

文章编号: 1008 1542(2011)01-0069 06

盐酸小檗碱胃漂浮片的研制

岳红坤, 常明, 游雅, 邱树虹, 王婧, 乔宇

(石家庄学院化工学院, 河北石家庄 050035)

摘要: 为筛选盐酸小檗碱胃漂浮片的处方并评价其漂浮和体外释放特性, 根据辅料性质及制剂质量要求, 通过单因素实验及正交试验确定影响盐酸小檗碱胃漂浮片性能的主要参数, 确定了最优处方。采用干粉直接压片制得盐酸小檗碱胃漂浮片, 在人工胃液中考察其漂浮性能及溶出度, 并用紫外可见分光光度法检测其释药量。优选的处方为每片含 HPM C(K15M) 35 mg, 碳酸氢钠 20 mg, 羧甲基淀粉钠 47 mg, 聚乙二醇 6000(PEG6000) 为 15 mg。该处方研制的盐酸小檗碱胃漂浮片起漂时间小于 1 min, 持漂时间大于 12 h, 12 h 的累积释药量大于 80%。结果表明, 研制的盐酸小檗碱胃漂浮片具有良好的漂浮特性和释药性能, 且制作工艺简单。

关键词: 盐酸小檗碱; 胃漂浮片; 缓释; 正交试验

中图分类号: TQ460.6; R978

文献标志码: A

Preparation of gastroretentive floating tablets of berberine hydrochloride

YUE Hong-kun, CHANG Ming, YOU Ya, QIU Shu-hong, WANG Jing, QIAO Yu

(College of Chemical Technology, Shijiazhuang University, Shijiazhuang Hebei 050035, China)

Abstract: Our aim is to optimize the formula of gastroretentive floating tablets of berberine hydrochloride and to evaluate its buoyant and drug release characteristics in vitro. In accordance to the nature of adjuvant and the quality of preparation and by using the single factor experiments to determine the main parameters which impact the properties of the gastroretentive floating tablets of berberine hydrochloride, the optimum prescription and experimental conditions were determined. Tablets were prepared by direct compression with dry powder. The floating properties in the artificial gastric juice was studied and the UV visible spectrophotometry was used to detect the release volume of the gastroretentive floating tablets of berberine hydrochloride. Results show that the optimum prescription includes HPM C(K15M) 35 mg, NaHCO₃ 20 mg, CMS Na 47 mg and PEG6000 15 mg. The tablet begins to float in 1 min, and the floating time is over 12 h. The total drug release in vitro in 12 h is more than 80 percent. The prepared tablets have good behavior of floating and release characteristics, and the preparation is simple.

Key words: berberine hydrochloride; gastroretentive floating tablets; sustained release; orthogonal experiment

小檗碱(berberine)是一种异喹啉类生物碱,又名黄连素,具有广谱抗菌作用,对多种革兰氏阳性菌及阴性菌、结核杆菌和真菌均有抑制或杀灭作用,临床上一般使用其盐酸盐,已广泛用于治疗胃肠炎、细菌性痢疾等,疗效较好,副作用较小。近年来,临床研究拓宽了黄连素的适应症范围。研究发现:小檗碱不仅有显著的降血糖作用,而且对糖尿病人伴有的合并症高血压、高血脂、血栓形成及对神经病变均有很好的防治作用^[1]。胃漂浮片又称胃内滞留片,是将药物与一种或多种亲水胶体及其他辅料混合制成的缓控释剂型,利用浮力延长制剂在胃部的停留时间,药物从凝胶层缓缓扩散出来,其速度与亲水性高分子化合物的种类、性质和用量有关。胃内漂浮型缓释制剂使释放出的药物在胃部或缓缓经过十二指肠时而有充分的局部作用或吸收时间,对于一些在胃及十二指肠吸收或产生局部作用的药物,有利于充分发挥药效,提高生物利用度^[2]。由于盐酸小

收稿日期: 2010-06-19; 修回日期: 2010-11-15; 责任编辑: 张士莹

作者简介: 岳红坤(1970),女,河北石家庄人,讲师,硕士,主要从事药物研究与教学方面的研究。

鞣碱是有效的抗菌药物,常用于治疗胃炎、胃及十二指肠溃疡,将其制成胃漂浮片可在胃液中保持漂浮状态,并起缓释作用,使释放出的主药在胃部、十二指肠有充分的作用及吸收时间,因而能充分发挥药效,减少给药次数,有利于弱酸性药物在胃中的吸收,提高药物的生物利用度^[3],提高患者耐受性,从而在治疗胃炎、胃及十二指肠溃疡中发挥更好的疗效。

1 仪器与实验药品

DP30A型单冲压片机,北京国药龙立科技有限公司提供;YPF-200B型片剂硬度计,上海黄海药检仪器有限公司提供;RCZ-1A型溶出试验仪,上海黄海药检仪器有限公司提供;UV751GD紫外可见分光光度计,上海精密科学仪器有限公司提供。

盐酸小檗碱,北京恒业中远化工有限公司提供;HPMC(K15M, K100M),上海卡乐康包衣技术有限公司提供;碳酸钙,天津薄迪化工有限公司提供;碳酸氢钠,上海化学试剂四厂提供;PEG6000,成都市科龙化工试剂厂提供;十八醇,成都市科龙化工试剂厂提供;CMS-Na,山东聊城阿华制药有限公司提供;CMC-Na,广东汕头市西陇化工厂提供;硬脂酸镁,上海药用辅料厂提供;其他试剂均为分析纯。

2 盐酸小檗碱胃漂浮片的制备及影响因素考察

2.1 分析方法的建立

2.1.1 检测波长的选择

精密称取盐酸小檗碱适量,加0.1 mol/L盐酸溶解,在200~400 nm波长范围内进行紫外扫描。结果表明,在263 nm处有最大吸收,且辅料在此处无干扰。

2.1.2 标准曲线的建立

精密称取盐酸小檗碱对照品0.012 g,置于100 mL容量瓶中,加0.1 mol/L盐酸稀释至刻度,摇匀制成 1.2×10^{-4} g/mL标准储备液。精密量取该储备液0.5, 1, 2, 3, 4, 5 mL分别置于50 mL容量瓶中,加0.1 mol/L盐酸至刻度,摇匀,在263 nm波长处测定吸光度,以质量浓度 ρ 对吸光度 A 进行线性回归,得到标准曲线方程: $A = 35.8\rho + 0.02704$, $r = 0.9996$ 。在0.0012~0.0120 mg/mL范围内其线性关系良好。

2.1.3 体外漂浮性能试验

采用《中华人民共和国药典》2005年版二部附录XC第1法装置,将盐酸小檗碱胃漂浮片放入37℃的0.1 mol/L盐酸中,转速为50 r/min,观察片剂起漂时间和持漂时间。结果表明,所制片剂的起漂时间及持漂时间均与处方有关。

2.1.4 体外释放度试验

采用《中华人民共和国药典》2005年版二部附录XC第1法装置,按附录XD第1法测定,转速为50 r/min,以0.1 mol/L盐酸为释放介质,温度保持在(37±0.5)℃。依法操作,分别于1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 h时取样(同时补充同温等量介质),用0.45 μm滤膜过滤。取续滤液适当稀释后,于263 nm处测定吸光度,由标准曲线计算不同时间的药物质量浓度和累积释放度。

2.2 盐酸小檗碱胃漂浮片的制备

胃漂浮片通常由主药、亲水性凝胶及其他一些辅料(如起泡剂、助漂剂、致孔剂等)组成,实际上是一种不崩解的亲水性骨架片。本实验所制盐酸小檗碱胃漂浮片按处方量称取主药及各种辅料,分别研磨并过80目筛,用等量递加法充分混匀,加入适量硬脂酸镁,混匀,经浅凹冲模干法直接压片^[4],每片含主药30 mg。

2.3 盐酸小檗碱胃漂浮片影响因素考察

2.3.1 亲水凝胶的影响

1) HPMC规格的影响

分别采用HPMC(K15M, K100M)为亲水凝胶骨架材料,按照表1中的处方量,控制硬度为5 kg,制备片剂,测定其漂浮性能和释药性能,结果见图1和表1。结果表

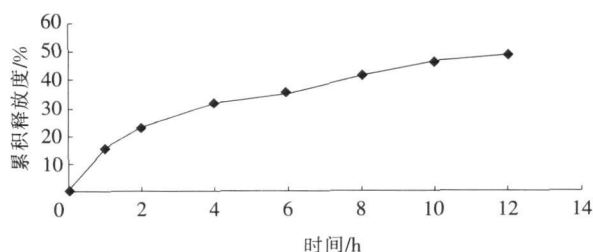


图1 HPMC对片剂累积释放度的影响

Fig. 1 Effect of different HPMC on tablet release characteristics

明, 各片剂均能在较短时间内起漂, 但用 HPMC(K100M) 作为骨架材料的片剂, 放入液体中很快溶解, 不能达到持漂效果, 未作释放度测定, 故本实验选用 HPMC(K15M) 作为骨架材料。

表 1 HPMC 对片剂漂浮性能的影响

Tab. 1 Effect of different HPMC on tablet behavior of floating

组别	HPMC(K15M) 质量 / mg	HPMC(K100M) 质量 / mg	十八醇 质量 / mg	NaHCO ₃ 质量 / mg	PEG6000 质量 / mg	硬脂酸镁 质量 / mg	起漂 时间 / s	持漂 时间 / h
1	45	0	47	18	10.5	1.5	15	> 12
2	0	45	47	18	10.5	1.5	10	-

2) HPMC 用量的影响

其他辅料及制备工艺不变, 按照表 2 中的处方量, 控制硬度为 5 kg, 制备片剂, 测定其漂浮性能和释药性能。结果见表 2 和图 2。结果表明, HPMC(K15M) 用量增大会导致释药速度明显减慢, 且漂浮时起漂时间延长。

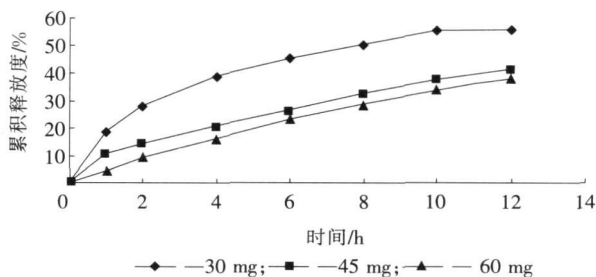


图 2 HPMC(K15M) 对片剂累积释放度的影响

Fig. 2 Effect of HPMC(K15M) on tablet release characteristics

表 2 HPMC(K15M) 对片剂漂浮性能的影响

Tab. 2 Effect of HPMC(K15M) on tablet behavior of floating

组别	HPMC(K15M) 质量 / mg	CMS-Na 质量 / mg	NaHCO ₃ 质量 / mg	PEG6000 质量 / mg	硬脂酸镁 质量 / mg	起漂 时间 / min	持漂 时间 / h
1	30	47	18	10.5	1.5	3	> 12
2	45	47	18	10.5	1.5	3.5	> 12
3	60	47	18	10.5	1.5	4.5	> 12

2.3.2 起泡剂的影响

1) 起泡剂类型的影响

分别采用 CaCO₃, NaHCO₃ 作为起泡剂, 按照表 3 中的处方量, 控制硬度为 5 kg, 制备片剂, 测定其漂浮性能和释药性能。结果见表 3 和图 3。结果表明, 用 CaCO₃ 作为起泡剂的片剂起漂时间过长, 不能达到胃漂浮片在 5 min 之内起漂的一般要求。这是由于 CaCO₃ 密度较大, 增加了片剂的整体密度, 导致其不能快速起漂。因其漂浮性能未达标, 故未进行溶出度测定。因此本实验选用 NaHCO₃ 作为起泡剂。

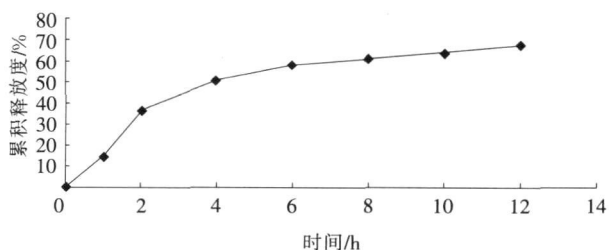


图 3 起泡剂对片剂累积释放度的影响

Fig. 3 Effect of different foaming agent on tablet release characteristics

表 3 起泡剂对片剂漂浮性能的影响

Tab. 3 Effect of different foaming agent on tablet behavior of floating

组别	HPMC(K15M) 质量 / mg	CMS-Na 质量 / mg	CaCO ₃ 质量 / mg	NaHCO ₃ 质量 / mg	PEG6000 质量 / mg	硬脂酸镁 质量 / mg	起漂 时间 / min	持漂 时间 / h
1	30	47	0	18	20.5	1.5	0.5	> 12
2	30	47	18	0	20.5	1.5	> 5	-

2) 起泡剂用量的影响

其他辅料及制备工艺不变,按照表4中的处方量,控制硬度为5 kg,制备片剂,测定其漂浮性能和释药性能。结果见表4和图4。结果表明,NaHCO₃用量对漂浮性能影响显著,随着其用量的增加,起漂时间逐渐缩短,持漂时间都大于8 h。这是由于NaHCO₃遇胃酸产生气体,大量气泡藏匿在制剂骨架中以减轻片剂密度,有助于漂浮;而且随着NaHCO₃用量的增加,前6 h药物释放速度明显增加,这是由于NaHCO₃的用量增大后,会破坏凝胶层从而影响释放。

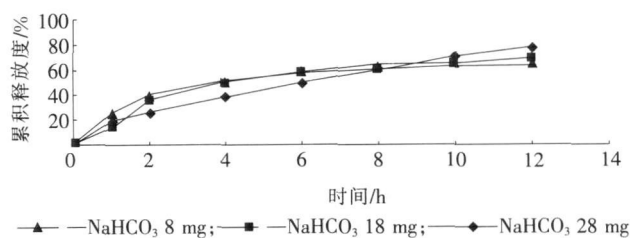


图4 起泡剂NaHCO₃对片剂累积释放度的影响

Fig.4 Effect of foaming agent NaHCO₃ on tablet release characteristics

表4 起泡剂NaHCO₃对片剂漂浮性能的影响

Tab.4 Effect of foaming agent NaHCO₃ on tablet behavior of floating

组别	HPMC(K15M) 质量/mg	CMS-Na 质量/mg	NaHCO ₃ 质量/mg	PEG6000 质量/mg	硬脂酸镁 质量/mg	起漂 时间/s	持漂 时间/h
1	30	47	8	20.5	1.5	41	10
2	30	47	18	20.5	1.5	24	> 12
3	30	47	28	20.5	1.5	23	> 12

2.3.3 助漂剂的影响

1) 助漂剂类型的影响

分别采用十八醇、CMG-Na和CMS-Na作为助漂剂,按照表5中的处方量,控制硬度为5 kg,制备片剂,测定其漂浮性能和释药性能,结果见表5和图5。结果表明,十八醇及CMS-Na可使片剂短时间内起漂,CMG-Na起漂时间相对较长,但仍可以在5 min内起漂。对于释放度的影响,实验发现十八醇溶出过快,缓释效果不理想;CMG-Na溶出偏慢,最终的累积释放度不到60%,亦不是此片剂的理想助漂剂。

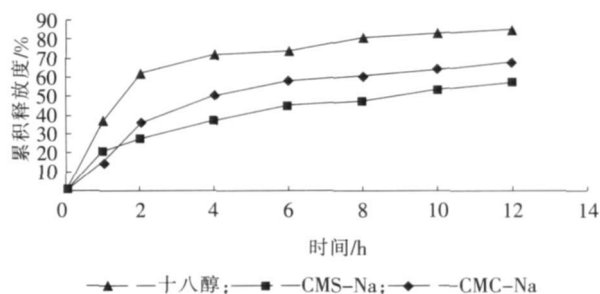


图5 助漂剂对片剂累积释放度的影响

Fig.5 Effect of bleaching agent on tablet behavior of floating

表5 助漂剂对片剂漂浮性能的影响

Tab.5 Effect of different bleaching agent on tablet behavior of floating

组别	HPMC(K15M) 质量/mg	CMG-Na 质量/mg	CMS-Na 质量/mg	十八醇 质量/mg	NaHCO ₃ 质量/mg	PEG6000 质量/mg	硬脂酸镁 质量/mg	起漂 时间/s	持漂 时间/h
1	30	0	47	0	18	20.5	1.5	24	> 12
2	30	47	0	0	18	20.5	1.5	222	> 12
3	30	0	0	47	18	20.5	1.5	23	> 12

2) 助漂剂用量的影响

其他辅料及制备工艺不变,按照表6中的处方量,控制硬度为5 kg,制备片剂,测定其漂浮性能和释药性能。结果见表6和图6。结果表明,随着CMS-Na用量的增加,片剂的持续漂浮能力下降,当用量超过一定值时,持漂时间<8 h,不能达标。

表 6 助漂剂 CMS-Na 对片剂漂浮性能的影响

Tab.6 Effect of bleaching agent CMS-Na on tablet behavior of floating

组别	HPMC(K15M) 质量 / mg	CMS-Na 质量 / mg	NaHCO ₃ 质量 / mg	PEG6000 质量 / mg	硬脂酸镁 质量 / mg	起漂 时间 / s	持漂 时间 / h
1	30	47	8	20.5	1.5	41	10
2	30	57	8	20.5	1.5	38	8
3	30	67	8	20.5	1.5	32	6

2.3.4 致孔剂用量的影响

其他辅料及制备工艺不变,按照表 7 中的处方量,控制硬度为 5 kg,制备片剂,测定其漂浮性能和释药性能。结果见表 7 和图 7。结果表明,随着 PEG6000 用量的增加,漂浮性能随之增强,尤其是其质量分数超过 15% 后,起漂时间明显缩短。释放度方面,由于 PEG6000 易溶于水,一次可显著调节药物的溶出速度,PEG6000 量越大,释药速率和最终的累积释放度都呈现增长趋势。

表 7 致孔剂对片剂漂浮性能的影响

Tab.7 Effect of porogenic agent on tablet behavior of floating

组别	HPMC(K15M) 质量 / mg	CMS-Na 质量 / mg	NaHCO ₃ 质量 / mg	PEG6000 质量 / mg	硬脂酸镁 质量 / mg	起漂 时间 / s	持漂 时间 / h
1	30	47	18	10.5	1.5	180	> 12
2	30	47	18	20.5	1.5	24	> 12
3	30	47	18	30.5	1.5	22	> 12

2.3.5 片剂硬度的影响

硬度分别控制在 3, 5, 7 kg,按照表 8 中的处方量,制备片剂,测定其漂浮性能和释药性能。结果见表 8 和图 8。结果表明,硬度对片剂的漂浮性能和释药性能都有极其显著的影响,硬度越大,起漂时间越长,释药速率越慢,释药量越少。

表 8 硬度对片剂漂浮性能的影响

Tab.8 Effect of different hardness on tablet behavior of floating

组别	硬度 / kg	HPMC(K15M) 质量 / mg	CMS-Na 质量 / mg	NaHCO ₃ 质量 / mg	PEG6000 质量 / mg	硬脂酸镁 质量 / mg	起漂 时间 / s	持漂 时间 / h
1	3	30	47	18	20.5	1.5	10	> 12
2	5	30	47	18	20.5	1.5	24	> 12
3	7	30	47	18	20.5	1.5	277	> 12

2.4 正交试验

在单因素考察实验的基础上,进一步对处方中对片剂性能影响较大的因素进行正交试验,从而确定最优处方^[5]。根据以上实验数据,本实验选取的 4 个因素分别为亲水凝胶骨架 HPMC(K15M) 质量、起泡剂 NaHCO₃ 质量、致孔剂 PEG6000 质量、硬度。以下按照 L₉(3⁴) 表进行 4 因素 3 水平正交试验设计^[6],见表 9。实验中,控制主药盐酸小檗碱质量分数为 20%,助漂剂 CMS-Na 质量分数为 30%,润滑剂硬脂酸镁质量分数

表 9 L₉(3⁴) 正交试验设计因素和水平表

Tab.9 Factors and levels of L₉(3⁴) orthogonal test

水平	A	B	C	D
	HPMC(K15M) 质量 / mg	NaHCO ₃ 质量 / mg	PEG6000 质量 / mg	硬度 / kg
1	25	10	15	3
2	35	15	20	5
3	45	20	25	7

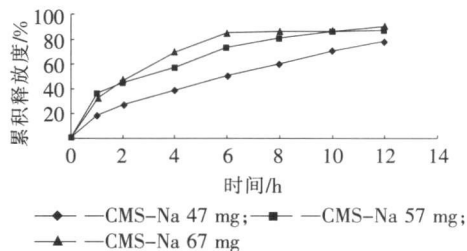


图 6 助漂剂 CMS-Na 对片剂累积释放度的影响

Fig.6 Effect of bleaching agent CMS-Na on tablet release characteristics

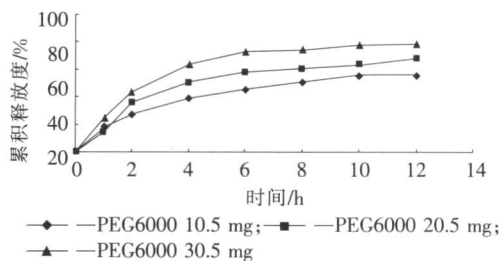


图 7 致孔剂对片剂累积释放度的影响

Fig.7 Effect of porogenic agent on tablet release characteristics

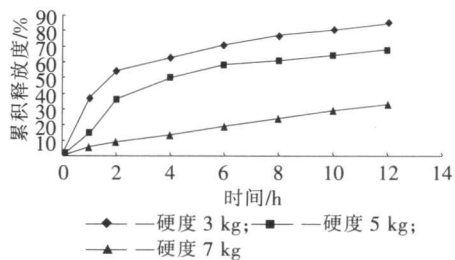


图 8 硬度对片剂累积释放度的影响

Fig.8 Effect of different hardness on tablet release characteristics

表 10 正交试验结果
Tab. 10 Results of orthogonal test

实验号	A	B	C	D	$Y_{\text{漂浮}}$	$Y_{\text{释放}}$	Y_i
1	1	1	1	1	10	7	8.2
2	1	2	2	2	7	5	5.8
3	1	3	3	3	9	6	7.2
4	2	1	2	3	7	7	7.0
5	2	2	3	1	9	6	7.2
6	2	3	1	2	9	6	7.2
7	3	1	3	2	6	5	5.4
8	3	2	1	3	8	6	6.8
9	3	3	2	1	10	8	8.8
K_1	7.07	6.87	7.40	8.07			
K_2	7.13	6.60	7.20	6.13			
K_3	7.00	7.73	6.60	7.00			
R	0.13	1.13	0.80	1.94			

为 1%，以片剂漂浮性能及体外释放度为评价指标，优化实验条件，结果见表 10。

表 10 中， $Y_{\text{漂浮}}$ 为片剂漂浮性能得分， $Y_{\text{释放}}$ 为片剂释放度得分， Y_i 为实验结果综合得分，计算公式为 $Y_i = Y_{\text{漂浮}} \times 40\% + Y_{\text{释放}} \times 60\%$ ，综合得分高者为优； K_1, K_2, K_3 分别为 1, 2, 3 水平的综合得分平均值，R 为水平间的极差，极差最大者为最大影响因素。方差分析见表 11。

为进一步判断实验误差与实验条件是否影响实验结果，将正交试验数据进行方差分析。F 检验结果表明，4 个因素的影响都比较显著，尤其以第 4 个因素（硬度）对漂浮片的影响最为显著。从表 10 可看出各因素对维生素 C 胃漂浮片的影响作用从大到小顺序为 $D > B > C > A$ 。

通过对正交试验结果的分析，确定最优处方为 $A_2B_3C_1D_1$ ，即 HPMC(K15M) 质量为 35 mg， NaHCO_3 质量为 20 mg，PEG6000 质量为 15 mg，硬度为 5 kg。将漂浮性能和释药性能综合考虑，最大影响因素为硬度。

2.5 最优处方的验证

按照最优处方制备盐酸小檗碱胃漂浮片，硬度控制在 3 kg，共制备 3 批，3 批片剂的起漂时间都小于 1 min，持漂时间大于 12 h，释放度良好，12 h 累积释放度达 80% 以上。

3 结果与讨论

3.1 结果

通过单因素考察实验及正交试验，最终确定盐酸小檗碱胃漂浮片的最优处方为盐酸小檗碱质量为 30 mg，HPMC(K15M) 质量为 35 mg，CMS-Na 质量为 47 mg， NaHCO_3 质量为 20 mg，PEG6000 质量为 15 mg，硬脂酸镁质量为 1.5 mg。

最佳工艺如下：按处方量称取主药及各种辅料，分别研磨并过 80 目筛，用等量递加法充分混匀，加入硬脂酸镁，混匀。浅凹冲模干法直接压片，片剂硬度控制在 5 kg。

3.2 讨论

3.2.1 辅料选择

处方中 HPMC(K15M) 是亲水凝胶，遇水能迅速膨胀，使片形体积增大而有助于制剂起漂，并能缓慢溶

(下转第 97 页)

表 11 方差分析

Tab. 11 Analysis of variance

方差来源	离差平方和	自由度	均方误差	F 值	P 值
A [▲]	0.026 7	2			
B	2.106 7	2	1.053 4	78.61	< 0.05, > 0.01
C	1.040 0	2	0.520 0	38.81	< 0.05, > 0.01
D	5.626 7	2	2.813 4	209.96	< 0.01
误差	0.026 7	2	0.013 4		
总变异	8.8	8			

注： $F_{0.01(2,2)} = 99.01$ ； $F_{0.05(2,2)} = 19.00$ ；[▲]表示误差项。

573-608.

- [3] ALBERTI V, BABBEL E. Improved driving stability by active braking on the individual wheel[A]. Proc Int Symp Adv Veh Control[C]. [S.l.]: [s.n.], 1996. 717-732.
- [4] HAC A, SIMPSON M. Estimation of vehicle sideslip angle and yaw rate[A]. SAE 2000 World Congr[C]. Detroit: MI, 2000. 696-697.
- [5] TSENG H E. Dynamic estimation of road bank angle[A]. Proc AVEC[C]. Ann Arbor: MI, 2000. 42F-428.
- [6] MORELLAS V, MORRIS T, ALEXANDER L, et al. Preview based control of a tractor trailer using DGPS for road departure accidents[A]. Proc IEEE Conf Intell Transp Syst[C]. Boston: MA, 1997. 797-805.
- [7] HAYWARD R, MARCHICK A, POWELL J D. Two antenna GPS attitude and integer ambiguity resolution for aircraft applications[A]. Proc ION Tech Meeting[C]. San Diego: CA, 1999. 155-164.
- [8] 刘宏飞, 许洪国, 徐 激. 惰行工况下汽车列车横向稳定性分析[J]. 河北科技大学学报(Journal of Hebei University of Science and Technology), 2009, 30(3): 266-270.
- [9] 刘旭东, 段建民, 张博彦. 辅助混合动力电动汽车的技术研究[J]. 河北科技大学学报(Journal of Hebei University of Science and Technology), 2006, 27(3): 250-253.

(上接第 68 页)

- [10] 田 霞, 韩建荣, 甄小丽. 1, 1'-二茂铁二甲酸二甲酯的合成研究[J]. 河北科技大学学报(Journal of Hebei University of Science and Technology), 2009, 30(2): 159-162.
- [11] ISABEL C, MOISES M, CARMEN M. Ferrocenyl functionalized poly(propyl-enimine) dendrimers[J]. Organometallics, 1996, 15: 5278-5280.
- [12] WANG J, YANG J Z. Synthesis of starburst dendrimers polyamidoamine by divergent synthesis[J]. Chin J Synth Chem, 2001(9): 62-64.
- [13] 章昌华, 胡剑清, 涂伟萍. 聚酰胺胺(PAMAM)树状大分子的合成[J]. 化工新型材料(New Chemical Materials), 2005, 33(10): 32-36.
- [14] PENG Z, GAO L X, SUN X G. The thermolysis behaviours of the first generation dendritic polyamidoamine [J]. Iranian Polymer Journal, 2009, 18(3): 257-264.
- [15] HYUN C Y, MIYOUNG H, KIM H S. Functionalization of a poly(amidoamine) dendrimer with ferrocenyls and its application to the construction of a reagentless enzyme electrode[J]. Anal Chem, 2000, 72: 4420-4427.
- [16] SOUZA A C, PIRES A T, SOLDI V. Thermal stability of ferrocene derivatives and ferrocene containing[J]. Polyamides, 2002, 70: 405-414.
- [17] KOWALSKA E, BYSZEWSKI P, KLUSEK Z. Thermal modification of ferrocene derivative adducts to C₆₀ for STM observations[J]. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, 2003, 74: 459-463.
- [18] SHLENSKY O F, VAYNSHTEYN E F. Thermal analysis study of the dynamic decomposition of polymers during rapid heating, limiting temperatures of thermolysis[J]. Journal of Thermal Analysis, 1989, 35: 1477-1482.

(上接第 74 页)

蚀, 阻滞药物在人工胃液中的释放; PEG6000 易溶于水, 在骨架片中为致孔剂, 是调节药物释放速度的一种重要材料。CMS-Na 和 NaHCO₃ 是一组有助于制剂漂浮的材料, CMS-Na 密度小, 质轻, NaHCO₃ 遇胃液产生气泡, 二者均有助于漂浮; 而适量的硬脂酸镁可以增加粉末的流动性, 有利于盐酸小檗碱胃漂浮片的粉末直接压片。

3.2.2 片剂硬度

本实验中, 压力大小对片成型、外观、漂浮性能及累积释放度均有影响, 尤其对漂浮性能及累积释放度影响显著。所以除处方因素外, 应注意片剂硬度的大小对片剂综合性能的影响。

参考文献:

- [1] 吴忠忱. 中药活性成分的降血糖作用及其治疗 II 型糖尿病研究进展[J]. 中国中药杂志(China Journal of Chinese Materia Medica), 1998, 23(2): 118-120.
- [2] 王琼琚, 王二丽. 中药缓控释片剂的研究进展[J]. 中国医药导报(China Medical Herald), 2009, 22(6): 7-8.
- [3] SOPPIMATH K S, KULKARNI A R, AMINABHAVI T M. Development of hollow microspheres as floating controlled release systems for cardiovascular drugs: Preparation and release characteristics[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2001, 27(6): 507-515.
- [4] 王兆钦, 崔志红, 王 如. 阿莫西林漂浮缓释片的制备及体外释放度研究[J]. 齐鲁药事(Qilu Pharmaceutical Affairs), 2004, 23(6): 42-44.
- [5] 金 岩, 李 娜, 段 旭. 盐酸伊托必利胃漂浮延迟缓释片的研制[J]. 中国新药杂志(Chinese Journal of New Drugs), 2009, 18(7): 664-667.
- [6] 崔福德. 药剂学实验指导[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008.
- [7] 岳红坤, 张敏燕. 维生素 C 胃漂浮片的研制[J]. 河北科技大学学报(Journal of Hebei University of Science and Technology), 2010, 31(5): 413-418.
- [8] 马慧丽, 姚 军, 王 琳, 等. UV 法测定替硝唑缓释片剂的释药特性[J]. 河北科技大学学报(Journal of Hebei University of Science and Technology), 2005, 26(4): 289-291.