

多奈哌齐植入剂的制备及体内外研究

颜携国,刘代春,曾哲

(深圳善康医药科技股份有限公司 药物研究院,广东 深圳 518118)

摘要:目的:研究开发一种基于微球压片结合包衣的多奈哌齐植入(DPZ-IM)新制备技术,并通过体内外评估其作为一种持续释放给药系统的优势,对减少给药频率、降低血药波动以及提高患者依从性具有重要意义。方法:DPZ-IM采用聚乳酸(PLA),通过水-油-水复乳溶剂蒸发技术制备成微球(DPZ-MS),经过压缩成棒状后再用PLA溶液包衣。对体外的表面形态、粒径分布、XRD、载药量、包封率、热分析、溶出度及制剂稳定性等进行考察,并且体内进行药代动力学研究。结果:DPZ-MS的 D_{50} 粒径在122.3 μm ,DPZ-IM的载药量为60.1%(质量分数),包封率为96.6%。DPZ-IM的体外溶出度表明,多奈哌齐在溶出介质中80 d累积释放度达到80.0%以上,比DPZ-MS具备更长效更稳定的释放行为。而体内研究表明,DPZ-IM(25 mg/kg)在大鼠体内持续释放,第10天达到峰浓度,然后缓慢下降,第60天结束。DPZ-IM的缓释时间显著优于DPZ的24 h和DPZ-MS的20 d。结论:DPZ-IM作为一种缓释给药策略,显著提高多奈哌齐的治疗周期,可实现每两月给药一次,而且血药浓度更平稳。

关键词:多奈哌齐;微球;植入剂;药代动力学;R语言

中图分类号:TQ460.6

文献标志码:A

文章编号:1008-021X(2024)23-0070-05

DOI:10.19319/j.cnki.issn.1008-021x.2024.23.030

Preparation and in Vitro and in Vivo Studies of Donepezil Implants

YAN Xieguo, LIU Daichun, ZENG Zhe

(Drug Research Institute, Shenzhen ScienCare Pharmaceutical Co., Ltd., Shenzhen 518118, China)

Abstract: Objective: We aimed to develop a new preparation technology for donepezil implants (DPZ-IM) using microsphere tableting combined with coating. In vivo and in vitro evaluations to assess the benefits of sustained release. It is significant to reduce fluctuations in blood drug levels and improve patient compliance. Method: DPZ-IM used polylactic acid (PLA) to prepare microspheres (DPZ-MS) through water-oil-water double emulsion solvent evaporation technology. The microspheres were compressed into rods and coated with 2% PLA solution. This study examined the surface morphology, particle size distribution, X-ray diffraction (XRD) analysis, drug loading, encapsulation efficiency, thermal analysis, dissolution and stability, and in vivo pharmacokinetic studies. Results: The particle size of D_{50} of DPZ-MS was 122.3 μm , and the loading capacity of DPZ-IM was 60.1%, with an encapsulation rate of 96.6%. The in vitro dissolution of DPZ-IM showed that the cumulative release of donepezil in the dissolution medium reached more than 80.0% in 80 days, and had a longer-lasting and more stable release behavior than that of DPZ-MS. In vivo studies showed that DPZ-IM (25 mg/kg) produced a sustained release process in rats, reaching peak concentrations on the 10th day and maintaining them until day 60, with a significantly better-sustained release time than DPZ at 24 hours and DPZ-MS at 20 days. Conclusion: DPZ-IM, as an extended-release dosing strategy, significantly improves the therapeutic cycle of donepezil, allowing bimonthly dosing and smoother blood levels.

Key words: donepezil; microspheres; implants; pharmacokinetics; R language

阿尔茨海默病(AD)是一种伴有行动功能障碍的进行性、多因素及认知能力降低的退行性神经疾病。由于全球老龄化的严重性导致AD患病率逐年增加,因此该疾病将成为全球公共卫生的重大问题^[1-2]。尽管阿尔茨海默病中神经元退化和认知功能障碍的确切发病机制尚不清楚,但认为中枢胆碱能神经传导的缺陷是AD的发病原因之一。在AD病人的大脑皮层和海马区的胆碱乙酰转移酶活性下降,胆碱酯酶抑制剂可以阻止乙酰胆碱的水解并提高突触间隙中的浓度,从而增加胆碱能传导^[3-4]。

二代可逆性胆碱酯酶抑制剂盐酸多奈哌齐(Donepezil Hydrochloride),自从1997年上市以来,依赖高度选择对神经元乙酰胆碱酯酶的活性,无肝脏毒性,是临床治疗AD的一线药物^[5]。目前,市场有口服片剂和胶囊剂在,但是,长期给药存在漏服可能、血药浓度波动大、胃肠道反应等影响病人用药的顺应性。

本研究创新性地采用微球压片的方式制备一种长效植入剂(DPZ-IM),实现长周期释药,并且拥有高载药量和高包封率的理想制剂。采用体外释放度和微球的形态学、粒径分布、包封率和载药量作为指标,评价多奈哌齐植入剂。此外,采用SD

大鼠评价多奈哌齐植入剂在体内的药代动力学行为。

1 材料和方法

1.1 材料

聚乳酸(PLA, M_w 80000, 自制);聚乙炔醇(PVA, M_w 80~124 kDa, 江西阿尔法高科药业有限公司);二氯甲烷和乙酸乙酯(南京化学试剂股份有限公司);盐酸多奈哌齐对照品(中国食品药品检定研究院);马来酸氯苯那敏对照品(中国食品药品检定研究院);乙腈和甲酸购自Merck;其他化学试剂均为分析级。

1.2 仪器

高效液相色谱仪(1260, Agilent Technologies);台式电子显微镜(TM4000, 日本岛津);X光粉末衍射(Empyrean, 美国马尔文帕纳科);粒度分析仪(Mastersizer 3000, 美国马尔文);差示扫描量热法(DSC4000, 美国珀金埃尔默);液质联用色谱(Agilent Technologies 1290 Infinity 液相色谱仪, 6470 Triple Quad LC/MS, MassHunter V10.0 工作站, 美国安捷伦公司);电子天平(ME105Du, 德国梅特勒托利多公司);高速冷冻离心机(TGL-16, 湖南湘立科学仪器有限公司);海尔立式超低温保存箱(DW

收稿日期:2024-07-10

作者简介:颜携国,制药工程师,研究方向:新型制剂给药系统。

-25L262,青岛海尔特种仪器有限公司)。

1.3 动物

Sprague-Dawley (SD) 大鼠 (SPF 级, 180 g±20 g) 由广东省医学实验动物中心提供。动物在给药前一星期, 在 25 °C±1 °C 的温度和 75%±5% 的相对湿度下, 在自然光暗循环下适应, 自由获得食物和水。

1.4 多奈哌齐的制备

将盐酸多奈哌齐和碳酸氢钠分别溶解于同体积的纯化水。然后, 碳酸氢钠加入盐酸多奈哌齐水溶液, 待溶液出现浑浊。随后, 过滤收集沉淀, 加入乙醇, 搅拌溶解, 再使其析晶, 继续搅拌 17 h。最后, 将收集沉淀用甲醇搅拌溶解, 室温下持续搅拌 6 d, 形成晶体沉淀, 过滤, 真空干燥。

1.5 多奈哌齐植入剂的制备

多奈哌齐 (无盐物) 和聚乳酸溶于二氯甲烷溶液中, 搅拌使其溶解, 得到油相。将氯化钠加入纯化水中溶解, 得到内水相; 将油相加入内水相中, 混合 30 s, 在冰冷下超声 20 s, 形成乳白色的 W/O 初乳; 将初乳置于 4~8 °C 条件下 1 h。配制 0.5% 聚乙烯醇和 5% 氯化钠混合溶液, 作为外水相; 将 W/O 初乳注入外水相, 连续搅拌, 24 h 后过滤收集微球, 真空干燥, 筛分 (75~180 μm), 得到多奈哌齐复乳微球。然后, 将微球和外加多奈哌齐混合, 进行压制成棒状, 再外层包衣 (2% 聚乳酸溶液)。

1.6 表面形态

采用台式电子显微镜, 检测背散射电子信号来观察微球和制剂。适量样品平铺在导电双面胶带上, 样品室抽真空, Chg-up Red. (L) 模式, 在 15 kV 激发电压下慢速进行观察。

1.7 X 光粉末衍射分析

X 射线衍射 (XRD) 用于分析样品的物理状态。使用 XRD, Cu 靶 Ka 射线, 电压 40 kV, 电流 40 mA, 发散狭缝 1/8°, 防散射狭缝 1/4°, 防散射狭缝 7.5 mm, 获得多奈哌齐 F 植入剂 XRD 图谱。衍射图以 0.03°/min 的速率在 3°~60° 的 2θ 范围内进行扫描。取 1 g 样品并用研钵和研杵压碎, 然后再加到样品架上, 结果与文献对比。

1.8 粒径分布

将多奈哌齐微球分散在纯化水中。设置分散介质折射率为 1.333, 样品折射率实部为 1.52, 样品折射率虚部为 0.1。粒径模型设置为通用, 颗粒形状设置为球形。样品和背景的测量时间设置为 5 s。光遮蔽范围限制设置为 5%~20%。分散循环速度 1 000 r/min, 超声时间 500 s, 每个样本 3 个测量周期, 测量之间的时间延迟为零。

1.9 载药量和包封率

精密称取粉末 40 mg, 置于 200 mL 量瓶中, 加 10 mL 二甲基亚砜使超声 30 min 使其溶解, 放冷至室温, 再加入流动相溶液 (V(缓冲液): V(乙腈): V(高氯酸) = 650: 350: 1, 缓冲液: 1-萘烷磺酸钠 2.5 g 溶于 650 mL 纯化水) 至刻度, 摇匀, 滤过, 弃去初滤液, 取续滤液进高效液相色谱。

十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂 (Symmetry® C₁₈ 5 μm, 4.6 mm×150 mm); 柱温为 30 °C, 流速为 1.3 mL/min, 进样体积为 10 μL, 检测波长为 271 nm。

$$\text{载药量} = \frac{\text{样品含药质量}}{\text{样品质量}} \times 100\%$$

$$\text{包封率} = \frac{\text{样品含药质量}}{\text{理论含药药量}} \times 100\%$$

1.10 热分析

用差示扫描量热法分别测定盐酸多奈哌齐、多奈哌齐 F、聚乳酸、多奈哌齐微球和多奈哌齐植入剂。称量 5 mg 样品到标准铝盘中, 盖上盖子并密封, 加热到 40 °C 保持 1 min, 以 10 °C/min 从 40 °C 加热到 250 °C, 冷却到室温。同一个样品重

复两次, 第一次消除热记忆, 采用第二次的的数据。用 99.99% 的钢校准该设备。

1.11 体外释放度研究

以 pH 值 = 7.4 磷酸盐缓冲液 80 mL 为释放介质, 置 37 °C ± 0.5 °C 恒温水浴振荡器中, 振荡频率为 50 r/min, 依法操作, 第 1 天取样, 从第 3 天起每三天取样一次。每次取样时候更换介质。采用高效液相色谱分析。

1.12 稳定性

依据 ICH 的要求^[6], 进行多奈哌齐植入剂的加速 (40 °C × 75 RH%) 和长期 (25 °C × 60 RH%) 稳定性考察。主要针对含量的变化进行评价, 检测条件采用载药量的方法。此外, 依据已有稳定性数据, 利用 R 语言数据包预测稳定性期限。

1.13 生物样品分析^[7-9]

1.13.1 质谱系统

Agilent 1290 高效液相色谱仪和电喷雾 (ESI) 离子源。色谱分离采用 Agilent ZORBAX Eclipse Plus C₁₈ 色谱柱 (3.0 mm × 50 mm, 1.8 μm), 流动相是 V(0.1% 甲酸溶液): V(乙腈) = 40: 60, 流速为 0.2 mL/min, 柱温 40 °C, 进样量为 4 μL。质谱条件: 电喷雾离子源 (ESI), 毛细管电压 4 000 V, 干燥气温度 300 °C, 干燥气流速 5 L/min, 鞘气温度 250 °C, 鞘气流速 12 L/min, 雾化器压力 310.26 kPa (45 psi), 采用 MRM 模式, 在正离子下分别扫描离子对 m/z 380.0→243.0 (多奈哌齐)、m/z 275.0→230.0 (氯苯那敏, 内标)。

1.13.2 血浆样品处理

精密移取血浆样品 50 μL 至离心管, 加入乙腈 400 μL, 涡旋 3 min, 4 °C 下以 14 000 g 离心 10 min, 取上清液 100 μL, 加入马来酸氯苯那敏溶液 20 μL, 混匀后进 LC-MS/MS 分析。

1.13.3 药代动力学研究

将 24 只体质量为 (180±20) g, 年龄 6~8 周龄的 SD 大鼠分为四组, 随机分配到笼中, 雌雄各半, 设置空白组、多奈哌齐 F 组、微球组和植入剂组。按时间计划从每组大鼠 (n=6) 颈静脉采血, 收集的血样在 3 000 r/min 下离心 5 min, 取上清液收集血浆, 以 -80 °C 保存。

手术前, 按体质量 (40 mg/kg) 给大鼠腹腔注射 2% 戊巴比妥钠溶液。待大鼠麻醉后, 在大鼠背部用手术剪刀剪开 1 cm 左右的口子, 把多奈哌齐植入剂放入体内。在伤口处滴加 3M 生物黏合胶水, 用手黏合 30 s 即可缝合, 然后 75% 乙醇擦拭。将多奈哌齐、多奈哌齐微球分散在助悬剂皮下注入, 在伤口处用 75% 乙醇擦拭。

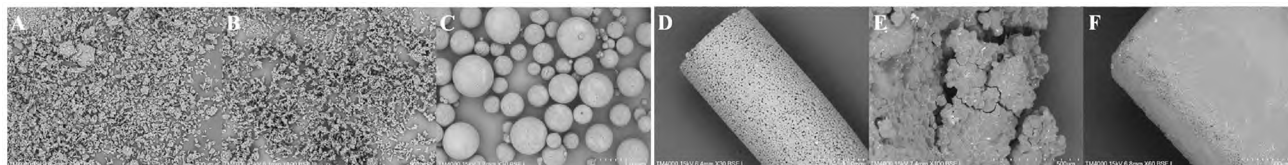
1.13.4 统计分析

将各时间点血药浓度数据输入 PKSolver (V2.0 版本), 选择非房室模型计算药代动力学参数 $t_{1/2}$ 、 T_{max} 、 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 AUC_{INF} 、 MRT_{last} 、 V_z 和 CL , 药时曲线下面积 (AUC) 用梯形法求出^[10-11]。

2 结果与讨论

2.1 多奈哌齐制剂的理化性质

盐酸多奈哌齐与脱盐后的多奈哌齐 F 比较, 如图 1 中 A 和 B 所示, 外观从片状变成碎片, 盐酸多奈哌齐的 D_{50} 是 64.2 μm, 而多奈哌齐 F 的 D_{50} 是 33.7 μm。此外, 盐酸多奈哌齐熔点也从 238.27 °C 下降到 98.14 °C^[12-13]。脱盐后的多奈哌齐 F 通过复乳法制备得到具有丰富细孔结构的微球 (D_{50} 是 122.3 μm), 不仅增加了可压缩性, 并且增加溶出介质的侵入, 通过浓度扩散提高溶出效率。将微球与多奈哌齐的预混物压缩得到的棒状物, 微球颗粒均匀分布没有被破坏, 然后将棒状物浸泡包衣。从图 1F 可见, 植入剂均匀包裹一层包衣膜, 致密性良好, 而植入剂内部 (图 1E), 仍然可以清晰看到微球的堆叠结构, 而且紧密联系。



A-盐酸多奈哌齐;B-多奈哌齐 F 晶;C-多奈哌齐微球;D-未包衣多奈哌齐植入剂;E-多奈哌齐植入剂的内部结构;F-多奈哌齐植入剂的包衣层。
图 1 多奈哌齐植入剂制备过程的电镜图

多奈哌齐微球的粒径分布见图 2,多奈哌齐的热分析图谱见图 3,XRD 图见图 4。

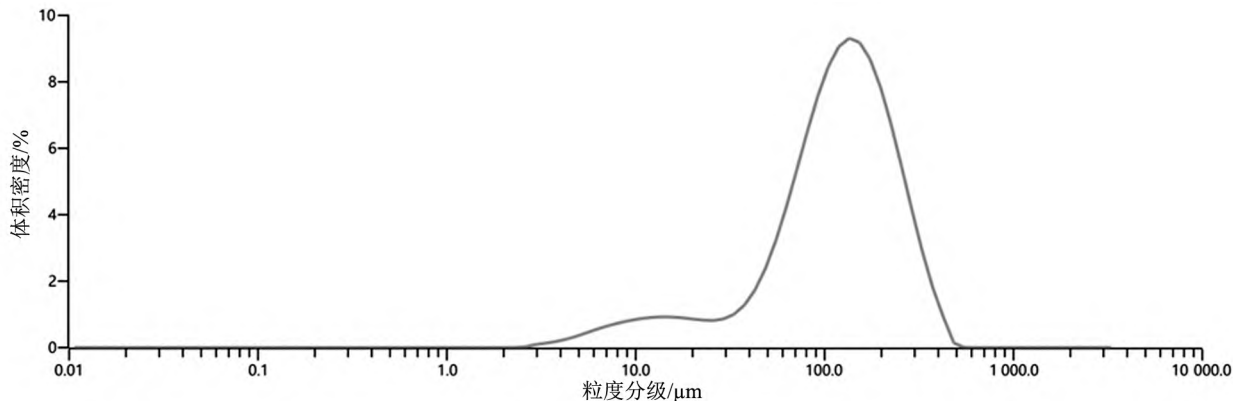


图 2 多奈哌齐微球的粒径分布

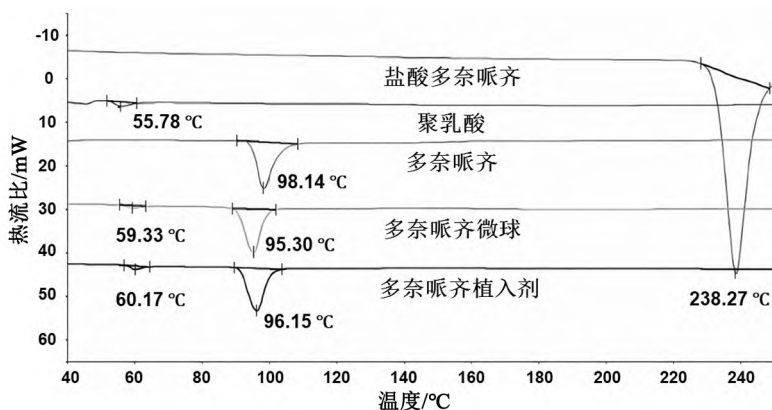


图 3 多奈哌齐的热分析图谱

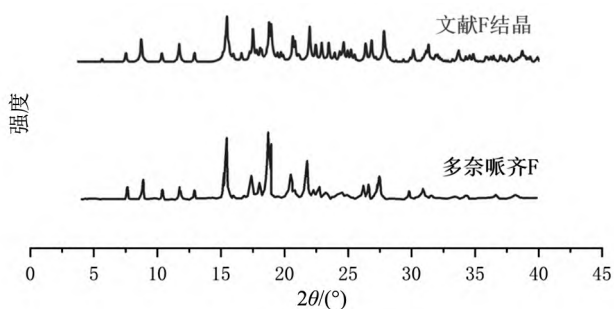


图 4 多奈哌齐的 XRD 图(文献 F 结晶来自参考文献^[13])

不同阶段的 D_{50} 粒径、载药量和包封率比较结果见表 1。

表 1 不同阶段的 D_{50} 粒径、载药量和包封率比较结果

阶段	$D_{50}/\mu\text{m}$	载药量/%	包封率/%
盐酸多奈哌齐	64.2	—	—
多奈哌齐 F	33.7	—	—
多奈哌齐微球	122.3	47.8	95.6
多奈哌齐植入剂	—	60.1	96.6

2.2 体外溶出度

多奈哌齐被制备成微球,压缩后再包衣,意味着经过三种手段的处理,使药物溶出行为得到有效控制,相较于单一微球

技术能够实现更长效的释放。而外加的多奈哌齐填补了前期溶不出来的问题,制剂展现了速释与缓释结合,多重控制相联合的缓释行为,使体外溶出接近 0 级稳定的动力学。微球的溶出时间在 40 d,而植入剂的溶出时间延长到 80 d 以上,如图 5 所示。

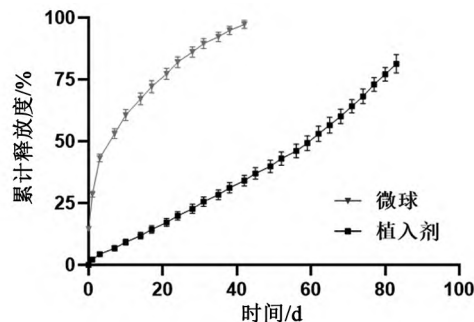


图 5 多奈哌齐微球和植入剂的溶出度曲线

2.3 稳定性考察

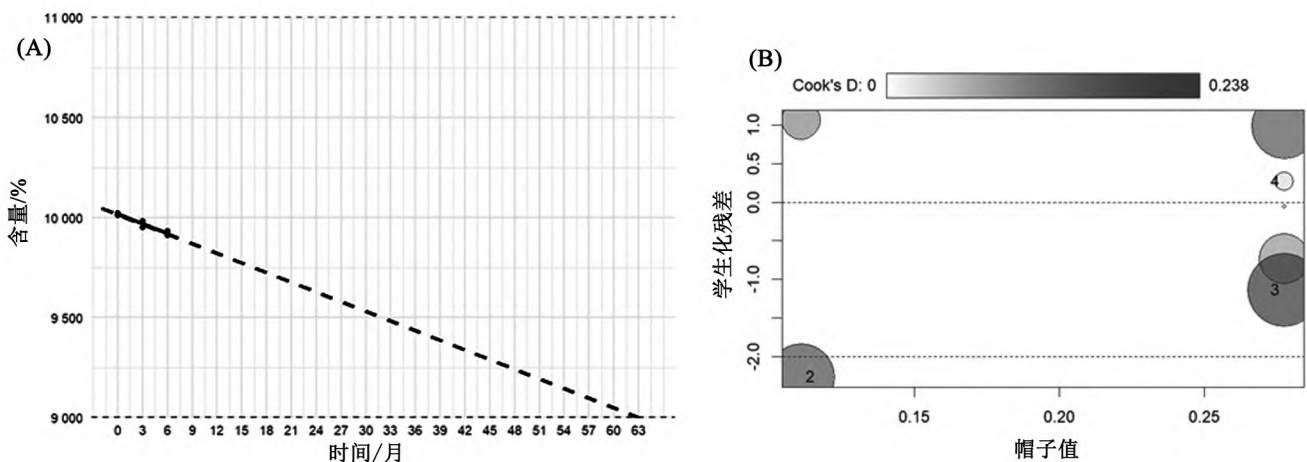
多奈哌齐植入在加速条件下和长期条件下进行 3 个月的稳定性考察,按照指导原则定期对多奈哌齐植入剂的外观、含量、有关物质和释放度进行考察,从稳定性数据(表 2)可知基本没有变化,对释放度无显著性影响。结果提示,多奈哌齐植入剂具有良好的稳定性。

关于药物稳定性数据分析的任务,包括数据可视化、线性回归分析、预测货架期含量、影响点分析以及交叉验证。加载 ggplot2、caret 和 car 数据包,利用 model 函数进行批次的稳定性回归:含量(%)=100.172-0.161×时间,summary(model)函数显示模型残差中位值为-0.067、残差标准误差 0.028、调整后 R^2 为 0.933, p 值是 0.003<0.05,帮助理解时间对含量的影响及其显著性。其次,通过 predict 函数预测模型货架期(低于 90%)在 60

个月内。利用 influencePlot(model)函数为每个观测点对模型参数的影响程度,识别出可能的异常值或高度影响模型拟合的数据点。最后,在 train 函数下完成交叉验证,10 折交叉验证的 RMSE(均方根误差)为 1.450×10^{-5} ,Cook's D 值在 0.238 内表示观测值对模型的影响较小,更接近总体的平均值。具体数据见表 2 和图 6。

表 2 稳定性的结果

项目	保存状态	保存条件		时间/月	实验项目	实验结果
		温度/℃	湿度/%			
加速试验	茶色 10 mL 西林瓶水针胶塞	40	75	3	外观,含量,有关物质,释放度	无显著性变化
长期试验	茶色 10 mL 西林瓶水针胶塞	25	60	3	外观,含量,有关物质,释放度	无显著性变化



A-含量变化趋势曲线;B-模型交叉验证。

图 6 制剂的预测和模型评价结果

2.4 药代动力学研究

从图 7 可见,DPZ-IM 皮下给药后,迅速吸收,在第 10 天出现峰浓度,然后缓慢释放到达 60 d。相比较,DPZ 的吸收更快,然后迅速进入消除,维持仅 1 d。DPZ-MS 的维持时间约 20 d,达

峰浓度时间在第 10 天。数据经过 PKSolver 软件处理得到(表 3),药代动力学参数显示多奈哌齐 F、微球组(25 mg/kg)和植入剂组(25 mg/kg)的 C_{max} 分别为 373.434 1,19.360 和 7.950 ng/mL, AUC_{0-1} 分别为 150.809,128.384 和 139.672 ng/(mL·d)。

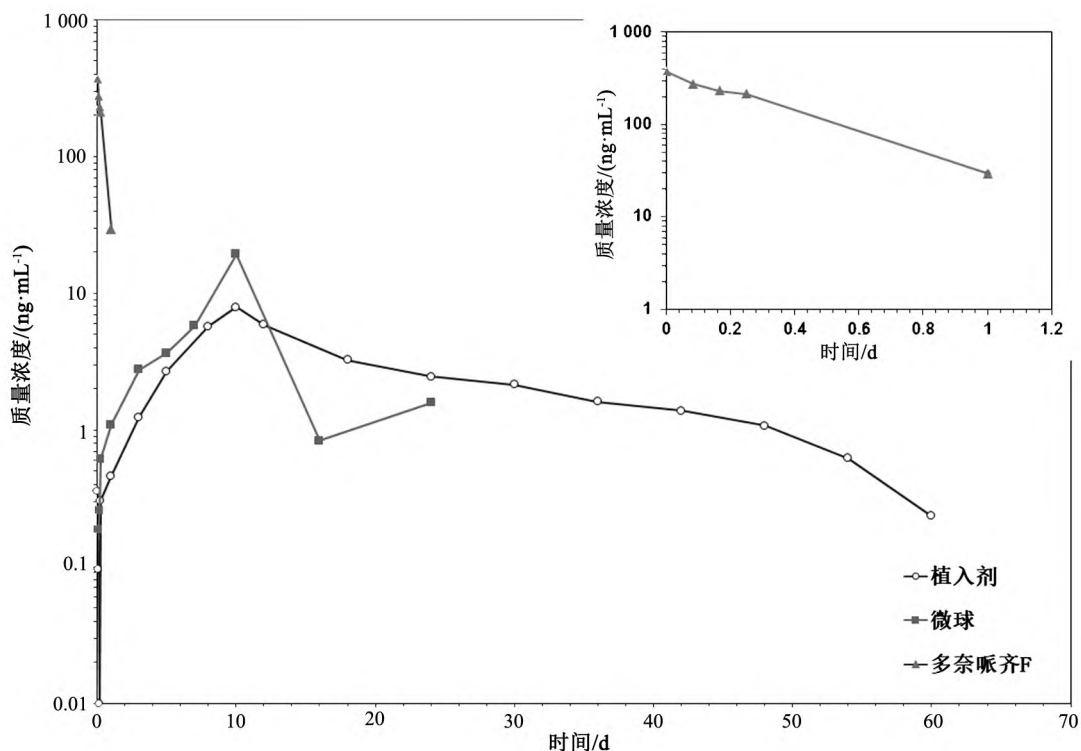


图 7 多奈哌齐制剂的药时曲线图

表3 多奈哌齐制剂的药代动力学数据

参数	多奈哌齐 F	微球组	植入剂
$t_{1/2}/d$	0.277	4.202	5.470
T_{max}/d	0.001	10.000	10.000
$C_{max}/(ng \cdot mL^{-1})$	373.434	19.360	7.950
$AUC_{0-t}/[ng \cdot (mL \cdot d)^{-1}]$	157.809	128.384	139.672
$AUC_{INF}/[ng \cdot (mL \cdot d)^{-1}]$	169.622	137.967	141.481
$V_d/[mg \cdot (ng \cdot mL^{-1})^{-1}]$	0.012	0.220	0.279
$CL/[mg \cdot [(ng \cdot mL^{-1}) \cdot d^{-1}]^{-1}]$	0.029	0.036	0.035
MRT_{INF}/d	0.324	11.309	21.647

注: $t_{1/2}$ ——半衰期; T_{max} ——药物在体内的最大浓度时间; C_{max} ——给药后出现的血药浓度最高值; AUC_{0-t} ——0到t时间的血药浓度点,通过梯形方法求得的曲线下面积; AUC_{INF} ——从给药开始到理论外推无穷远,血药浓度点与时间的曲线下面积; V_d ——当药物在体内达动态平衡后,体内药量与血药浓度之比; CL ——机体清除器官在单位时间内清除药物的血浆容积; MRT_{INF} ——从给药开始到理论外推无穷远,药物分子在体内停留的时间。

3 结论

与传统的单一手段控制药物释放相比,本研究采用速释与缓释相结合,微球压缩联合包衣膜控制的多重释药系统,开发了一种多奈哌齐缓释植入剂。研究表明,多奈哌齐缓释植入剂具有稳定物理性质和高载药量,体外释放度研究和药代动力学研究均显示其能够实现长达两个月以上的缓释效果,且在加速和长期稳定性考察中表现出良好的稳定性,具有显著的优势,有获得良好的临床应用效果的可能性,为后续缓释制剂研究提供一种新的研究思路。

参考文献

- [1] 任汝静,鹏殷,王志会,等.中国阿尔茨海默病报告 2021 [J].诊断学理论与实践,2021,20(4):317-337.
- [2] 徐勇,王军,王虹峥,等.2023 中国阿尔茨海默病数据与防控策略[J].阿尔茨海默病及相关病杂志,2023,6(3):175-192.
- [3] HUANG Q, LIAO C, GE F, et al. Acetylcholine bidirectionally regulates learning and memory [J]. Journal of Neurorestoratology, 2022, 10(2): 100002.
- [4] KOSASA T, KURIYA Y, MATSUI K, et al. Inhibitory effect of orally administered donepezil hydrochloride (E2020), a novel treatment for Alzheimer's disease, on cholinesterase activity in rats [J]. European Journal of Pharmacology, 2000, 389(2/3): 173-179.
- [5] BRYSON H M, BENFIELD P. Donepezil [J]. Drugs & Aging, 1997, 10(3): 234-239.
- [6] 国际人用药品注册技术要求协调会. 稳定性数据的评价 QIE [S]. 国际人用药品注册技术要求协调会, 2003.
- [7] PATIL S R, NERURKAR K K, KALAMKAR A M, et al. Val-

- idated LC-MS/MS method for quantification of agomelatine in human plasma and its application in a pharmacokinetic study [J]. Journal of Mass Spectrometry, 2012, 47(1): 23-28.
- [8] TONG Q, HOU X, FANG J, et al. Determination of dihydro-myricetin in rat plasma by LC-MS/MS and its application to a pharmacokinetic study [J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2015, 114: 455-461.
- [9] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 [S]. 四部 9012. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 466-471.
- [10] LI C, LANG J, WANG Y, et al. Self-assembly of CXCR4 antagonist peptide-docetaxel conjugates for breast tumor multi-organ metastasis inhibition [J]. Acta Pharmaceutica Sinica B, 2023, 13(9): 3849-3861.
- [11] ZHANG Y, HUO M, ZHOU J, et al. PKSolver; an add-in program for pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis in Microsoft Excel [J]. Computer Methods and Programs in Biomedicine, 2010, 99(3): 306-314.
- [12] ALSHETALI A, ALMUTAIRY B K, ALSHEHRI S M, et al. Development and characterization of sustained-released donepezil hydrochloride solid dispersions using hot melt extrusion technology [J]. Pharmaceutics, 2021, 13(2): 213.
- [13] PARK Y, LEE J, LEE S H, et al. Crystal structures of tetramorphic forms of donepezil and energy/temperature phase diagram via direct heat capacity measurements [J]. Crystal Growth & Design, 2013, 13(12): 5450-5458.

(本文文献格式: 颜携国, 刘代春, 曾哲. 多奈哌齐植入剂的制备及体内外研究 [J]. 山东化工, 2024, 53(23): 70-74.)

(上接第 69 页)

参考文献

- [1] 全国天然气标准化技术委员会 (SAC/TC 244). 进入天然长输管道的气体质量要求: GB/T 37124—2018 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2019.
- [2] 国家能源局. 天然气脱水设计规范: SY/T 0076—2023 [S]. 北京: 石油工业出版社, 2023.
- [3] 孙为志, 曾树兵, 陈文峰, 等. 海洋平台新型天然气脱水技术探讨 [J]. 节能减排, 2019, 22(5): 95-97.
- [4] 王飞, 付峻, 苗建. HYSYS 软件在某海上气田三甘醇脱水工艺中的应用 [J]. 石油与天然气化工, 2019, 48(4): 20-26.
- [5] 崔伟, 宋学超, 罗金华, 等. 顺北二区高含硫天然气脱水工艺技术研究 [J]. 石油与天然气化工, 2022, 51(3): 16-22.
- [6] 周军, 肖瑶, 孙建华, 等. 储气库地面脱水系统能耗优化方

- 法比选 [J]. 天然气化工 (C1 化学与化工), 2022, 47(2): 129-136.
- [7] 范学君, 李巍, 李华山, 等. 海上平台三甘醇脱水装置故障分析及工艺优化 [J]. 石油与天然气化工, 2024, 53(1): 14-19.
- [8] 刘焯, 王瑛, 刘明川, 等. 基于 HYSYS 的三甘醇脱水工艺分析及优化调节研究 [J]. 油气田地面工程, 2023, 42(10): 8-14.
- [9] 刘博. 天然气三甘醇吸收塔脱水工艺参数优化研究 [J]. 石油和化工设备, 2023, 26(12): 27-30.

(本文文献格式: 陈万贵, 于同川, 范学君, 等. 基于 HYSYS 的渤海某油田三甘醇脱水工艺优化实验研究 [J]. 山东化工, 2024, 53(23): 64-69.)