

文章编号：(2008)03-0116-08

盐酸文拉法辛大鼠在体肠吸收特性考察

金玲宇, 张宇, 马妮楠, 孙彦辉, 焦成美, 李三鸣

(沈阳药科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110016)

摘要：目的 研究盐酸文拉法辛大鼠在体肠吸收特性，为制剂设计提供生物药剂学依据。方法 采用大鼠在体肠单向灌流技术，从吸收部位、药物质量浓度、灌流速度3方面对盐酸文拉法辛的各肠段吸收特性进行考察；对用质量法和酚红法计算的净水流量值(F_{NW})、药物吸收速率常数(k_a)和药物表观吸收系数(P_{app})进行比较。结果 各肠段间的 k_a 和 P_{app} 值无显著性差异($P > 0.05$)；药物质量浓度对 k_a 和 P_{app} 影响无显著性差异($P > 0.05$)；灌流速度对 k_a 和 P_{app} 值的影响非常显著($P < 0.01$)；质量法计算所得的 F_{NW} 、 k_a 、 P_{app} 值都略高于酚红法。结论 盐酸文拉法辛大鼠肠吸收机制为被动扩散，其吸收符合一级动力学特征，适于制备口服1次缓控释给药系统；质量法避免了加入标示物给实验带来的误差等问题，可以作为大鼠单向灌流在体肠吸收实验中校正灌流液体积的有效方法。

关键词：药剂学；肠吸收；单向灌流法；盐酸文拉法辛；被动扩散

中图分类号：R94 **文献标志码：**A

在口服药物制剂的处方前研究中，有必要对药物在口服后体内的吸收情况进行预测。小肠是药物吸收的主要部位，评价药物在肠道吸收(透过性)的方法有离体法、在体法、体内法等多种方法^[1-7]。在体法中，近年国外多采用与人体相关性良好、吸收速率稳定的单向灌流法研究药物的肠吸收。盐酸文拉法辛(venlafaxine hydrochloride)为选择性的5-羟色胺(5-HT)和去甲肾上腺素再摄取抑制剂，是一种新型抗抑郁药，具有起效快、不良反应少、疗效好等特点，被认为是有效的抗抑郁药^[8]。研究该药在肠道各区段的吸收特性对于设计盐酸文拉法辛的长效缓控释制剂具有十分重要的作用。盐酸文拉法辛肠吸收研究国内外均未见报道。作者采用大鼠在体单向灌流法，通过测定盐酸文拉法辛在小肠各段的吸收情况以及在不同药物质量浓度和不同灌流速度下的肠吸收实验，对盐酸文拉法辛的吸收部位和吸收动力学进行探讨，为制剂设计提供生物药剂学依据。

1 仪器与材料

Jasco 高效液相色谱仪(日本 Jasco 公司)，UV-9100 紫外-可见分光光度计(北京瑞利分析仪器公司)，HL-2 恒流泵(上海精科实业有限公司)，ESJ210-4 精密电子天平(沈阳龙腾电子称量仪器有限公司)，BCFCO 长风电热恒温水浴锅(浙江余姚电表实业公司)，ZS501-A 恒温水浴振荡器(辽宁博大科学仪器有限公司)。

盐酸文拉法辛原料药(上海中业医药化工有限公司)，酚红(沈阳试剂三厂)，乙腈(色谱纯，山东禹城化工厂)，乌拉坦(上海曹扬第二中学化工厂)，三乙胺(分析纯，天津博迪化工有限公司)，

收稿日期：2007-11-12

作者简介：金玲宇(1981-)，女(朝鲜族)，辽宁抚顺人，硕士研究生，Tel.024-23986258，E-mail jinlingyu1981@163.com；李三鸣(1957-)，男(汉族)，辽宁开原人，教授，主要从事药物新剂型与新技术的研究，Tel.024-23986258，E-mail li_sanming@sina.com。

Krebs-Ringer's 营养液(自制)。

Wistar 雄性大鼠, 体质量 250 ~ 300 g, 由沈阳药科大学实验动物中心提供, 动物合格证号 SYXK(辽)2003-008。

2 方法与结果

2.1 大鼠在体肠单向灌流实验

试验前用供试液将管道冲洗至出液口药物质量浓度与供试液质量浓度相同, 以消除试验过程中管路对药物吸附的影响。取禁食12 h(可自由饮水)的大鼠, 腹腔注射质量分数为20%的乌拉坦麻醉($1.0 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$), 固定并维持体温。沿腹中线打开腹腔, 分离待考察肠段, 长度10 cm, 于两端切口, 用预热至37℃的生理盐水冲洗, 插管(进、出液口插入深度均约3 cm)后结扎。伤口处用浸有生理盐水的脱脂棉覆盖保湿, 红外灯下保温。进口处用已知质量的装有供试液的小瓶进行灌流, 流速 $0.2 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, 每隔15 min在出液口用另一已知质量的小瓶收集(迅速更换下一个供试液小瓶和收集液小瓶), 称量此时供试液小瓶和收集液小瓶的质量。同时测定酚红和盐酸文拉法辛的质量浓度, 实验持续时间为105 min, 最后用空白灌流液将肠道冲洗5 min, 将冲洗液完全收集, 测定其中酚红的质量浓度^[9]。试验结束后处死大鼠, 剪下被考察的肠段, 测量其长度(l)和内径(r), 分别采用质量法和酚红法计算药物吸收速率常数(k_a)和表观吸收系数(P_{app})。

2.2 肠灌流液中盐酸文拉法辛和酚红的含量测定

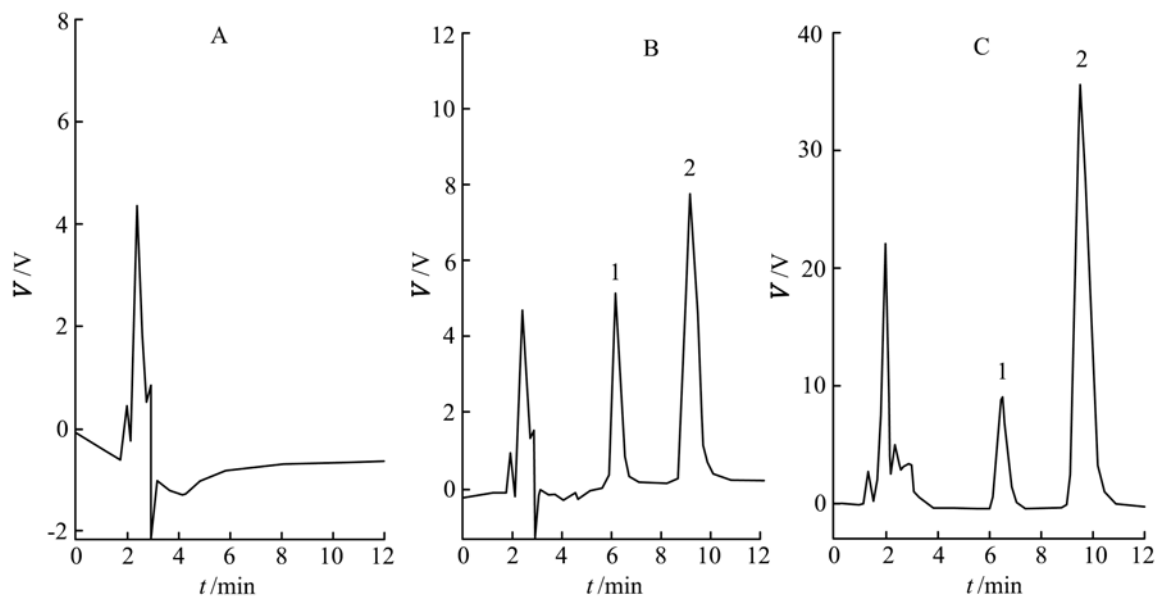
采用 HPLC 法同时测定肠灌流液中酚红和盐酸文拉法辛的质量浓度。

色谱条件为流动相:乙腈-0.1 mol·L⁻¹磷酸二氢氨(体积比 25:75);流速:1.0 mL·min⁻¹;检测波长:229 nm;柱温:40℃;进样:20 μL。

按“2.1”条操作收集105 min后的空白肠灌流液,用此肠灌流液配制不同质量浓度的酚红和盐酸文拉法辛标准溶液,经HPLC法测定,在此条件下空白肠灌流液不干扰酚红和盐酸文拉法辛的测定,盐酸文拉法辛和酚红的保留时间分别为9.117 min和6.125 min(见图1)。酚红质量浓度(ρ)在10~80 mg·L⁻¹内与峰面积(A)呈良好的线性关系,其线性回归方程为 $A=1.328 2\times 10^4\rho-2.984 4\times 10^4$ ($r=0.999 9$);盐酸文拉法辛质量浓度(ρ)在5~200 mg·L⁻¹内与峰面积(A)呈良好的线性关系,其线性回归方程为 $A=2.236 8\times 10^4\rho-5.797 5\times 10^4$ ($r=0.999 8$)。高、中、低3种质量浓度的回收率均大于98%;日内、日间RSD均小于3%。

2.3 盐酸文拉法辛在空白肠灌流液中的稳定性考察

用空白肠灌流液配制10 mg·L⁻¹的盐酸文拉法辛供试液,在37℃水浴中放置4 h,分别于1、2、3、4 h取样,进行HPLC测定,比较放置前后峰面积。结果表明,盐酸文拉法辛在肠灌流液中含量没有明显变化(RSD = 1.52%),说明盐酸文拉法辛在灌流液中4 h内是稳定的。



A—Blank intestinal perfusion solution ; B—Venlafaxine hydrochloride and phenol red in intestinal perfusion samples at $t=0$ min ; C—Venlafaxine hydrochloride and phenol red in intestinal perfusion samples at $t=105$ min ; 1—Phenol red; 2—Venlafaxine hydrochloride

Fig. 1 HPLC chromatogram of venlafaxine hydrochloride and phenol red in rat's intestine perfusion solution

2.4 质量法和酚红法比较

净水流量(net water flux, F_{NW})的计算:

$$\text{质量法: } F_{NW} = \frac{V_{in} - V_{out}}{l};$$

$$\text{酚红法: } F_{NW} = \frac{vt}{l} \cdot \left(1 - \frac{\rho_{PR,in}}{\rho_{PR,out}}\right).$$

药物吸收速率常数(k_a)的计算:

$$\text{质量法: } k_a = \left(1 - \frac{\rho_{VH,out}}{\rho_{VH,in}} \cdot \frac{V_{out}}{V_{in}}\right) \cdot \frac{v}{V};$$

$$\text{酚红法: } k_a = \left(1 - \frac{\rho_{VH,out}}{\rho_{VH,in}} \cdot \frac{\rho_{PR,in}}{\rho_{PR,out}}\right) \cdot \frac{v}{V}.$$

药物表观吸收系数(P_{app})的计算:

$$\text{质量法: } P_{app} = \frac{-v \ln\left(\frac{\rho_{VH,out}}{\rho_{VH,in}} \cdot \frac{V_{out}}{V_{in}}\right)}{2 \cdot rl};$$

$$\text{酚红法: } P_{app} = \frac{-v \ln\left(\frac{\rho_{VH,out}}{\rho_{VH,in}} \cdot \frac{\rho_{PR,in}}{\rho_{PR,out}}\right)}{2 \cdot rl}.$$

上述公式中: V_{in} 和 V_{out} 分别为肠道进出口灌流液的体积(mL, 并假定进出口灌流液质量浓度

为 $1.0 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$) ; $\rho_{\text{PR,in}}$ 和 $\rho_{\text{PR,out}}$ 分别为肠道进出口灌流液中酚红盐酸文拉法辛的质量浓度($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$) ; $\rho_{\text{VH,in}}$ 和 $\rho_{\text{VH,out}}$ 分别为肠道进出口灌流液中酚红的质量浓度($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$) ; l 和 r 分别为被灌流肠段的长度(cm)和横截面半径(cm) ; v 为灌流速度(约 $0.2 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) ; t 为灌流时间(约 0.25 h) ; V 为灌流肠段的体积。

以空肠段为考察对象,分别采用质量法和酚红法计算净水流量值(F_{NW})、药物吸收速率常数(k_a)、药物表观吸收系数(P_{app}),结果见表1。

Table 1 Comparison of F_{NW} , k_a and P_{app} estimated by gravimetric and phenol red methods for venlafaxine hydrochloride ($n=7$, animal preparations)

Animal No.	Gravimetric			Phenol red		
	$F_{\text{NW}}/(\mu\text{L}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1})$	$k_a\times 10^{-2}/\text{min}^{-1}$	$P_{\text{app}}\times 10^{-3}/(\text{cm}\cdot\text{min}^{-1})$	$F_{\text{NW}}/(\mu\text{L}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1})$	$k_a\times 10^{-2}/\text{min}^{-1}$	$P_{\text{app}}\times 10^{-3}/(\text{cm}\cdot\text{min}^{-1})$
1	64.33	9.29	19.30	-78.11	5.26	14.94
2	65.33	8.20	13.93	30.87	5.46	15.81
3	41.98	6.70	11.52	-21.28	4.59	12.27
4	48.76	7.69	7.88	59.35	6.64	12.46
5	38.41	8.53	8.70	69.89	7.72	6.35
6	39.50	11.59	10.51	65.20	8.39	8.27
7	53.43	7.85	12.21	55.80	7.22	7.78

F_{NW} —Net water flux; k_a —Absorption rate constant; P_{app} —Apparent absorption coefficient

由表1看出,质量法计算的净水流量平均值($50.25 \mu\text{L}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)明显高于酚红法($25.96 \mu\text{L}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$),前者约为后者的2倍,且质量法测得的净水流量的相对标准偏差($\text{RSD}=22.42\%$)明显低于酚红法($\text{RSD}=214.24\%$)。质量法计算的 k_a 的平均值和 P_{app} 的平均值(8.55 min^{-1} 和 $12.01 \text{ cm}\cdot\text{min}^{-1}$)都略高于酚红法(6.47 min^{-1} 和 $11.12 \text{ cm}\cdot\text{min}^{-1}$);而用质量法计算的 k_a 值和 P_{app} 值的 RSD 值(18.20% 和 31.79%)都略低于酚红法(21.74% 和 33.18%)。以上试验数据表明,大鼠在体肠吸收实验中,质量法可以替代酚红法对灌流液体积进行校正。因其不涉及任何其他物质质量浓度的测定,且实验过程中使用的是小口西林瓶盛装供试液和收集液,避免了液体蒸发造成的实验误差。因此质量法更能直接真实的反映肠道吸收水分的实际情况,提高净水流量、药物吸收速率常数和药物表观吸收系数的准确度。

2.5 药物肠吸收影响因素考察

2.5.1 最佳吸收部位的考察

实验考察的各肠段区间如下:十二指肠段为自幽门下 1 cm 处开始;空肠段为自幽门 15 cm 处开始;回肠段为自盲肠上行 20 cm 处开始;结肠段为紧邻盲肠至直肠。以质量浓度为 $10 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的盐酸文拉法辛肠灌流液($\text{pH} 7.4$)对各肠段进行灌流,灌流速度为 $0.2 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$,每个肠段实验持续 105 min ,用质量法计算各肠段的 k_a 和 P_{app} 值,结果见表2、图2。

Table 2 Effect of regions of intestinal on absorption parameters of venlafaxine hydrochloride (mean \pm s, $n=4$)

Parameters	Duodenum	Jejunum	Ileum	Colon
$k_a\times 10^{-2}/\text{min}^{-1}$	9.797 \pm 1.11	8.32 \pm 1.79	7.33 \pm 2.10	6.62 \pm 2.52
$P_{\text{app}}\times 10^{-3}/(\text{cm}\cdot\text{min}^{-1})$	15.579 \pm 0.661	12.579 \pm 0.829	10.839 \pm 0.515	9.679 \pm 0.618

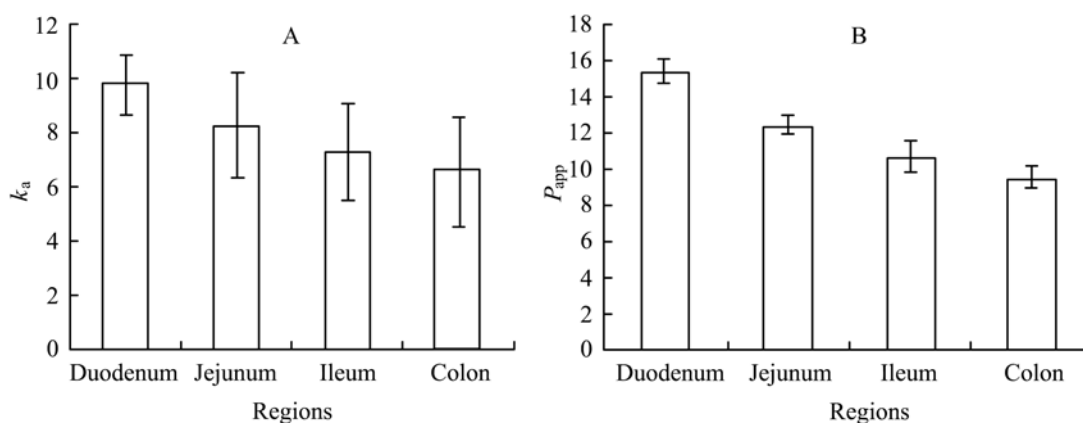


Fig. 2 k_a (A) and P_{app} (B) in different intestine regions

经方差分析, 盐酸文拉法辛在不同肠段间的 k_a 和 P_{app} 值按十二指肠、空肠、回肠、结肠顺序依次下降。各肠段间的 k_a 值和 P_{app} 值无显著性差异 ($P > 0.05$)。小肠段(十二指肠、空肠、回肠)的 k_a 值和 P_{app} 值略大于结肠段, 但药物的吸收量变化不大。盐酸文拉法辛在全肠道吸收较好, 吸收窗主要在小肠, 且小肠内无明显的特定吸收部位。

2.5.2 不同药物质量浓度对肠吸收的影响

用 Krebs-Ringer 营养液配制质量浓度分别为 10、80、200 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 盐酸文拉法辛供试液。以空肠段为灌流部位, 灌流速度 $0.2\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, 每种质量浓度条件下持续 105 min, 照“2.1”条方法操作, 每 15 min 换液。用质量法计算 k_a 和 P_{app} 值, 结果见表 3、图 3。

Table 3 Effect of concentration on absorption parameters of venlafaxine hydrochloride (mean \pm s, $n=4$)

$\rho(\text{venlafaxine hydrochloride})/(\text{mg}\cdot\text{L}^{-1})$	$k_a \times 10^{-2}/\text{min}^{-1}$	$P_{app} \times 10^{-3}/(\text{cm}\cdot\text{min}^{-1})$
10	27.51 \pm 1.67	5.23 \pm 1.18
80	29.14 \pm 3.31	6.91 \pm 0.93
200	32.90 \pm 4.21	7.13 \pm 0.75

经方差分析, 盐酸文拉法辛在 10 ~ 200 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 质量浓度内, 药物的 k_a 和 P_{app} 无显著性差异 ($P > 0.05$)。盐酸文拉法辛的吸收不受自身质量浓度抑制; 盐酸文拉法辛主要以被动扩散机制吸收入体循环。

2.5.3 不同灌流速度对肠吸收的影响

以空肠段为灌流部位, 供试液盐酸文拉法辛质量浓度为 20 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。灌流速度由低到高, 依次为 0.2、0.4、0.8、1.0 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$, 各流速均维持 45 min, 照“2.1”条方法操作, 每 15 min 换液, 改变流速前须用供试液 5 mL 对肠道进行清洗。用质量法计算两种不同灌流速度下药物 k_a 和 P_{app} 值, 结果见图 4、表 4。

经方差分析, 不同灌流速度对药物 k_a 和 P_{app} 的影响有高度显著性差异 ($P < 0.01$), 随灌流速度的加快, k_a 和 P_{app} 呈线性增大 ($r = 0.9995$); 随灌流速度加快, 药物吸收增加。

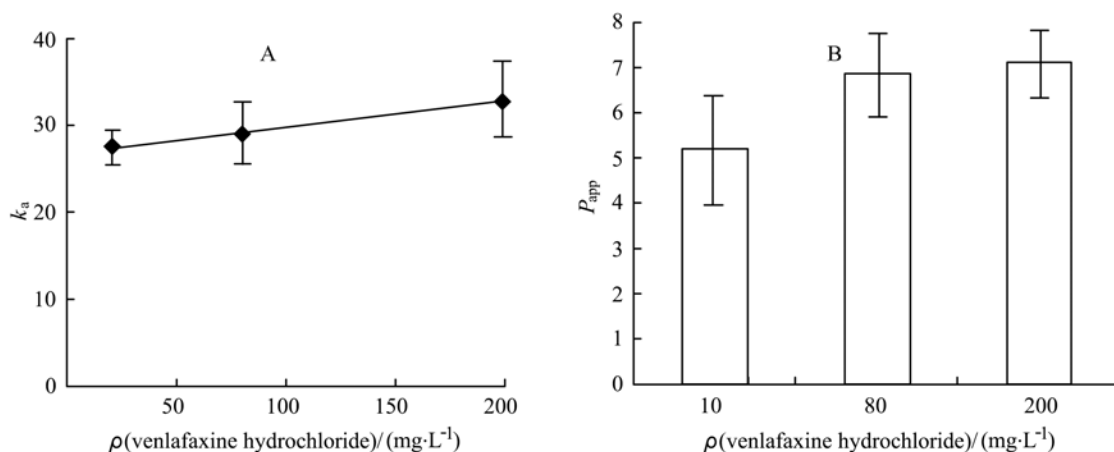


Fig. 3 k_a (A) and P_{app} (B) at different venlafaxine hydrochloride concentrations

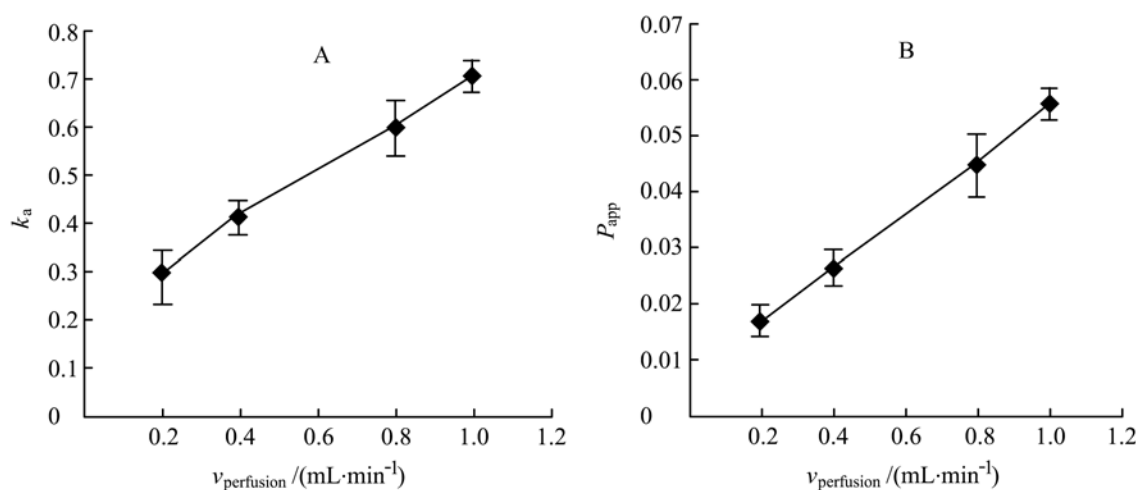


Fig. 4 k_a (A) and P_{app} (B) as a function of perfusion flow rate ($v_{perfusion}$) in rat single-pass intestinal perfusion experiment

Table 4 Effect of perfusion flow rate ($v_{perfusion}$) on k_a and P_{app} of venlafaxine hydrochloride (mean \pm s, $n=4$)

$v_{perfusion}$ / (mL·min ⁻¹)	$k_a \times 10^{-2}$ / min ⁻¹	$P_{app} \times 10^{-3}$ / (cm·min ⁻¹)
0.2	29.14 \pm 5.67	17.107 \pm 2.556
0.4	41.32 \pm 3.29	26.563 \pm 3.048
0.8	60.23 \pm 5.87	44.66 \pm 5.784
1.0	70.44 \pm 3.22	55.84 \pm 2.63

3 讨论

a. 吸收部位的研究可通过离体、在体、体内等多种方法进行。目前国内多采用检测设备较简易的在体循环法评价药物在肠道的吸收情况。该法长时间(4~6 h)以较高流速(2~50 mL·min⁻¹)回流供试液,会对肠黏膜造成损伤,导致药物的吸收增大,使测得值与真实值有较大偏差。近年国外多采用单向灌流法^[10-11],该法以较低的流速(0.2~0.3 mL·min⁻¹)对一定肠段进行单向灌流,与在体循环法相比,实验条件与口服给药后药物接触的肠道环境较接近,更能准确评价药物在胃肠道的吸收性质。

b. 在单向灌流法中,由于肠道对水分的吸收会导致灌流液体积随时间变化而减少,因此采用该法的关键是需选用肠不吸收的物质作为灌流液体积的标示物(“nonabsorbed” marker),目前多选用

酚红和 ^{14}C 标记的聚乙二醇。然而,灌流过程中酚红往往也有一定程度的肠吸收,且其本身还可能干扰某些化合物的肠道转运或分析测定;标记的聚乙二醇由于具有放射性,存在人体安全性问题,且检测方法特殊,很难在普通实验室广泛应用。基于以上原因,本实验中采用了相对简单的质量法(gravimetric method)来标示灌流液体积,从而避免了以酚红为标示物给测定带来的误差等问题。

c. 采用质量法计算 k_a 和 P_{app} 值与传统的酚红法相比^[12],由于质量法只需检测灌流液中药物的质量浓度,不涉及标示物质量浓度的测定,因此降低了检测的工作量,且可避免标示物本身对某些化合物的肠道转运或分析的干扰和放射性标示物对人体安全性的影响,是一种值得普遍推广的大鼠在体肠吸收研究方法。

d. 灌流速度在一定程度上代表了肠道蠕动的生理状态。肠壁细胞膜是一种含有亲水层和亲脂层的类脂结构,肠壁细胞膜中靠近生物膜表面的相对静止层具有一定厚度,且与亲水层无明显交界。药物在被吸收过程中,先以扩散方式通过静止层,再通过生物膜的类脂质层。药物的转运速率是水层和类脂质层共同作用的结果。由被动扩散公式分析: $J=k_e c$, (J 为单位长度肠段上单位时间内的药物吸收量, k_e 为膜通透系数, c 为肠液中的药物浓度)其中 $k_e=D/[\delta_a+(\delta_m/P_{O-W})]$ 。式中: D 为膜内扩散速率常数, δ_a 为水层厚度; δ_m 为膜层厚度, P_{O-W} 为膜油水分分配系数;可见 δ_a 的改变将影响膜通透系数 k_e 。如果肠灌流速度太快则会使静止层变薄, δ_a 减小, k_e 增加,导致测得的吸收值大于实际值。因此,肠灌流速度对药物在肠道的吸收影响很大,速度不能太快。有报道健康志愿者体内肠灌流速度多选用 $2\sim 3\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$,由于大鼠肠道的直径约为人体肠道的 $1/10$,因而选择较低灌流速度 $0.2\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$,更接近人体空腹状态的实际情况。

e. 各肠段 pH 值分别为:十二指肠 4.0~5.0;空肠 5.0~6.0;回肠 6.0~8.0;结肠 7.0~8.0。通过实验可知,虽然结肠段与小肠各段间的吸收速率常数有显著性差别,但小肠各段的吸收速率常数和表观吸收系数均较大且数值比较接近,因此可以认为盐酸文拉法辛在整个肠段均有良好吸收。其原因可能是由于盐酸文拉法辛在水中、醇中的溶解性都较好,脂溶性良好,所以受各肠段 pH 值的影响较小,药物吸收较好。

参考文献:

- [1] OSIECKA I, PORTER P A, BORCHARDT T, et al. *In vitro* drug absorption models I Brush border membrane vesicles, isolated mucosal cells and everted intestinal rings: Characterization and salicylate accumulation [J]. *Pharm Res*, 1985, 2(2): 284-293.
- [2] LEPPERT P S, FIX J A. Use of everted intestinal rings for *in vitro* examination of oral absorption potential [J]. *Pharm Sci*, 1994, 83(7): 976-981.
- [3] FAGERHOLM U, JOHANASSON M, LENNERNAS H. Comparison between permeability coefficients in rat and human jejunum [J]. *Pharm Res*, 1996, 13 (9): 1336-1342.
- [4] PASCAL L C, GILLES D, FRANCOIS C, et al. Influence of hydroxypropyl- β -cyclodextrin and dimethyl- β -cyclodextrin on diphenhydramine intestinal absorption in a rat *in situ* model [J]. *Int J Pharm*, 1998, 169 (2):

- 221-228.
- [5] POELMA F G J, TUKKER J J. Evaluation of the chronically isolated intrajejunal loop in the rat for the study of drug absorption kinetics[J]. J Pharm Sci, 1987, 76(3): 433-436.
- [6] 张莉, 陈大为, 李芳久, 等. 法莫替丁大鼠在体小肠吸收动力学研究[J]. 沈阳药科大学学报, 2001, 18(3): 170-172.
- [7] 张向荣, 潘卫三. 丹参酚酸A在大鼠小肠的吸收动力学研究[J]. 沈阳药科大学学报, 2002, 19(1): 14-17.
- [8] KHAN A, RUDOLPH R, BAUMEL B, et al. Venlafaxine in depressed geriatric outpatients: An open-label study [J]. Psychopharmacol Bull, 1995, 31: 753-759.
- [9] 聂淑芳, 潘卫三, 李伟, 等. 长春西汀的大鼠在体肠吸收的研究[J]. 中国医药工业杂志, 2005, 36(10): 625-628.
- [10] LENNERNAS H, FAGERHOLM M, RAAB Y, et al. Regional rectal perfusion, a new *in vivo* approach to study rectal drug absorption in man [J]. PharmRes, 1995, 12(3): 426-432.
- [11] BARBRA H S, CHAN O H, LU R H, et al. Comparison of intestinal permeabilities determined in multiple *in vitro* and *in situ* models: Relationship to absorption in humans [J]. Pharm Res, 1995, 12 (6): 693-699.
- [12] 朱玲玲, 李娟, 王广基. 地西洋的大鼠在体肠吸收机理研究[J]. 中国药科大学学报, 2006, 37(6): 507-511.

Intestinal absorption mechanism of venlafaxine hydrochloride in rats

JIN Ling-yu, ZHANG Yu, MA Ni-nan, SUN Yan-hui, JIAO Cheng-mei, LI San-ming
(School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

Abstract: Objective To investigate the *in situ* intestinal absorption property of venlafaxine hydrochloride in rats. **Methods** The absorption kinetics of venlafaxine hydrochloride at different segments of intestine, drug concentration and perfusion flow rate were studied by means of single perfusion technique; The values of net water flux (F_{NW}), drug absorption rate constant (k_a) and drug apparent intestinal permeability (P_{app}) by the gravimetry were compared with that by phenol red assay. **Results** Different regions of intestinal and drug concentration had few effect on k_a and P_{app} ($P > 0.05$); perfusion flow rate could significantly affect k_a and P_{app} ($P < 0.01$). The values of F_{NW} , k_a and P_{app} by the gravimetry were slightly higher than that by the phenol red assay. **Conclusions** The gravimetry may significantly correct the perfusion volume in the rat single-pass intestinal perfusion technique, which prevents the results from the systematic errors due to the addition of an external nonabsorbed marker. The absorption of venlafaxine hydrochloride complies with the passive transport mechanism. Venlafaxine hydrochloride is suitable to be prepared as sustained-release (or controlled-release) dosage forms which can be administered once a day.

Key words: pharmaceuticals; intestinal absorption; single-pass perfusion; venlafaxine hydrochloride; passive diffusion

(责任编辑 高明)