

·国家药监局重点实验室·麻精药品质量研究专题·

中图分类号: R965; R971.7 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)03-0007-06  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.03.002



## 24 h 盐酸吗啡缓释片与市售品在比格犬体内的 药代动力学对比研究\*

阙晓<sup>1</sup>, 蒋猛<sup>1</sup>, 张玲玲<sup>1</sup>, 曾令高<sup>2</sup>, 蒲婷<sup>1</sup>, 熊莉平<sup>1</sup>, 蒲道俊<sup>1△</sup>

(1. 西南药业股份有限公司, 重庆 400038; 2. 重庆市食品药品检验检测研究院·国家药品监督管理局麻醉精神药品质量监测重点实验室, 重庆 401121)

**专家简介:** 阙晓, 女, 硕士研究生, 执业中药师, 工程师, 西南药业股份有限公司药物研究所制剂研究员, 国药集团科技骨干。参与重庆市技术创新与应用发展专项产业类重点项目 1 项, 4 个市级重点实验室平台的建设和日常管理。主持制剂研发和技术攻关项目 10 余项, 获得发明专利授权 1 项。发表论文 10 篇, 其中以第一作者发表论文 5 篇。



**摘要:** 目的 建立测定比格犬血浆中盐酸吗啡浓度的液相色谱串联质谱(LC-MS/MS)法, 比较自制 24 h 盐酸吗啡缓释片与市售品的药代动力学行为和缓释特征。方法 以磷酸可待因为内标, 用乙腈沉淀分离蛋白; 色谱柱为 ACE Phenyl 柱(100 mm × 2.1 mm, 5 μm), 流动相为 0.1% 甲酸水溶液 - 0.1% 甲酸乙腈溶液(梯度洗脱), 流速为 500 μL/min; 采用电喷雾离子源、多反应监测模式, 监测离子对分别为质荷比( $m/z$ )286.1~165.3(吗啡)和  $m/z$  300.2~165.1(可待因)。比格犬单剂量、三周期交叉口服方式给予 24 h 盐酸吗啡缓释片和 2 种盐酸吗啡市售品, 采用 LC-MS/MS 法测定血药浓度, 由 Phoenix WinNonlin 7.0 软件计算药代动力学参数。结果 吗啡质量浓度在 5~2 000 ng/mL 范围内与待测物和内标峰面积比值的线性关系良好( $r=0.9984$ ,  $n=8$ ); 准确度、精密度、稳定性试验结果的 RSD 和 RE 均低于 20%。自制品与 2 种市售品的血药浓度时间曲线下面积( $AUC_{0-1}$ )、最大血药浓度( $C_{max}$ )无显著差异( $P>0.05$ ), 达峰时间( $t_{max}$ )分别为市售品 1 的 13.9 倍、市售品 2 的 7.1 倍。结论 自制 24 h 盐酸吗啡缓释片较 2 种市售品有明显的缓释特性。

**关键词:** 盐酸吗啡; 24 h 缓释片; 液相色谱串联质谱法; 比格犬; 血浆; 药代动力学

### Comparative Study on Pharmacokinetics of Morphine Hydrochloride 24 - Hour Sustained - Release Tablets and Its Commercial Products in Beagle Dogs

QUE Xiao<sup>1</sup>, JIANG Meng<sup>1</sup>, ZHANG Lingling<sup>1</sup>, ZENG Linggao<sup>2</sup>, PU Ting<sup>1</sup>, XIONG Liping<sup>1</sup>, PU Daojun<sup>1</sup>

(1. Southwest Pharmaceutical Co., Ltd., Chongqing, China 400038; 2. Chongqing Institute for Food and Drug Control · NMPA Key Laboratory for Quality Monitoring of Narcotic Drugs and Psychotropic Substances, Chongqing, China 401121)

**Abstract: Objective** To establish a high - performance liquid chromatography - tandem mass spectrometry (LC - MS / MS) method for the determination of morphine hydrochloride concentration in the plasma of Beagle dogs, and to compare the pharmacokinetic behavior and sustained - release characteristics of self - made morphine hydrochloride 24 - hour sustained - release tablets with commercial products. **Methods** Protein was isolated by precipitation with acetonitrile with phosphate as an internal standard. The chromatographic column was ACE Phenol column (100 mm × 2.1 mm, 5 μm), the mobile phase was 0.1% formic acid aqueous solution - 0.1% formic acid acetonitrile solution (gradient elution), the flow rate was 500 μL / min. The quantitation analysis was performed by electrospray ionization source under multiple - reaction monitoring mode at mass charge ratio ( $m / z$ ) of 286.1 - 165.3 for morphine and  $m / z$  of 300.2 - 165.1 for codeine. A single and three - cycle cross administration of the morphine hydrochloride 24 - hour sustained - release tablets and the two commercial products were given in Beagle dogs, and the morphine hydrochloride concentration in plasma was determined by the LC - MS / MS method. The relevant pharmacokinetic parameters were calculated by the Phoenix WinNonlin 7.0 software. **Results** The linear range of morphine was 5 - 2 000 ng / mL ( $r = 0.9984$ ,  $n = 8$ ). The RSD and RE of accuracy, precision, and stability test results were all lower than

\* 基金项目: 国家科技重大专项 - 重大新药创制项目[2015ZX093001002007, 2017ZX09101001]。

第一作者: 阙晓, 女, 硕士研究生, 工程师, 研究方向为口服固体制剂的处方工艺, (电子信箱)505411553@qq.com。

△通信作者: 蒲道俊, 男, 硕士研究生, 正高级工程师, 研究方向为化学药创新药物制剂的研发和产业化应用, (电子信箱)pudaojun@263.net。

20%. There was no significant difference in the area under the blood drug concentration - time curve ( $AUC_{0-t}$ ) and maximum blood drug concentration ( $C_{max}$ ) between self - made product and two commercial products ( $P > 0.05$ ). The peak time ( $t_{max}$ ) of the self - made product was 13.9 times that of commercial product 1 and 7.1 times that of commercial product 2, respectively.

**Conclusion** Self - made morphine hydrochloride 24 - hour sustained - release tablets have more significant sustained - release characteristics than the two commercial products.

**Key words:** morphine hydrochloride; 24 - hour sustained - release tablets; LC - MS / MS; Beagle dog; plasma; pharmacokinetics

世界卫生组织(WHO)推荐的癌症三阶梯止痛方案指出,重度癌痛患者推荐使用吗啡<sup>[1-4]</sup>。吗啡是一种阿片受体激动药,可通过模拟内源性抗痛物质脑啡肽的作用,激动中枢神经阿片受体而产生强效镇痛作用,对持续性钝痛的效果强于间断性锐痛和内脏绞痛<sup>[5-8]</sup>。24 h吗啡缓释制剂在国外已上市多年,而国内现仅有注射剂、普通片剂、口服液、12 h缓释片等剂型<sup>[9-10]</sup>。吗啡制剂阵痛作用时间较短,患者血药浓度波动较大,毒副作用明显;且为了达到镇痛效果,每日需多次服用或注射,患者顺应性差,医护人员工作量大。前期研究中,自制使用以零级释药为基本特征的24 h盐酸吗啡缓释片,以醋酸纤维素为成膜材料,通过加入一种水溶性致孔剂形成微孔型渗透泵片。该制剂在体内经过片芯浸润、溶解后,可借助膜内外渗透压差缓慢从孔中释放药物,达到24 h长效缓释作用。为此,本研究中建立了测定比格犬血浆中盐酸吗啡浓度的液相色谱串联质谱(LC - MS / MS)法,并比较了自制24 h盐酸吗啡缓释片与2种市售品的药代动力学行为,以评价该制剂的缓释特征。现报道如下。

## 1 仪器、试药与动物

### 1.1 仪器

Acquity UPLC型超高效液相色谱系统(美国Waters公司);TRIPLE QUAD 6500+型三重四极杆液质联用仪(美国应用生物系统公司),处理系统为Analyst软件;XP26型微量分析天平(精度为百万分之一),S210型pH计,均购于梅特勒-托利多仪器<上海>有限公司;SI-A256型涡旋振荡器(Scientific Industries, Inc);5417R型高速冷冻离心机(德国Eppendorf公司);EQ7000型超纯水机(美国Millipore公司);。

### 1.2 试药

吗啡对照品(中国食品药品检定研究院,批号为171201-201324,含量为99.1%);磷酸可待因对照品(内标,青海制药厂有限公司,批号为20170213,含量为99.4%);盐酸吗啡片(市售品1,东北制药集团沈阳第一制药有限公司,批号为1170102,规格为每片10 mg);盐酸吗啡缓释片(市售品2,批号为15080028,规格为每片30 mg),24 h盐酸吗啡缓释片(自制,批号为170604,规格为每片60 mg),均购于西南药业股份有限公司;甲

醇、乙腈(色谱纯, Burdick & Jackson);柠檬酸三钠(分析纯,上海泰坦科技股份有限公司);柠檬酸(分析纯,国药集团化学试剂有限公司); $\beta$ -葡萄糖醛酸酶(美国Sigma公司,浓度为85 000 U / mL);二甲基亚砜(DMSO,分析纯,永华化学科技<江苏>有限公司);甲酸(J&K百威灵公司);水为超纯水。

### 1.3 动物

健康比格犬12只,普通级,8月龄,体质量8.0~8.6 kg,雌雄各半。购自上海新冈实验动物场,动物生产许可证号为SCXK(沪)2017-0006,实验动物质量合格证号为31161910000012,饲养期间自由饮水和进食。

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱与质谱条件

#### 2.1.1 色谱条件

色谱柱:ACE Phenyl柱(100 mm  $\times$  2.1 mm, 5  $\mu$ m);流动相:0.1%甲酸水溶液(A)-0.1%甲酸乙腈溶液(B),梯度洗脱(0 min时98%A,1.20 min时50%A,1.50 min时10%A,1.80 min时10%A,1.81 min时98%A);流速:500  $\mu$ L / min;柱温:40  $^{\circ}$ C;进样量:1  $\mu$ L。

#### 2.1.2 质谱条件

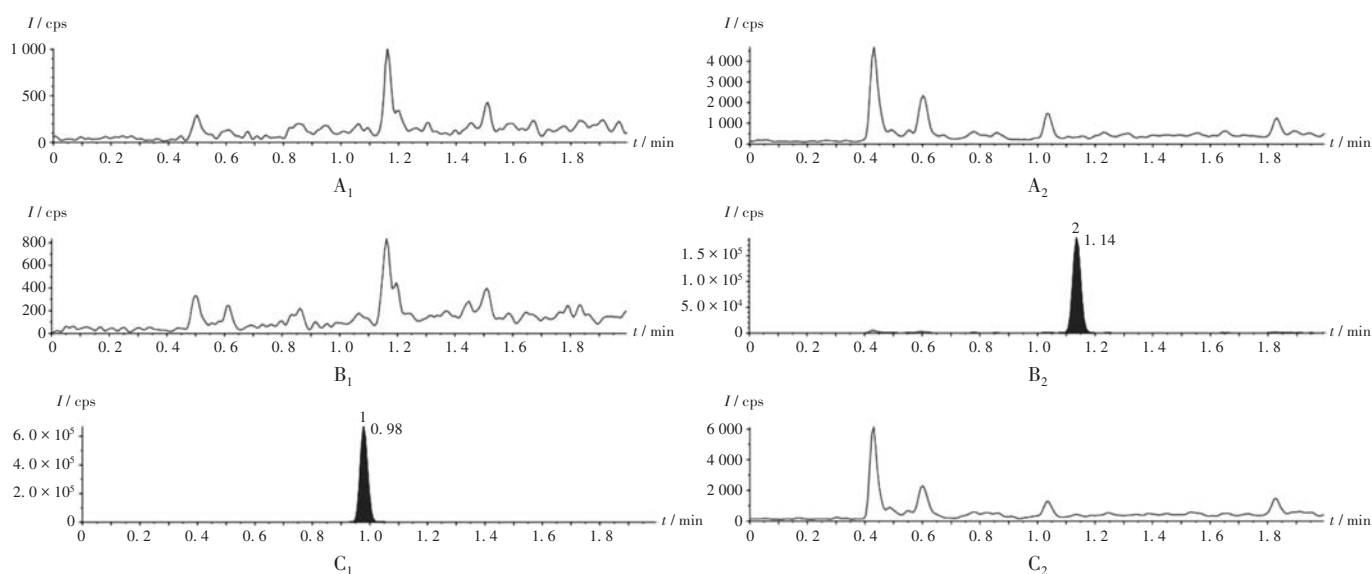
电喷雾离子源(ESI);正离子模式,多反应监测模式(MRM);离子源电压(IS):5 500 V;离子源温度(TEM):500  $^{\circ}$ C;扫描时间:0.2 s;监测离子对参数:质荷比( $m/z$ )286.1~165.3(吗啡), $m/z$ 300.2~165.1(可待因)。

### 2.2 样品处理

取磷酸可待因对照品适量,加甲醇或DMSO使溶解,混匀,即得可待因贮备液;取适量,加乙腈制得质量浓度为100 ng / mL的内标溶液。取血浆样品,放至室温,涡旋,混匀,量取50  $\mu$ L,置1.5 mL离心管中,加稀释后的 $\beta$ -葡萄糖醛酸酶(浓度为5 000 U / mL)50  $\mu$ L,混匀,37  $^{\circ}$ C水浴16 h,加400  $\mu$ L内标溶液,涡旋,混匀,离心(转速为14 000 r / min)5 min,取上清液,备用。

### 2.3 方法学考察

专属性试验:取6只比格犬的空白血浆,按2.2项下样品处理方法处理(用相同体积的乙腈替换内标溶液),得空白基质样品;取6只比格犬的空白血浆,按2.2项下样品处理方法处理,加入一定浓度的内标溶液,得含内标的空白基质样品;取6只比格犬的空白血浆,按



1. 吗啡 2. 可待因  
A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>. 空白基质样品 B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>. 含内标的空白基质样品 C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>. 定量限空白基质样品

图1 专属性试验液相色谱串联质谱图

1. Morphine 2. Codeine

A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>. Blank matrix samples B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>. Blank matrix samples containing internal standards C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>. Quantitative limit blank matrix samples

Fig. 1 LC - MS / MS chromatograms of the specific test

2. 2项下样品处理方法处理,加入一定浓度的内标溶液和含定量限浓度水平的待测物,得定量限空白基质样品。吸取上述3种溶液各适量,按2.1项下色谱与质谱条件进样测定,待测物和内标物的出峰处均无干扰峰或影响定量的干扰峰,表明方法专属性良好。色谱图见图1。

线性关系考察:取吗啡对照品适量,加甲醇或DMSO使溶解,混匀,即得吗啡贮备液,用乙腈稀释为质量浓度为200 μg / mL的标准溶液,再用空白血浆稀释为质量浓度为5 000 ng / mL的标准曲线样品,继续用空白血浆依次稀释至吗啡质量浓度分别为2 000, 1 000, 500, 250, 100, 50, 10, 5 ng / mL,按2.2项下样品处理方法进行处理,按2.1项下色谱与质谱条件进样测定,以待测物质量浓度(X, ng / mL)为横坐标、待测物与内标的峰面积比值(Y)为纵坐标,采用加权最小二乘法( $W = 1 / X^2$ )进行线性回归,得回归方程 $Y = 0.00194 X + 0.00109$ ( $r = 0.9984, n = 8$ )。结果表明,吗啡的质量浓度在5 ~ 2 000 ng / mL范围内与待测物和内标峰面积比值的线性关系良好。且各浓度标准曲线样品的相对误差(RE)在±15.0%范围内,定量下限(LLOQ)为5 ng / mL。

准确度和精密度试验:按线性关系考察项下操作,配制吗啡质量浓度分别为5, 15, 200, 1 600 ng / mL的LLOQ及低、中、高质量浓度的质控样品,按2.2项下样品处理方法进行处理,每个浓度平行制备6份,按2.1项下色谱与质谱条件进样测定。结果所有样品批内( $n = 6$ )和批间( $n = 18$ )结果的RSD均低于15%, LLOQ

样品的平均RE在±20.0%范围内,低、中、高质量浓度样品的平均RE在±15.0%范围内,均符合标准,表明方法精密度和准确度良好。

提取回收试验:取比格犬空白血浆适量,以1:8(V/V)分别加入乙腈,涡旋,离心(转速为14 000 r / min)5 min,取上清液,混匀,待用。加入吗啡贮备液的上清液进行稀释,配制吗啡质量浓度分别为1 600, 200, 15 ng / mL的基质样品,按2.2项下样品处理方法进行处理,每个浓度平行制备6份。同时,按准确度和精密度试验项下方法制备相同浓度的质控样品,按2.1项下色谱与质谱条件进样测定。结果在同一分析物浓度水平下,吗啡低、中、高质量浓度每个分析物峰面积的RSD均不超过4.63%(≤15.0%),不同质量浓度水平间分析物峰面积的RSD为3.94%(≤20.0%),均符合标准要求;内标可待因的低、中、高质量浓度每个分析物峰面积的RSD≤2.11%(≤20.0%),不同质量浓度水平间分析物峰面积的RSD为1.89%(≤15.0%),均符合标准。

稳定性试验:采用低、高质量浓度的质控样品(15, 1 600 ng / mL),每个浓度平行制备6份,分别于-80 ~ -70 °C冷冻至少24 h,室温解冻,重复4次,按2.2项下样品处理方法进行处理,评价冷冻 / 解冻稳定性;室温放置6 h后进样分析,评价室温放置稳定性;将其提取处理后,于自动进样器(4 °C)放置52 h后进样分析,评价自动进样器稳定性;于-80 ~ -70 °C冰箱中分别冻存8 d及32 d后进样分析,评价短期 / 长期稳定性。结果

低、高质量浓度质控样品在冷冻/解冻4次、室温放置6h、自动进样器放置52h、冻存8d及32d后的稳定性均良好。详见表1。

表1 稳定性试验结果(n=6)

Tab.1 Results of the stability test (n=6)

放置环境	理论浓度(ng/mL)	实测浓度(ng/mL)	RSD(%)	RE(%)
-80~-70℃冷冻/	15	14.75±0.46	3.14	-1.67
室温解冻4次	1600	1521.51±10.06	0.66	-4.91
室温6h	15	15.04±0.53	3.55	0.30
	1600	1475.62±29.54	2.00	-7.77
自动进样器52h	15	14.53±0.79	5.41	-3.11
(样品处理后)	1600	1475.46±36.52	2.48	-7.78
-80~-70℃	15	14.72±0.56	3.79	-1.89
冻存8d	1600	1465.22±14.01	0.96	-8.42
-80~-70℃	15	15.40±0.63	4.08	2.68
冻存32d	1600	1434.96±15.22	1.06	-10.32

## 2.4 药代动力学行为

### 2.4.1 给药方案

将12只比格犬分为自制品组、市售品1组、市售品2组,各4只(雌雄各半),进行单剂量、三周期交叉口服给药试验,清洗期为7d。3组均口服给药,每次1片,其中自制品组1次/天,市售品1组6次/天(每次间隔4h),市售品2组2次/天(每次间隔12h)。首次给药前禁食16~17h,试验期间自由饮水,给药后约4h进食。给药方案见图2。

动物数量			给药					采集样本
组别	雄性	雌性	受试物	剂量(mg/只)	规格(mg/片)	给药量(片/只次)	给予方式*	
第一周期								
1	2	2	自制品	60	60	1	PO, 单次	血浆
2	2	2	市售品1	60	10	1	PO, 6次/天, 每次间隔4h	血浆
3	2	2	市售品2	60	30	1	PO, 2次/天, 每次间隔12h	血浆
第二周期, 洗脱7d								
1	2	2	市售品2	60	30	1	PO, 2次/天, 每次间隔12h	血浆
2	2	2	自制品	60	60	1	PO, 单次	血浆
3	2	2	市售品1	60	10	1	PO, 6次/天, 每次间隔4h	血浆
第三周期, 洗脱7d								
1	2	2	市售品1	60	10	1	PO, 6次/天, 每次间隔4h	血浆
2	2	2	市售品2	60	30	1	PO, 2次/天, 每次间隔12h	血浆
3	2	2	自制品	60	60	1	PO, 单次	血浆

图2 试验给药方案

Fig.2 Administration plans for Beagle dogs

血样采集时间点为自制品组给药前(0h)及给药后0.25,0.5,1,2,3,4,5,6,8,12,14,16,24,28,32,48h共17个点;市售品1组给药前(0h)及给药后0.25,0.5,1,2,4,4.25,4.5,5,6,8,8.25,8.5,9,10,12,12.25,12.5,13,14,16,16.25,16.5,17,18,20,20.25,20.5,21,22,24,28,32,48h共34个点;市售品2组给药前

(0h)及给药后0.25,0.5,1,2,4,6,8,12,12.25,12.5,13,14,16,18,24,28,32,48h共19个点。每只动物每个时间点经颈静脉采血约1mL,置肝素钠抗凝离心管中,离心(转速为3500r/min)10min,分离血浆(2~8℃),-80℃保存,备用。

### 2.4.2 数据分析与结果

根据药物的血药浓度数据,采用Phoenix WinNonlin 7.0药代动力学计算软件非房室模型分别计算受试物的药代动力学参数,包括0-t、0-∞时的血药浓度曲线下面积(AUC<sub>0-t</sub>、AUC<sub>0-∞</sub>)、平均驻留时间(MRT<sub>0-∞</sub>)、最大血药浓度(C<sub>max</sub>)、达峰时间(t<sub>max</sub>)、半衰期(t<sub>1/2</sub>),以及自制品较市售品1、市售品2的生物利用度(F),C<sub>max</sub>和AUC<sub>0-t</sub>经对数转换后采用方差分析进行统计学分析。数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,P<0.05为差异有统计学意义。

3组血药浓度-时间曲线见图3,药代动力学参数见表2。盐酸吗啡自制品较市售品1、市售品2的相对F分别为(80.05±55.18)%、(100.47±67.34)%。自制品与市售品1、市售品2的AUC<sub>0-t</sub>无显著差异(P>0.05);自制品的C<sub>max</sub>是市售品1、市售品2的1.05倍和1.07倍,3种制剂的C<sub>max</sub>无显著差异(P>0.05);自制品的t<sub>max</sub>是市售品1、市售品2的13.9倍和7.1倍,较市售制剂有明显的缓释作用;自制品24h内给药1片(60mg)时药物的暴露量与市售品1(24h内给药6次,每次10mg,间隔4h)和市售品2(24h内给药2次,每次30mg,间隔12h)无显

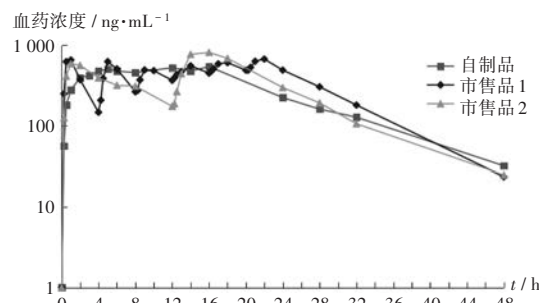


图3 比格犬口服不同盐酸吗啡制剂后的血药浓度-时间曲线  
Fig.3 Plasma concentration-time curves of different morphine hydrochloride preparations after oral administration in Beagle dogs

表2 比格犬口服不同盐酸吗啡制剂的药代动力学参数( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.2 Pharmacokinetic parameters of different morphine hydrochloride preparations after oral administration in Beagle dogs ( $\bar{x} \pm s$ )

参数	自制品	市售品1	市售品2
t <sub>1/2</sub> (h)	6.48±3.01	5.53±1.39	6.03±1.94
t <sub>max</sub> (h)	11.50±5.10	0.83±0.44	1.63±1.06
C <sub>max</sub> (ng/mL)	731.01±265.86	695.26±198.51	680.34±113.49
AUC <sub>0-t</sub> [(ng)/(mL·h)]	12385.74±8182.14	15529.37±2337.33	13602.91±1845.94
AUC <sub>0-∞</sub> [(ng)/(mL·h)]	12665.03±8319.50	15733.45±2407.59	13827.52±1925.13
MRT <sub>0-t</sub> (ng/mL)	13.51±5.13	40.80±10.75	35.81±13.26
MRT <sub>0-∞</sub> (ng/mL)	13.53±5.13	40.79±10.75	35.77±13.15

著差异( $P > 0.05$ ),但暴露量的比格犬间个体差异较大。

### 3 讨论

渗透泵给药系统是以膜内外的渗透压差为释药动力、以恒定的零级释药为基本特征的一种新型释药系统<sup>[11-13]</sup>。与传统口服制剂相比,渗透泵给药系统的释药行为不受胃肠道pH值、酶、胃肠蠕动、食物等生理因素影响,具有良好的体内外相关性,可最大限度地避免血药浓度的峰谷波动现象,减少服药次数,减轻全身毒副作用,提高药物制剂的安全性、有效性和患者的顺应性,是目前缓控释效果最理想的给药系统之一<sup>[14-17]</sup>。渗透泵主要分为单室渗透泵和双室渗透泵,其中易溶性药物主要制备成单室渗透泵,难溶性药物主要制备成双室渗透泵。渗透泵片主要由片芯和半透膜组成,片芯中含有活性成分、促渗剂等,半透膜材料含有增塑剂、致孔剂等。目前,常以醋酸纤维素/聚乙二醇、乙基纤维素/聚乙二醇、醋酸纤维素/邻苯二甲酸酯等半透膜材料制备渗透泵控释片。在放置过程中,随着储存时间的延长,渗透泵控释片的释放性能下降明显。越临近效期,越接近溶出度下限。聚乙二醇、邻苯二甲酸酯等材料同时具备致孔剂和增塑剂作用,放置过程会不断与纤维素相结合,造成膜通透性下降,使释放变慢,称作老化效应<sup>[18-20]</sup>。老化效应在单层及双层渗透泵中均会出现,对仅依赖膜释放的单层渗透泵,老化效应对药物释药速率的影响更显著。BAYER公司的硝苯地平控释片、OSMOTICA公司的盐酸文拉法辛缓释片等都存在半透膜的老化效应。本研究中的自制24 h盐酸吗啡缓释片以单室渗透泵为基础,通过优化处方和工艺参数来调整药物释放曲线,如致孔剂、促渗剂的类型和用量,半透膜的厚度,释药孔的大小,均可使制剂避免半透膜的老化效应和药物突释现象,确保制剂在有效期内的稳定性。

早期的国内市售吗啡主要为普通速释片(以市售品1为代表),需反复给药,存在漏服风险,降低了患者的顺应性,且增加了医护人员的工作量。目前,市售吗啡口服制剂多为12 h盐酸吗啡缓释片(以市售品2为代表),每日给药2次。本研究结果显示,自制24 h盐酸吗啡缓释片较国产普通片(市售品1)和12 h缓释片(市售品2)的 $t_{max}$ 有所延长,减少了普通制剂血药浓度的波动。

综上所述,本研究中建立的方法灵敏度高、重复性好、准确度高,且无干扰,自制24 h盐酸吗啡缓释片具有显著的缓释特征。本研究为单剂量探索性试验,后续研究中将进一步通过临床人体耐受性和药代动力学研究进行24 h盐酸吗啡缓释片的人体安全性评价。

### 参考文献

[1] HULVAT MC. Cancer Incidence and Trends [J]. The Surgical Clinics of North America, 2020, 100(3):469-481.

[2] NGELANGEL CA, WANG EH. Cancer and the Philippine Cancer Control Program [J]. Japanese Journal of Clinical Oncology, 2002, 32 Suppl:S52-S61.

[3] WIFFEN PJ, WEE B, MOORE RA. Oral morphine for cancer pain [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 4(4):CD003868.

[4] WIFFEN PJ, WEE B, DERRY S, et al. Opioids for cancer pain - an overview of Cochrane reviews [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 7(7):CD012592.

[5] RIDGWAY D, SOPATA M, BURNECKIS A, et al. Clinical efficacy and safety of once - daily dosing of a novel, prolonged - release oral morphine tablet compared with twice - daily dosing of a standard controlled - release morphine tablet in patients with cancer pain: a randomized, double - blind, exploratory crossover study [J]. J Pain Symptom Manage, 2010, 39(4):712-720.

[6] HOMSI J, WALSH D, LASHEEN W, et al. A comparative study of 2 sustained - release morphine preparations for pain in advanced cancer [J]. Am J Hosp Palliat Care, 2010, 27(2):99-105.

[7] 左晓春. 大剂量吗啡缓释片治疗晚期癌症疼痛患者的疗效及安全性 [J]. 医疗装备, 2018, 31(22):135-136.

[8] 高平. 癌症疼痛患者接受盐酸吗啡缓释片治疗的效果及其安全性 [J]. 中国医药指南, 2018, 16(2):138-139.

[9] 舒运兵. 近3年我院麻醉药品使用情况分析 [J]. 中国药业, 2010, 19(19):46-47.

[10] 殷萍萍, 曹辉, 李皓. 我院2009年至2011年麻醉药品使用情况分析 [J]. 中国药业, 2012, 21(17):48-49.

[11] KONG H, YU F, LIU Y, et al. Development and evaluation of high bioavailable sustained - release nimodipine tablets prepared with monolithic osmotic pump technology [J]. Curr Drug Deliv, 2018, 15(1):44-51.

[12] YANG QL, YUAN F, MA YL, et al. Electrostatic powder coated osmotic pump tablets: influence factors of coating powder adhesion and film formation [J]. Powder Technology, 2020(360):444-451.

[13] NAKAJIMA T, TAKEUCHI I, OHSHIMA H, et al. Push - pull controlled drug release systems: effect of molecular weight of polyethylene oxide on drug release [J]. J Pharm Sci, 2018, 107(7):1896-1902.

[14] OGUERI KS, SHAMBLIN SL. Osmotic - controlled release oral tablets: technology and functional insights [J]. Trends Biotechnol, 2022, 40(5):606-619.

[15] YU J, MENG X, DONG X, et al. Synthesis and characterization of osmotic pump capsules containing polyoxyethylene and pH modifier to control the release of nifedipine [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2021, 163:102-108.

[16] BAGUL N, PATEL V. Design and development of solid self