

与渗透泵技术联合应用,在改善难溶性药物水溶性的同时,能够控制药物以近零级的速率释放,既克服了药物释放的突释问题,又获得了控释的效果,提高了药物的口服吸收,增加了疗效。

REFERENCES

- [1] QUAN P, SHI K, PIAO H, et al. A novel surface modified nitrendipine nanocrystals with enhancement of bioavailability and stability [J]. *Int J Pharm*, 2012, 430(1/2): 366-371.
- [2] ZHANG Y Z, WANG H, GAO C Q, 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.
- [3] RABTI H, MOHAMMED SALMANI J M, ELAMIN E S, et al. Carbamazepine solubility enhancement in tandem with swellable polymer osmotic pump tablet: A promising approach for extended delivery of poorly water-soluble drugs [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2014, 9(3): 146-154.
- [4] HU Y, ZHI Z, WANG T, et al. Incorporation of indomethacin nanoparticles into 3-D ordered macroporous silica for enhanced dissolution and reduced gastric irritancy [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2011, 79(3): 544-551.
- [5] HILL A, GEISLER S, MEYRING M, et al. *In vitro-in vivo* evaluation of nanosuspension release from subcutaneously implantable osmotic pumps [J]. *Int J Pharm*, 2013, 451(1/2): 57-66.
- [6] LI H, WANG X, 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.
- [7] LI J M, YU H, LI X D, et al. Study on controlled slow release action of nitrendipine/MCM-41 drug loading system [J]. *Asian J Chem*, 2012, 24(2): 777-783.
- [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]. *Microporous Mesoporous Mater*, 2015, 202(15): 219-225.
- [9] HILL A, GEIBLER 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] LIU D, YU S, ZHU Z, et al. Controlled delivery of carvedilol nanosuspension from osmotic pump capsule: *in vitro* and *in vivo* evaluation [J]. *Int J Pharm*, 2014, 475(1/2): 496-503.
- [11] MALATERRE V, OGORKA J, LOGGIA N, et al. Approach to design push-pull osmotic pumps [J]. *Int J Pharm*, 2009, 376(1/2): 56-62.
- [12] PATEL V, CHUDASAMA A, NIVSARKAR M, et al. Push-pull osmotic pump for zero order delivery of lithium carbonate: development and *in vitro* characterization [J]. *Pharm Dev Technol*, 2012, 17(3): 375-382.
- [13] MANJUNATH K, VENKATESWARLU V, AND HUSSAIN A. Preparation and characterization of nitrendipine solid lipid nanoparticles [J]. *Pharmazie*, 2011, 66(3): 178-186.
- [14] GANNU R, RAO Y M. Formulation optimization and evaluation of microemulsion based transdermal therapeutic system for nitrendipine [J]. *J Dispersion Sci Technol*, 2012, 33(2): 223-233.
- [15] ZHAO Y, WU C, ZHAO Z, et al. Preparation of starch macrocellular foam for increasing the dissolution rate of poorly water-soluble drugs [J]. *Pharm Dev Technol*, 2015, 21(6): 749-754.

收稿日期: 2015-12-15

琥珀酸去甲文拉法辛缓释片的制备及体外释药特性研究

王静, 王雄飞, 王洁敏, 方瑜, 杜青* (河北医科大学药学院药剂教研室, 石家庄 050017)

摘要: 目的 制备琥珀酸去甲文拉法辛(desvenlafaxine succinate, DVS)缓释片, 确定最佳处方及制备工艺, 并进行体外释药特性研究。方法 建立紫外分光光度法测定 DVS 缓释片的体外释放度, 以体外释放度为评价指标, 通过单因素考察, 确定 DVS 缓释片的最佳处方及制备工艺。结果 最佳处方及工艺: 以 HPMC K15M 为骨架材料, 用量 50%; MCC 为填充剂; 硬脂酸镁为润滑剂, 用量 8%; 湿法制粒后, 以 70 kN 的压力压片。制备的 DVS 缓释片体外释放行为良好, 可持续释药 24 h, 符合试验要求。结论 DVS 缓释片的制备工艺稳定可靠, 体外释放度测定方法简便易行。

关键词: 琥珀酸去甲文拉法辛; 羟丙基甲基纤维素; 释放度; 骨架材料; 缓释片

中图分类号: R944.1

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2016)07-0912-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.07.019

Preparation of Desvenlafaxine Succinate Sustained-release Tablets and Study of Release Behavior *in Vitro*

WANG Jing, WANG Xiongfei, WANG Jiemin, FANG Yu, DU Qing* (Department of Pharmaceutics, College of

作者简介: 王静, 女, 硕士
E-mail: qingdu2002@sina.com

Tel: 15512468176

E-mail: 1294495773@qq.com

*通信作者: 杜青, 女, 博士, 教授

Tel: (0311)86265591

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare desvenlafaxine succinate sustained-release tablets, determine the best prescription and preparation method, and study its *in vitro* release property. **METHODS** Establishing UV spectrophotometry method determine the *in vitro* release degree of desvenlafaxine succinate sustained-release tablets. With *in vitro* release as index, we determine the best prescription and preparation process through single factor investigation. **RESULTS** The best prescription and preparation process were as follows: HPMC K15M was matrix materials, amount of 50%; MCC was filler; magnesium stearate was a lubricant, amount of 8%; preparing wet granules; compressing tablets with pressure of 70 kN. The desvenlafaxine succinate sustained-release tablets had good release property *in vitro*, and could release drug for 24 h, which met the testing requirements. **CONCLUSION** The preparation progress of desvenlafaxine succinate sustained-release tablets is stable and reliable, and the *in vitro* release determination method is simple.

KEY WORDS: desvenlafaxine succinate; hydroxypropyl methyl cellulose; release; skeleton material; sustained-release tablets

近年来, 抑郁症的发病率逐年增高, 抑郁症主要表现为情绪低落、悲观、思维迟缓、自罪自责、饮食睡眠差, 严重者会有自杀念头和行为。抑郁症严重困扰患者的学习、工作和生活, 给家庭和社会带来沉重负担。琥珀酸去甲文拉法辛(desvenlafaxine succinate, DVS)是由惠氏制药公司研发的抗抑郁药, 2008年2月29日经美国食品与药品监督管理局(FDA)批准上市。去甲文拉法辛是抗抑郁药文拉法辛的O-去甲基活性代谢产物, 通过选择性抑制突触前膜对5-羟色胺(5-HT)和去甲肾上腺素(NA)的再摄取作用, 能够有效增强中枢5-HT和NA神经递质的功能, 可作为重症抑郁障碍(major depressive disorder, MDD)患者的首选药^[1-2]。另有文献报道^[3-5], DVS可以减轻绝经期妇女的潮热症状, 但其安全性和有效性仍有待评价。

亲水凝胶骨架片是应用适宜的聚合物做为骨架材料制成的缓控释制剂, 口服后遇消化液发生水化作用形成凝胶, 药物通过扩散或骨架溶蚀的方式释药。羟丙基甲基纤维素(hydroxypropyl methyl cellulose, HPMC)以其良好的理化特性、优良的流动性和可压性以及多种不同类型药物的良好控释能力, 广泛地应用于缓释控释制剂的制备^[6-8]。

口服DVS缓释片后达峰时间约为7.5 h, 血浆消除半衰期约为10 h, 用于治疗抑郁症每天服药1次, 服药时间需每天一致^[9-10]。本研究选用HPMC作为基本骨架材料, 制备了DVS骨架缓释片, 并进行了体外释药行为考察。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

JA2003型电子天平、FA2014型电子天平(上海良平仪器仪表有限公司); DG-00型单冲压片机(北京国药龙立科技有限公司); C&C600型单冲压

片机(北京创博佳维科技有限公司); YD-I型片剂硬度测试仪(天津市鑫洲科技有限公司); DHG-9203A电热恒温鼓风干燥箱(上海一恒科技有限公司); ZRS-8L智能溶出试验仪(天津市天大天发科技有限公司); TU-1950双光束紫外分光光度计(北京普析通用仪器有限责任公司); T6新世纪紫外分光光度计(北京普析通用仪器有限责任公司); KH3200B型超声波清洗器(昆山禾创超声仪器有限公司)。

1.2 药品与试剂

DVS原料药(武汉楷伦化学新材料有限公司, 批号: 20150305); HPMC(K4M、K15M及K100M, 批号分别为AF425301, SH234187, PD423230, 上海卡乐康包衣技术有限公司); 微晶纤维素(KG802, 批号: K056, 北京凤礼精求商贸有限责任公司); 淀粉(武汉银河化工有限公司); 乳糖(德国美剂乐公司); 硬脂酸镁(天津市永昌生化有限公司)。

2 体外释放度分析方法的建立

2.1 紫外吸收波长的确定

取DVS原料药适量, 加0.9%NaCl溶液溶解, 稀释成一定浓度的DVS溶液, 用0.45 μm微孔滤膜过滤, 采用紫外分光光度法(中国药典2015年版四部), 取续滤液在200~400 nm内进行紫外扫描。称取MCC 44 mg, HPMC K15M 120 mg, 硬脂酸镁2 mg(相当于一片的辅料), 加入0.9% NaCl溶液适量, 超声溶解, 放冷后取续滤液在200~400 nm内进行紫外扫描。结果DVS在224和274 nm处吸光度较好, 选择274 nm作为DVS的检测波长, 辅料在274 nm处无吸收, 不干扰DVS的紫外测定。

2.2 线性范围

取DVS原料药16 mg, 精密称定, 置于100 mL量瓶中, 加0.9% NaCl溶液适量, 超声使溶解, 放

冷后加 0.9% NaCl 溶液定容, 备用。分别精密量取上述 DVS 溶液适量, 配制成浓度为 160, 120, 80, 40, 20, 10 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的系列标准溶液。取续滤液测定吸光度值, 以吸光度值(A)对浓度 $C(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$ 进行线性回归, 得回归方程为 $A=3\times 10^{-3}C-0.0371$, $R^2=0.9998$ 。故 DVS 的浓度在 20~120 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时, A 与 C 之间线性关系良好。

2.3 回收率试验

分别称取 DVS 原料药 9.6, 8, 6.4 mg, 置 100 mL 量瓶中, 按处方比例分别加入相应量的辅料, 0.9% NaCl 溶液定容, 摇匀得高、中、低 3 种浓度的供试品溶液, 每个浓度配制 3 个样品。取续滤液于 274 nm 处测定吸光度值。高、中、低 3 种浓度的供试品溶液方法回收率分别为 100.13%, 100.26%, 99.41%, RSD 值分别为 0.37%, 0.71%, 0.93%, 符合试验要求。

2.4 仪器精密性试验

取 DVS 原料药约 8 mg, 精密称定, 置 100 mL 量瓶中, 0.9% NaCl 溶液定容, 摇匀, 取续滤液于 274 nm 处测定吸光度值, 连续测定 6 次, 计算吸光度值。6 次吸光度值的 RSD 为 0.35%, 表明仪器精密性良好。

2.5 稳定性试验

取 DVS 原料药适量, 加 0.9% NaCl 溶液溶解, 稀释成浓度约为 80 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的 DVS 溶液。于室温条件下放置, 分别于 0, 2, 4, 8, 12, 24 h 取样, 样品过滤后取续滤液测定吸光度值, 每个时间点溶液分别平行测定 3 次。不同时间点吸光度值的 RSD 为 0.77%, 满足释放度测定的要求, 溶液稳定性良好。

2.6 体外释放度测定方法

取自制 DVS 缓释片 6 片, 按释放度测定方法(中国药典 2015 年版四部通则 0931 第一法), 以 900 mL 0.9% NaCl 溶液为释放介质, 温度 37 $^{\circ}\text{C}$, 转速 100 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 。分别于 2, 4, 8, 12, 24 h 取样 8 mL, 同时补充等温等体积的新鲜介质。样品经 0.45 μm 微孔滤膜过滤, 取续滤液在 274 nm 处测定吸光度值。另取 DVS 原料药适量, 配制浓度约为 80 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的对照品溶液, 同法测定。计算各时间点药物的累积释放度, 计算公式如下:

$$Q_t = \frac{A_t \times C_d \times V}{A_d \times B} \times 100\%$$

Q_t 为 t 时间点的累积释放度; A_t 为 t 时间样品的吸光度; C_d 为对照品溶液的浓度; A_d 为对照品溶液的吸光度; V 为释放介质的体积; B 为片剂的标示量。

3 单因素考察确定 DVS 缓释片的处方及制备工艺

3.1 骨架材料

骨架材料是调控药物释放的重要物质, 本实验选用 HPMC K4M、HPMC K15M、HPMC K100M、H-HPC 4 种骨架材料, 用量均为 50%, 固定处方中其他辅料的用量, 压片后测定体外释放度。由释放度考察结果可知, 选用 HPMC K15M 作为骨架材料可以使片剂呈现较好的缓释效果, 释放度曲线见图 1。

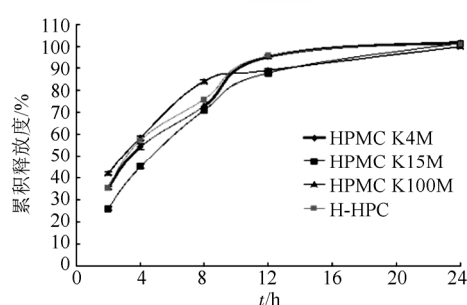


图 1 不同骨架材料对药物释放度的影响

Fig. 1 The influence of different skeleton materials on drug release degree

3.2 骨架材料用量

处方中 HPMC K15M 的用量是影响药物释放速率的主要因素。固定主药的含量, 设计不同的处方使 HPMC K15M 的用量分别为 40%, 50%, 60%, 加适量填充剂使片剂质量相同, 分别压片, 测定体外释放度。随着 HPMC K15M 用量的增加, 药物的释放速率减慢。用量为 50% 时, 各取样点均可满足释放度要求, 故确定 HPMC K15M 的用量为 50%, 释放度曲线见图 2。

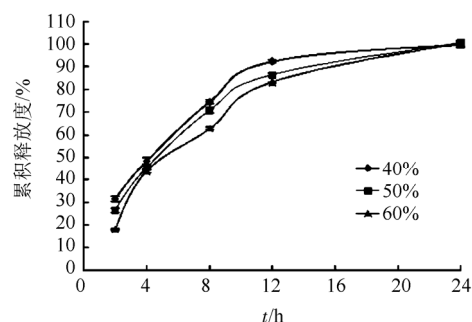


图 2 HPMC K15M 的用量对药物释放度的影响

Fig. 2 The influence of different dosages of HPMC K15M on drug release degree

3.3 填充剂种类

固定处方中主药、HPMC K15M 和其他辅料的含量,分别称取相同量淀粉、乳糖和微晶纤维素(MCC)作为填充剂与主药和辅料混合均匀,制备骨架片,测定释放度。DVS 是水溶性药物,从骨架片中的释放主要是扩散机制(释放后期也有骨架溶蚀机制)。填充剂在处方中所占的比重较小,对凝胶孔道的形成不起主要作用,对释放度没有显著影响。本实验中使用 MCC 作为填充剂时,药物释放略慢于其他 2 种填充剂,但差异不明显,释放曲线见图 3。

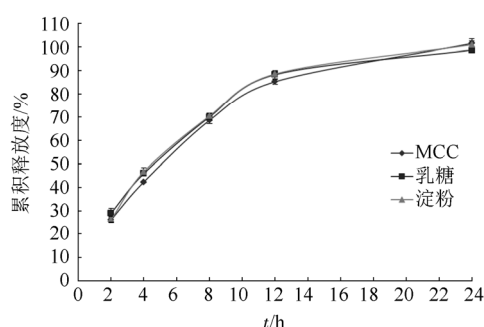


图 3 不同填充剂对药物释放度的影响

Fig. 3 The influence of different types of filler on drug release

3.4 润滑剂用量

为了改善制剂中间体颗粒的流动性和防止压片过程中黏冲,需加入适量硬脂酸镁作为润滑剂,用量一般为 0.1%~1%。固定主药和其他辅料用量不变,加入润滑剂的量分别为 0.4%, 0.6%, 0.8%,加入适量填充剂保证片重相同,测定释放度。本实验中硬脂酸镁用量为 0.8%时,颗粒已有较好的流动性。在考察范围内,硬脂酸镁对释放度没有显著影响,释放曲线见图 4。

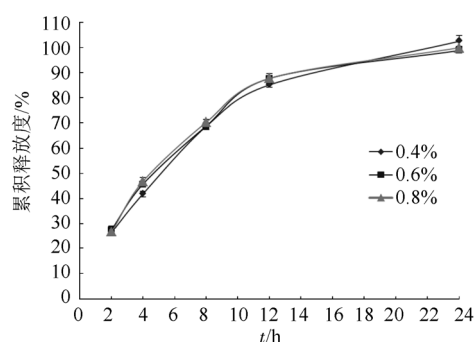


图 4 润滑剂用量对药物释放度的影响

Fig. 4 The influence of different dosages of lubricant on drug release de

3.5 压片压力

对同一处方分别选择 50, 60, 70 kN 的压片压力,制备 DVS 缓释片,测定体外释放度。随着压片压力增大,片的硬度提高,缓释效果更好,故选择 70 kN 的压力,释放度曲线见图 5。

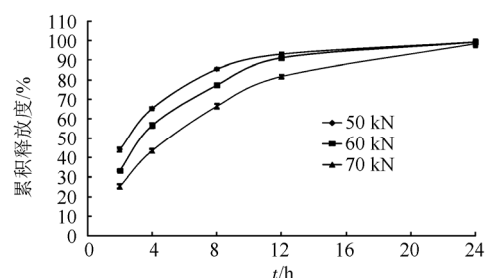


图 5 压力对药物释放度的影响

Fig. 5 The influence of differentg pressure on drug release degree

3.6 制备工艺

对同一处方,采用粉末直接压片法和湿法制粒后压片 2 种工艺制备 DVS 缓释片,使片重、片径及压片压力保持相同。2 种工艺制备的片剂,释放度没有差异,释放曲线见图 6,但湿法制粒压片比粉末压片片剂的硬度明显提高,脆碎度减小,故选择湿法制粒压片。

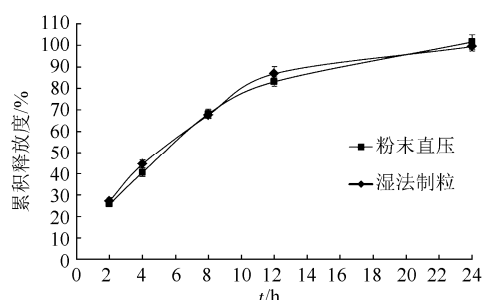


图 6 不同制备方法对药物释放度的影响

Fig. 6 The influence of differentg preparation methods on drug release degree

3.7 处方及工艺验证

经以上单因素考察确定处方如下: DVS 76 g, HPMC K15M 120 g, MCC 44 g, 硬脂酸镁 2 g。称取处方量的 DVS、HPMC K15M 和 MCC,混合均匀,加黏合剂制软材,经 40 目筛制粒,湿颗粒于 50 °C 干燥 6 h,干燥后用 32/40 目筛整粒,颗粒中加入处方量的润滑剂,混合均匀压片即得。

按照最优处方及制备工艺,制备 3 批 DVS 缓释片,体外释放度均符合要求,表明制备工艺稳定可靠。

4 释药模型拟合及释药机制研究

4.1 体外释药曲线的模型拟合^[11]

对制备的 DVS 缓释片按常用的 3 种模型拟合, 用相关系数判断拟合程度。零级释药模型: $Y=a_1+b_1t$; 一级释药模型: $\ln(100-Y)=a_2+b_2t$; Higuchi 方程: $Y=a_3+b_3t^{1/2}$, 其中 Y 为累积释药量, t 为取样时间点, a_1 、 a_2 、 a_3 为常数, b_1 、 b_2 、 b_3 分别为释药速率。由拟合结果可知, DVS 缓释片的释药行为最符合一级释放方程, 相关系数为 0.996 7, 结果见表 1。

表 1 模型拟合结果

Tab. 1 Results of model fitting analysis

拟合模型	方程	相关系数
零级方程	$Y=3.1515t+32.843$	0.893 6
一级方程	$\ln(100-Y)=-0.1648t+4.6596$	0.996 7
Higuchi 方程	$Y=21.685t^{1/2}-1.0122$	0.955 1

4.2 Peppas 方程拟合^[12]

为考察自制片的释药机制, 对其释药曲线进行 Peppas 方程拟合。Peppas 方程 $\log Y=n\log t+K$, 其中 n 是释放参数, 其值大小可表征药物的释放机制: $n<0.45$ 为 Fickian 扩散; $0.45<n<0.89$ 为扩散和骨架溶蚀协同作用; $n>0.89$ 为骨架溶蚀释药机制。缓释片的拟合结果为 $\log Y=0.5796\log t+1.2636$, $n=0.5796$, $0.45<n<0.89$, 故药物的释放是扩散和骨架溶蚀协同作用的结果。

5 讨论

本试验建立体外释放度测定方法时, 考察了 4 种释放介质(pH 1.0 HCl、pH 4.5 PBS、pH 6.8 PBS、0.9% NaCl), 3 种转速(50, 75, 100 r·min⁻¹)对释放度结果均无影响, 最终参考 USP 以 0.9% NaCl 做为释放介质, 转速 100 r·min⁻¹。

制备骨架型 DVS 缓释片, 选择合适的骨架材料十分重要。高黏度的 HPMC 作为骨架材料用于缓释制剂时, 药物的释放与药物的性质有关^[13-14]。对于水溶性药物而言, 骨架材料的黏度增大到一定程度时, 黏度对释药速率的影响就会很小; 对于难溶性药物而言, 黏度的影响较显著。DVS 为水溶性药物, 当选用 HPMC K15M 时已经可以较好地控制药物释放, 黏度增大(HPMC K100M), 释放速率没有改善。

另外, HPMC 的黏度对药物释放的影响也随释药机制不同而不同^[14]。对于扩散机制而言,

HPMC 的黏度对释药速率有两方面的影响: 一方面, 黏度较大的 HPMC 吸水速度较大而水化速度较小, 短时间内形成的凝胶层较薄, 而水渗透层较厚, 会加快药物溶解释放, 可能会导致药物突释; 另一方面, 黏度较大的 HPMC 所形成的凝胶层黏度较大, 药物在凝胶层中的扩散系数小, 会阻碍药物的释放。对于溶蚀机制而言, 药物释放主要受骨架溶蚀速度的影响。随着 HPMC 黏度增加, 骨架溶蚀速度减慢, 药物释放减慢。本试验中由 Peppas 拟合结果可知药物释放是扩散和骨架溶蚀 2 种机制, 分析其释放过程: 释放初期凝胶层尚未大量形成时, 主要以扩散机制释药, 释放后期为药物扩散和骨架溶蚀 2 种机制^[15]。这也可以解释为什么在 2, 4 h 时, HPMC K100M 制备的缓释片比 HPMC K15M 释放快。

在筛选处方时, 也曾尝试用卡波普作为骨架材料, 用量 40%即可获得良好的缓释效果, 且压得的片剂表面光滑、硬度符合要求。但后来发现其在 pH 1.0 HCl 和 pH 4.5 PBS 中释放过快。因卡波普分子中存在大量羧基, 在酸性介质中, 羧基不解离, 分子的水化溶胀程度小, 分子的黏度小, 不能有效阻止药物的扩散释放^[16]。而在生理范围内, HPMC 的物理性质不受 pH 的影响, 试验结果与文献报道一致。

因 MCC 可压性良好且不溶于水, 释药速度略慢于乳糖和淀粉, 本实验采用 MCC 作为填充剂。选择硬脂酸镁作为润滑剂, 因为其具有疏水性, 可以阻止水向片芯内部渗入, 阻碍 HPMC 的吸水能力和凝胶溶蚀作用, 在一定程度上减慢药物释放。在较大的压片压力时, MCC 与 HPMC 结合紧密, 骨架片的密度增大, 骨架的曲率和孔隙率减小, 水分向片芯的渗透速率减慢, 所以增加压力可以使药物的释放减慢。

本试验采用 HPMC 作为骨架材料, 通过湿法制粒压片制备得到 DVS 亲水凝胶骨架片, 制备工艺简单, 通过考察处方及工艺因素对药物释放的影响, 筛选得到的最佳处方在体外释药行为良好, 并能用一级释放方程较好拟合, 药物释放是扩散和骨架溶蚀共同作用的结果。DVS 用于 MDD 患者的治疗具有非常广阔的应用前景, 国内尚未见制备 DVS 缓释片的相关文献报道, 也希望有更多的研究探讨 DVS 在治疗绝经期妇女潮热症方面的安全性和疗效。

REFERENCES

- [1] 孟江平. 抗抑郁新药琥珀酸去甲文拉法辛的研究进展[J]. 中国药房, 2012, 23(10): 927-929.
- [2] LIEBOWITZ M R, TOURIAN K A, HWANG E, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and tolerability of desvenlafaxine 10 and 50 mg/day in adult outpatients with major depressive disorder [J]. BMC Psychiatry, 2013, 13(1): 1-9.
- [3] TELLA S H, GALLAGHER J C. Efficacy of desvenlafaxine succinate for menopausal hot flashes [J]. Expert Opin Pharmacother, 2014, 15(16): 2407-2418.
- [4] ARCHER D F, DUPONT C M, CONSTANTINE G D, et al. Desvenlafaxine for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of efficacy and safety [J]. Am J Obstet Gynecol, 2009(200): 238. e1-238.e10.
- [5] KRISHNA K, NIMBARGI V, PANDA B. Desvenlafaxine succinate: Is it a new promise and hope for management of vasomotor symptoms in postmenopausal women?[J]. Apollo Med, 2013, 10(2): 146-151.
- [6] WANG Y, WANG J, GUO J N, et al. Preparation and *in vitro* release of lacosamide gel-matrix tablets [J]. Chin New Drugs J(中国新药杂志), 2015, 24(5): 499-505.
- [7] HE Y, ZHANG X X, PAN W S. Study on breviscapin hydrophilic matrices sustained release tablets [J]. Chin Pharm J(中国药理学杂志), 2006, 41(2): 119-122.
- [8] DODDA S R, BOGGRAPU P R. Development and *in vitro-in vivo* evaluation of controlled release matrix tablets of desvenlafaxine [J]. Pharmacol Pharm, 2012, 3(1): 15-19.
- [9] AN F R, CUI L. A new drug for treatment of major depressive disorder-desvenlafaxine succinate [J]. Pharm Care Res(药学服务与研究), 2010, 10(1): 47-50.
- [10] SOPKO M A J R, EHRET M J, GRGAS M. Desvenlafaxine: another "me too" drug? [J]. Ann Pharmacother, 2008, 42(10): 1439-1446.
- [11] HE Z Y, TAN Y H, ZHANG H H, et al. Preparation of venlafaxine hydrochloride matrix tablets and study of release behavior *in vitro* [J]. J Guangdong Pharm Coll(广东药学院学报), 2012, 28(2): 111-116.
- [12] LIU Y, HUANG Z M, YANG Y J, et al. Preparation of diltiazem hydrochloride sustained-release tablets and the factors influencing drug release from matrix tablets [J]. J Shenyang Pharm Univ(沈阳药科大学学报), 2007, 24(8): 457-460.
- [13] DONG Z C, JIANG X T. Effect of physico-chemical properties of hydroxypropylmethylcellulose on dissolution from hydrophilic matrix tablets [J]. Acta Pharm Sin(药理学学报), 1994, 29(12): 920-924.
- [14] GONG W, ZHAO L L, ZHU S S. Effects of the properties of several excipients on the *in vitro* release rate of sustained/controlled-release preparations [J]. Chin Pharm J(中国药理学杂志), 2006, 41(18): 1370-1373.
- [15] WANG X L, YUAN R J, GAO Y L, et al. Study on 6 kinds of framework materials on sustained-release effect of verapamil [J]. J China Pharm(中国药房), 2014, 25(37): 3481-3483.
- [16] ZHENG J J, SHEN H F. Application survey of carbopol in oral sustained-release preparations [J]. Chin Pharm J(中国药理学杂志), 2002, 37(2): 84-86.

收稿日期: 2015-11-28

地佐辛、酮咯酸氨丁三醇、盐酸托烷司琼与 0.9%氯化钠注射液配伍在硅橡胶材料镇痛泵储药囊中的稳定性研究

沈安^{1,2}, 陈志禹³, 颜小锋⁴, 周权^{4*} (1.浙江大学药学院, 杭州 310058; 2.宁波市中医院, 宁波 315012; 3.宁波市药品检验所, 宁波 315040; 4.浙江大学医学院附属第二医院, 杭州 310009)

摘要: 目的 研究地佐辛、酮咯酸氨丁三醇、盐酸托烷司琼 3 种注射液和 0.9%氯化钠配伍在硅橡胶材料镇痛泵储药囊中的稳定性。方法 应用 pH 计、微粒分析仪、高效液相色谱仪分别测定 4, 25, 35 ℃下硅橡胶储药囊中配伍溶液在 72 h 内 pH 值、不溶性微粒数和各成分含量的变化。结果 4, 25, 35 ℃下硅橡胶储药囊中配伍溶液的外观和 pH 值在 72 h 内均未见明显变化, 不溶性微粒符合药典要求; 地佐辛、酮咯酸氨丁三醇与托烷司琼的相对含量均在 96%~102%。结论 地佐辛、酮咯酸氨丁三醇、托烷司琼注射液与 0.9%氯化钠配伍在硅橡胶材料镇痛泵储药囊中 72 h 内稳定。

关键词: 地佐辛; 酮咯酸氨丁三醇; 盐酸托烷司琼; 硅橡胶; 镇痛泵; 静脉患者自控镇痛; 稳定性; 高效液相色谱法

中图分类号: R917.101

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2016)07-0917-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.07.020

基金项目: 浙江省教育厅项目(N20140209); 浙江大学科研项目(H20150895、H20151562)

作者简介: 沈安, 男, 硕士生, 主管药师 Tel: (0574)87089102 E-mail: 106923107@qq.com *通信作者: 周权, 男, 博士, 硕士, 主任药师 Tel: (0571)87784615 E-mail: zhouquan142602@zju.edu.cn