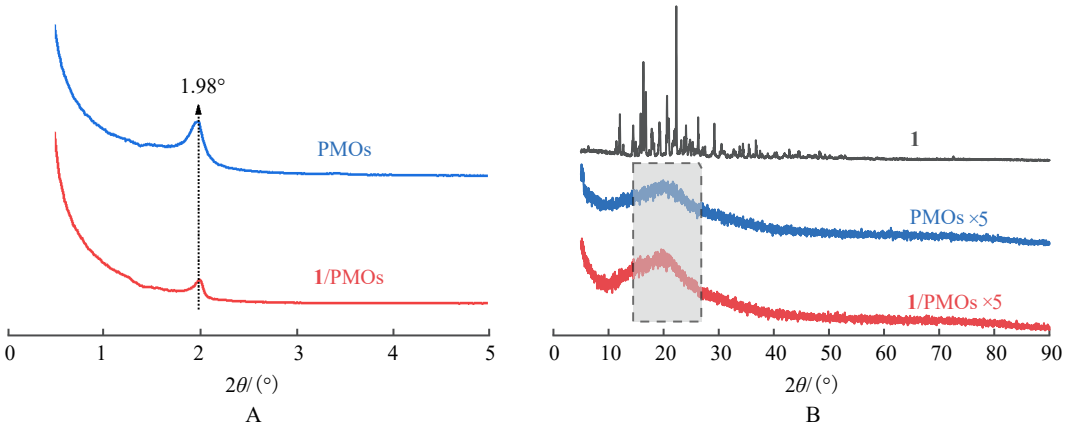


图 6　小角 XRD 图谱（A）及广角 XRD 图谱（B）

Fig.6　Small Angle XRD Patterns (A) and Wide Angle XRD Patterns (B)

衍射峰，说明材料介孔结构有序性良好；**1**/PMOs 也出现了同样的衍射峰，表明 **1** 负载于 PMOs 中时没有影响孔道结构的有序性。**1** 原料药的广角 XRD 图谱中可见峰形尖锐的晶体衍射峰，表明 **1** 原料药以结晶态形式存在，与 TGA 结果相符。PMOs 和 **1**/PMOs 的 XRD 图谱放大 5 倍后在 15° ～ 25° 出现了比较平缓的无定型 SiO_2 特征衍射峰[13]，说明骨架中部分 Si—O—Si 处于无定型状态。**1**/PMOs 的 XRD 图谱中没有观察到 **1** 的晶体衍射峰，也表明 **1** 分散于载体孔道中时是以无定型状态存在的，与 DSC 结果一致。

采用物理吸附仪测定材料的孔容、孔径、比表面积等。样品在 60 ℃真空预处理 8 h，然后降至室温，装载到仪器中，进行氮气吸附测试，吸附温度为 - 196 ℃。根据 N_2 吸附 - 脱附等温线图（图 7A），利用 Barrett-Joyner-Halenda（BJH）法计算介孔材料的孔径和孔容，Brunauer-Emmett-Teller（BET）模型计算介孔材料的比表面积（图 7B）。载药前后载体的吸附等温线均符合典型的Ⅳ型吸附曲线，且能观察到明显的滞后环，是典型的介孔材料吸附曲线。载药后，**1**/PMOs 的 N_2 吸附量显著小于未载药载体，说明药物分散于孔道内部，减小了介孔的孔容。从孔径分布结果可见，载药前后载体的孔径分布集中、均一，有序性良好，但载药后的峰值略有降低。PMOs 的孔径为 3.65 nm，孔容为 1.04 cm^3/g，比表面积为 878.96 cm^2/g，载药后的孔径、孔容及比表面积均有不同程度的减小，分别为 3.16 nm、0.65 cm^3/g 和 787.61 cm^2/g，证明药物分散装载进入了介孔孔道内部，但没有完全堵塞孔道。

2.4　**1**/PMOs 体外溶出研究

1 原料药属于难溶性药物，为满足药物释放的漏槽条件，在溶出介质中添加表面活性剂 SDS。以含有 3 mg/mL SDS 的盐酸（pH 1.2）和 PBS（pH 6.8）为溶出介质，按 ChP 2020 年版四部通则 0931 第二法（桨法）测定溶出度。精密称取 **1** 原料药 10 mg、**1**/PMOs 适量（相当于含有 **1** 10 mg），分别加至溶出介质 900 mL 中，设置转速为 100 r/min，温度为 (37±0.5) ℃，进行试验。分别于 5、10、15、20、25、30、45 和 60 min 时取样 5 mL（同时补充等温、等量的溶出介质），经 0.45 μm 微孔滤膜过滤，取续滤液，用溶出介质稀释适当倍数后，按“**2.2**”项下紫外 - 可见分光光度法测定含量，计算 **1** 的溶出率 Q_n。结果如图 8 所示。

结果显示，pH 值变化对 **1** 原料药和 **1**/PMOs 的溶出速率影响不大。这是因为 **1** 的分子结构不包含离子基团，溶出介质 pH 值的改变对其溶出速率的影

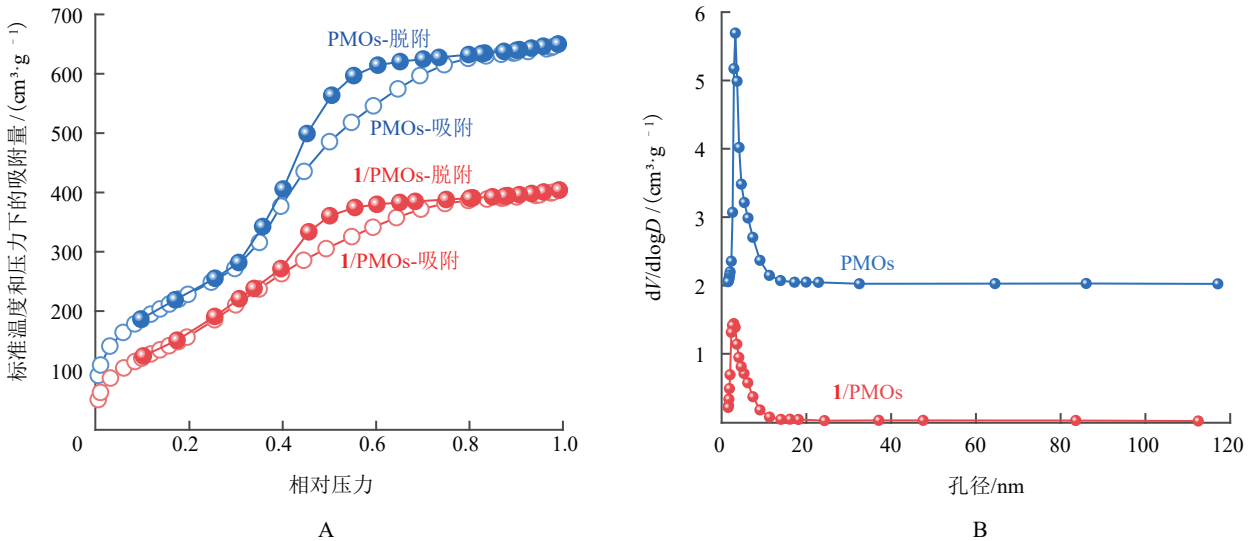
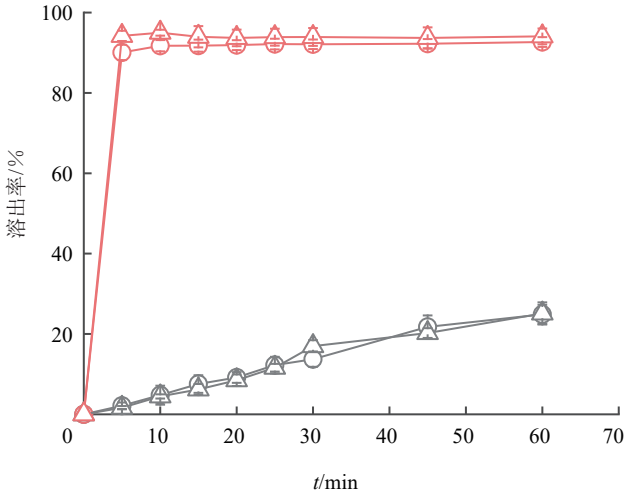


图 7　PMOs 和 1/PMOs 的 N_2 吸附 - 脱附等温线（A）和孔径分布图（B）

Fig.7　N_2 Adsorption-desorption Isotherms (A) and Pore Size Distributions (B) of PMOs and **1**/PMOs



△—**1** 原料药，pH 1.2 盐酸；○—**1** 原料药，pH 6.8 PBS；△—**1**/PMOs，pH 1.2 盐酸；○—**1**/PMOs，pH 6.8 PBS。

图 8 pH 1.2 和 pH 6.8 介质中 1 原料药和 1/PMOs 的溶出曲线（n=3）

Fig.8 Dissolution Curves of Bulk Drug **1** and **1**/PMOs in pH 1.2 and pH 6.8 Media (n=3)

响并不显著。**1** 原料药在上述 2 种介质中的溶出速率较慢，60 min 溶出率为 25%；而 **1**/PMOs 中，5 min 溶出率就能达到 90%以上，60 min 溶出率均在 92%以上。这说明 PMOs 载体可显著改善 **1** 的溶出行为。

2.5 1/PMOs 的体内药动学研究

2.5.1 色谱条件

色谱柱 Ultimate XB-C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 A 为甲醇，B 为 0.7%乙酸水溶液，梯度洗脱（0—10 min，A 75%；10—13 min，A 70%；13—15 min，A 75%）；流速 1.0 mL/min；柱温 30 ℃；检测波长 286 nm；进样量 20 μL。

2.5.2 溶液配制

2 对照品溶液：精密称取减压干燥至恒重的 **2** 对照品 10 mg，置 10 mL 棕色量瓶中，加入适量甲醇，充分溶解后定容，配制成 1.0 mg/mL 的 **2** 对照品贮备液。

内标溶液：精密称取减压干燥至恒重的 **3** 对照品 10 mg，置 10 mL 棕色量瓶中，加入适量甲醇，充分溶解后定容，配制成 1.0 mg/mL 的内标贮备液。

1 混悬液：将 **1** 原料药用 0.5%的羧甲纤维素钠溶液分散并稀释为含主药 20 mg/mL 的混悬液。

1/PMOs 溶液：用 0.9%生理盐水稀释 **1**/PMOs，按载药量（20.34±0.30）%计算，配制成含 **1** 为 20 mg/mL 的溶液。

2.5.3 给药方案及血样预处理

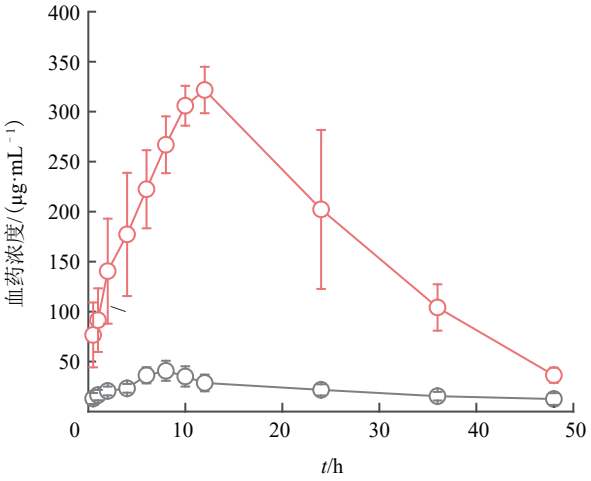
取健康雄性 SD 大鼠 10 只，随机分为 **1** 混悬液组、**1**/PMOs 组，每组 5 只。给药前 1 天禁食 12 h，自由饮水，次日清晨空腹按体质量分别灌胃给予 **1** 混悬液和 **1**/PMOs，给药剂量为 50 mg/kg，**1** 混悬液和 **1**/PMOs 溶液中 **1** 的质量浓度均为 20 mg/mL，灌胃体积为 2.5 mL/kg。分别于灌胃后 0.5、1、2、4、6、8、10、12、24、36、48 和 72 h 时眼眶取血 1.0 mL，置肝素管中，离心（2 523×g）5 min，吸取上清液（血浆）。取待测血浆 400 μL 置 10 mL 离心管中，先加入 100 μg/mL 内标溶液（用甲醇稀释）300 μL，涡混 10 min，然后加入 3 mol/L 盐酸 400 μL，涡旋混合 3 min，静置 5 min 后，加入乙醚 6 mL 分 2 次萃取，每次涡旋 5 min 后离心（4 486×g）5 min，有机层合并后于 40 ℃水浴中氮气吹干，于 －80 ℃冷冻保存。测定时使用色谱级甲醇 1 mL 复溶，按“**2.5.1**”项下方法进行 HPLC 分析。

2.5.4 药动学试验结果

照“**2.5.1**”项下色谱条件进样检测，结果显示 **2** 质量浓度（c）为 5～200 μg/mL 时与 **2** 峰面积 A_s 对内标峰面积 A_i 的比值（A_s/A_i）线性关系良好，标准曲线方程为 A_s/A_i=0.073 73c － 0.005 86，r=0.999 9。本法可有效分离 **2**、**3** 及血浆中的内源性物质，低、中、高浓度样品的日内和日间 RSD、回收率、稳定性等考察结果均符合定量分析要求。

以血样采集时间为横坐标，血浆中的 **2** 浓度为纵坐标，绘制药-时曲线（图 9）。血药浓度数据采用药动学软件 WinNonlin 8.1 以非隔室模型进行处理，所得药代动力学参数如表 1 所示。

口服给药后 **1**/PMOs 治疗组对应的血药浓度显著高于 **1** 混悬液治疗组。这与体外溶出曲线（图 8）的结果一致。**1**/PMOs 治疗组大鼠的 $AUC_{0\to t}$ 和 c_{max} 均高于 **1** 混悬液组，均约是混悬液的 8 倍。相比 **1** 混悬液，**1**/PMOs 的相对生物利用度 F_r 为 8.08，说



○—**1** 混悬液；○—**1**/PMOs。

图 9　大鼠灌胃给予 1/PMOs 和 1 混悬液后的血浆药 - 时曲线（*n*=5）

Fig.9　Plasma Concentration-time Curves of Rats after Gavage Administration of **1**/PMOs and **1** Suspension (*n*=5)

表 1　基于非隔室模型得到的药动学参数（$\bar{x}\pm s$，*n*=5）

Tab.1　Pharmacokinetic Parameters Calculated by Non-compartment Model ($\bar{x}\pm s$, *n*=5)

药动学参数	**1** 混悬液	**1**/PMOs
c_{max}/(μg·mL^{-1})	40.80±10.00	321.68±23.19
t_{max}/h	8	12
$AUC_{0\to t}$/(μg·h·mL^{-1})	1 041.55±209.08	8 408.79±1 782.32
$AUMC_{0\to t}$[1)]/（μg·h^2·mL^{-1}）	20 966.31±4 949.52	155 701.35±38 104.09
MRT/h	20.17±2.52	18.42±0.72
$t_{1/2}$/h	37.54±22.40	10.15±1.68

注：[1)]AUMC 为一阶矩曲线下面积（area under the first moment curve）。

明将 **1** 负载于 PMOs 上显著增加了 **1** 在体内的生物利用度（是 **1** 混悬液的 8 倍）。

3　总结与讨论

生物利用度低是难溶性药物口服吸收的主要瓶颈，约 40%的候选新药因水溶性差而难以达到有效血药浓度，且低溶解度药物易受肝脏首过效应影响，疗效通常不理想。研究者常采用环糊精包合的方法来改善药物的溶解度和溶出度。但环糊精的空腔直径有限（如 *β*- 环糊精空腔的直径约 0.78 nm），能包合的药物相对分子质量较小，只有那些尺寸、几何形状以及固有溶解度都合适的分子才能有效地镶嵌于环糊精空腔中，限制了药物 - 环糊精包合物的种类[14]。与环糊精相比，介孔硅材料为刚性固体，性质稳定，其纳米级的孔道结构不易变形。药物在装载过程中进入孔道结构，受到纳米孔道的约束，不能按晶型结构有序排列，因而多呈无定型态分布，有利于提高药物的溶出度。因此，利用介孔硅为基底材料设计新型药物递送系统是解决难溶性药物口服生物利用度低的有效途径。

1 原料药是结晶性粉末，溶出时需要克服较大的晶格能，往往会导致溶出速率缓慢。本研究制备的 PMOs 孔壁为具有桥联型—(Si—CH_2—CH_2—Si—O)$_n$—的有机 - 无机杂化的网状结构，用于桥联的乙烷基中有机碳的成分使材料的疏水性较传统的、完全是 Si—O—Si 的介孔氧化硅好，更有利于吸附疏水性药物。而且 PMOs 稳定性高、介孔孔道有序，介孔孔径（3.65 nm）小且均一，孔容为 1.04 cm^3/g，比表面积为 878.96 cm^2/g；当 **1** 原料药被装载于介孔孔道中，除了增加了药物的分散度，还由于孔道直径的限制，显著降低了药物粒子的粒径。此外，药物是以结合力较弱的物理吸附形式附着在 PMOs 孔道内，因此在溶出介质中时能从载体上快速溶出，且无定型态的药物不需要克服晶格能，扩散溶出到介质中的速率很快。因此，**1**/PMOs 显著提高了 **1** 的体外溶出速率。

1 为前体药物，结构中的酯键会被存在于人体组织和血浆中的酯酶水解转化成 **2**。**1** 经体内代谢后主要形成 **2** 及葡糖醛酸，因此 **1** 药动力学研究中通过检测血浆中的活性代谢物质 **2** 的水平来反映 **1** 的吸收速度和程度。结果显示，大鼠灌胃给予 **1**/PMOs 后的血药浓度显著高于 **1** 混悬液（生物利用度提高至 8 倍）。这与 **1** 高度分散后与胃肠液的接触面积变大，无定型 **1** 能够快速溶出，有效增加了药物的体内吸收有直接关系。

本研究为解决此类水难溶性药物溶出慢、口服吸收差的难题提供了一个新的思路。

参考文献：

[1]　TAO J, SU X D, LI J, *et al*. Intricately structured mesoporous organosilica nanoparticles: synthesis strategies and biomedical

（下转第 1575 页）

降菌动态监测中，TSA 培养基暴露 4 h，培养基适用性仍符合 ChP 2020 四部通则 1105 要求。该结果可为洁净环境沉降菌动态监测中培养基平板更换频率的确定提供一定的数据支持。

参考文献：

[1] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局, 中国国家标准化管理委员会. 医药工业洁净室（区）沉降菌的测试方法: GB/T 16294—2010 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2010.

[2] 中华人民共和国住房和城乡建设部, 中华人民共和国国家质量监督检查检疫总局中华人民共和国住房和城乡建设部, 中华人民共和国国家质量监督检查检疫总局. 洁净室施工及验收规范: GB 50591—2010 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2010.

[3] 晏 明, 韩丽萍, 张 强, 等. 制剂室 A 级洁净区沉降菌动态监测 [J]. 解放军医学学报, 2012, **28**(1): 89-90.

[4] 李天蓁, 齐 岩. 沉降菌测试暴露时间与培养基失水率和微生物回收率的考察与研究 [J]. 生物技术世界, 2016, (4): 243-244.

[5] 颜 宾, 赵方方. 沉降菌测试沉降碟暴露时间的考察与研究 [J]. 生物技术世界, 2013, **10**(4): 60.

（上接第 1552 页）

applications [J]. *Biomater Sci*, 2021, **9**(5): 1609-1626.

[2] KARIMI B, GANJI N, POURSHIANI O, *et al*. Periodic mesoporous organosilicas (PMOs): from synthesis strategies to applications [J]. *Prog Mater Sci*, 2022, **125**: 100896.

[3] LV J, YANG S, ZHANG W, *et al*. Preparation of hollow mesoporous silica-based carriers for loading and release of fenofibrate [J]. *Russ J Gen Chem*, 2024, **94**(1): 193-203.

[4] ZHANG W J, ZHAO X Y, LU J W, *et al*. Progresses on hollow periodic mesoporous organosilicas: preparation and application in tumor therapy [J]. *J Inorg Mater*, 2022, **37**(11): 1192-1202.

[5] 冯巧巧, 张天佑, 刘 荣, 等. 非诺贝特制剂的研究进展 [J]. 药学研究, 2023, **42**(3): 199-203.

[6] 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.

[7] 溥 榕, 樊丽娟, 肖 峰, 等. 贝特类药物制剂研究进展 [J]. 云南化工, 2023, **50**(11): 11-15.

[8] 魏亚青. 中空型介孔二氧化硅载体的制备及释药机制研究 [D]. 哈尔滨: 哈尔滨商业大学硕士学位论文, 2020.

[9] WANG H S, GAO X H, WANG Y N, *et al*. Effect of amine functionalization of SBA-15 on controlled baicalin drug release [J]. *Ceram Int*, 2012, **38**(8): 6931-6935.

[10] 朱桂茹, 杨启华, 李 灿. 乙烷桥键介孔材料的制备及其在反相液相色谱中的应用 [J]. 色谱, 2007, **25**(4): 505-508.

[11] JADHAV N V, VAVIA P R. Dodecylamine template-based hexagonal mesoporous silica (HMS) as a carrier for improved oral delivery of fenofibrate [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2017, **18**(7): 2764-2773.

[12] 肖 伟. 双功能介孔硅材料负载手性铱、钌和铑催化剂的制备、表征及催化研究 [D]. 上海: 上海师范大学硕士学位论文, 2015.

[13] 宋佳欣, 崔 静, 范晓强, 等. 介孔二氧化硅负载高分散钒催化剂的制备及乙烷选择氧化性能 [J]. 高等学校化学学报, 2023, **44**(2): 87-94.

[14] 严家瑞, 严 真, 尹莉芳. 注射用环糊精包合物研究进展 [J]. 药学研究, 2023, **42**(5): 289-297.