

·中药工艺与制剂·

本文引用:余巧,李大炜,徐英辉,梁可,祁银德.香连胃漂浮片的制备及体外释放研究[J].湖南中医药大学学报,2020,40(5):561-565.

## 香连胃漂浮片的制备及体外释放研究

余巧<sup>1,2</sup>,李大炜<sup>1,2</sup>,徐英辉<sup>1,2</sup>,梁可<sup>1,2</sup>,祁银德<sup>1,2\*</sup>

(1.惠州卫生职业技术学院,广东惠州516025;2.惠州市药用植物研究与开发重点实验室,广东惠州516025)

**[摘要]** 目的 制备香连胃漂浮片并考察其体外释放性能。方法 以羟丙基甲基纤维素 K4M(hydroxypropyl methylcellulose K4M, HPMC-K4M)、十六醇、碳酸氢钠(NaHCO<sub>3</sub>)、乳糖、聚维酮 K30(povidone K30, PVP-K30)、硬脂酸镁为辅料,采用粉末压片法制备香连胃漂浮片;以盐酸小檗碱的累积释放度为指标考察制剂的体外释药性能;采用正交试验对 HPMC-K4M、十六醇、NaHCO<sub>3</sub>用量进行优选。通过数据拟合方程探讨制剂中盐酸小檗碱、木香烃内酯的释药机制。结果 最优处方为香连复方提取物 60.0 g、HPMC-K4M 30.0 g、十六醇 8.0 g、NaHCO<sub>3</sub> 8.0 g、乳糖 8.0 g、PVP-K30 4.8 g、硬脂酸镁 1.2 g(200片量)。指标成分盐酸小檗碱和木香烃内酯的体外释药特性均符合 Riger Peppas 模型,为扩散与骨架溶蚀协同作用。结论 成功制得香连胃漂浮片,漂浮滞后时间短,持续漂浮时间长,且具有缓释特性。

**[关键词]** 胃漂浮片;香连丸;体外释放行为;正交试验

**[中图分类号]**R283.6

**[文献标志码]**A

**[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2020.05.010

### Study on Preparation and *in Vitro* Release Behaviors of Xianglian Gastric Floating Tablets

YU Qiao<sup>1,2</sup>, LI Dawei<sup>1,2</sup>, XU Yinghui<sup>1,2</sup>, LIANG Ke<sup>1,2</sup>, QI Yinde<sup>1,2\*</sup>

(1. Huizhou Health Sciences Polytechnic, Huizhou, Guangdong 516025, China; 2. Huizhou Key Laboratory of Medicinal Plant Research and Development, Huizhou, Guangdong 516025, China)

**[Abstract]** **Objective** To prepare Xianglian gastric floating tablets and investigate the release behaviors *in vitro*. **Methods** Xianglian gastric floating tablets were prepared by full powder compression method using hydroxypropyl methylcellulose K4M (HPMC-K4M), hexadecanol, sodium bicarbonate (NaHCO<sub>3</sub>), lactose, povidone K30 (PVP-K30), magnesium stearate as excipients; the accumulative release rate of berberine hydrochloride was used as evaluation index. The orthogonal test was used to optimize the dosage of HPMC-K4M, hexadecanol and NaHCO<sub>3</sub>; Through the data fitting equation, the release mechanism of berberine hydrochloride and woody hydrocarbon lactone in the preparation was discussed. **Results** The optimized formulation was as follows: Xianglian compound extracts 60.0 g, HPMC-K4M 30.0 g, hexadecanol 8.0 g, NaHCO<sub>3</sub> 8.0 g, lactose 8.0 g, PVP-K30 4.8 g, magnesium stearate 1.2 g (dosage of 200 tablets). The drug release of berberine hydrochloride and costunolide fitted Riger Peppas models, and were synergistic action of diffusion and matrix erode. **Conclusion** Xianglian gastric floating tablets are prepared successfully, showing fast onset, long floating and sustained-release.

**[Keywords]** gastric floating tablet; Xianglian pill; *in vitro* release behaviors; orthogonal test

**[收稿日期]**2019-12-31

**[基金项目]**惠州市科技专项资金资助项目(2016X0401016)。

**[作者简介]**余巧,女,硕士,讲师,研究方向:中药新药开发研究。

**[通讯作者]\***祁银德,男,硕士,教授,E-mail:qiyyinde@163.com。

香连丸是治下痢的古代名方,始见于唐代李绛的《兵部手集方》,但现今所用之香连丸实质上源于《太平惠民和剂局方》之大香连丸,以木香与黄连(吴茱萸制)1:4配伍组成<sup>[1-2]</sup>。方中木香行气止痛,健脾消食;黄连清热燥湿,泻火解毒,疏肝和胃止呕,二者合用,有清热燥湿,行气止痛之功效<sup>[3]</sup>。大量临床和实验研究表明<sup>[4-9]</sup>,香连丸具有抗胃溃疡、抗腹泻、抗溃疡性结肠炎及抗菌等多种药理活性,主要用于浅表性胃炎、痢疾、肠炎等消化系统疾病的治疗。本研究将香连丸处方研制成胃内漂浮制剂,有利于延长药物在胃内停留和释放的时间,增加药物与胃黏膜的接触,以期更好地发挥抗溃疡和保护胃黏膜等作用。

## 1 材料

### 1.1 仪器

SHIMADZU LC-16 高效液相色谱仪(日本岛津公司);JA3003 电子天平(上海舜宇恒平科学仪器有限公司);B00Y 型高速多功能粉碎机(永康市铂欧五金制品有限公司);RE-3000A 旋转蒸发器(上海越众仪器设备有限公司);BPG-9240A 鼓风干燥箱(上海百典仪器设备有限公司);TDP-6 单冲式压片机(吉首市中诚制药机械厂);BZF-50 真空干燥箱(上海博迅实业有限公司);RC-6D 溶出度测试仪(天津市新天光分析仪器技术有限公司)。

### 1.2 药材与试剂

盐酸小檗碱对照品(批号:170113)、木香羟内酯对照品(批号:190321)均购于北京世纪奥科生物技术有限公司,质量分数 $\geq 98\%$ ;木香(批号:190103311)、黄连(吴茱萸制,批号:190304361)均购于康美药业股份有限公司;羟丙甲基纤维素 K4M(hydroxypropyl methylcellulose K4M,HPMC-K4M)(批号:20180942)、羟丙甲基纤维素 K15M(hydroxypropyl methylcellulose K15M,HPMC-K15M)(批号:20190048)、羟丙甲基纤维素 K100M(hydroxypropyl methylcellulose K100M,HPMC-K100M)(批号:20180631)均购于山东赫达股份有限公司;十六醇(批号:171019,西陇科学股份有限公司);硬脂酸(批号:20180316)、碳酸氢钠(批号:20180505)均购于天津市永大化学试剂有限公司;碳酸钠(批号:20171101,台山市粤桥试剂塑料有限公司);碳酸钙(批号:190509,天津市百世化工有限公司);聚维酮 K30(povidone K30,PVP-K30)(批号:BSF190617,合肥巴斯夫生物科技有限公司);乳糖(批号:171017)、硬脂酸镁(批号:20161024)均购于天津市大茂化学试剂厂;甲醇、乙腈均为色谱纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 香连胃漂浮片的制备

2.1.1 香连复方提取物的制备 取黄连(吴茱萸制)400 g 粉碎成粗粉,加入 2 倍量 70%乙醇浸渍 24 h,再以 14 倍量 70%乙醇 2~3 mL/(min·kg) 速度进行渗漉提取,收集漉液,回收乙醇并浓缩至稠膏状,干燥,粉碎成细粉;取木香 100 g 粉碎成细粉,与上述黄连提取物细粉混匀,即得香连复方提取物(其中盐酸小檗碱含量为 11.704%,木香羟内酯含量为 0.863%)。

2.1.2 香连胃漂浮片的制备 依次称取处方量的香连复方提取物和辅料(HPMC、十六醇、NaHCO<sub>3</sub>、乳糖、PVP-K30),分别过 80 目筛,等量递加使其混匀,加入 1%硬脂酸镁,混匀后粉末直接压片。考虑到本制剂的药材处方日服剂量与原香连丸日服剂量相同,且胃漂浮片需要加入大量辅料以保证漂浮性能,故设计香连胃漂浮片中每片含香连复方提取物 0.3 g,辅料用量控制在 0.3 g,片重控制在 0.6 g。

### 2.2 盐酸小檗碱含量测定

2.2.1 色谱条件 色谱柱 LiChrospher C<sub>18</sub> 色谱柱(4.0 mm×250 mm,5 μm);检测波长 345 nm;流动相为乙腈-0.05 mol/L 磷酸二氢钾溶液(30:70),以磷酸调节 pH 值至 3.0;流速 1.0 mL/min;柱温 25 ℃;进样量 10 μL。

2.2.2 线性关系考察 精密称取盐酸小檗碱对照品适量,加甲醇溶解制成含盐酸小檗碱 512.0 μg/mL 的对照品溶液。取盐酸小檗碱对照品溶液依次稀释至 4.096、10.24、20.48、51.20、102.4、256.0 μg/mL 6 个不同浓度,分别进样 10 μL,以峰面积(Y)为纵坐标,盐酸小檗碱浓度(X)为横坐标,建立标准曲线。

回归方程:  $Y=30269 X-65152, r=0.9999$

表明盐酸小檗碱浓度为 4.096~256.0 μg/mL 范围内线性关系良好。

2.2.3 方法学考察 精密度试验 RSD 为 1.19%、重复性试验 RSD 为 1.32%,24 h 稳定性试验 RSD 为 1.36%,均符合相关要求。加样回收率试验中得到低、中、高 3 个浓度盐酸小檗碱的平均加样回收率分别为 102.14%、102.43%和 102.20%,RSD 分别为 2.02%、1.46%和 1.43%,表明该法回收率良好。

### 2.3 木香羟内酯含量测定

2.3.1 色谱条件 色谱柱 LiChrospher C<sub>18</sub> 色谱柱(4.0 mm×250 mm,5 μm);检测波长 225 nm;流动相为甲醇-水(65:35);流速 0.8 mL/min;柱温 25 ℃;进样量 10 μL。

2.3.2 线性关系考察 精密称取木香烃内酯对照品适量,加甲醇溶解制成含木香烃内酯344.00  $\mu\text{g/mL}$ 的对照品溶液。取木香烃内酯对照品溶液依次稀释至0.110 08、0.550 40、1.376 0、2.752 0、6.880 0、13.760  $\mu\text{g/mL}$  6个不同浓度,分别进样10  $\mu\text{L}$ ,以峰面积( $Y$ )为纵坐标,木香烃内酯浓度( $X$ )为横坐标,建立标准曲线。

回归方程: $Y=21\ 954X-256.88,r=0.999\ 9$

表明木香烃内酯浓度为0.110 08~13.760  $\mu\text{g/mL}$ 范围内线性关系良好。

2.3.3 方法学考察 精密度试验 RSD 为 1.11%、重复性试验 RSD 为 1.49%,24 h 稳定性试验 RSD 为 1.19%,均符合相关要求。加样回收率试验中得到低、中、高 3 个浓度木香烃内酯的平均加样回收率分别为 100.36%、102.44%和 102.09%,RSD 分别为 2.37%、1.21%和 1.92%,表明该法回收率良好。

## 2.4 质量评价指标

2.4.1 体外漂浮性能 以 0.1 mol/L 盐酸溶液 900 mL 为释放介质,温度(37.0 $\pm$ 0.5)  $^{\circ}\text{C}$ ,转速(100 $\pm$ 1) r/min,用秒表记时。以漂浮滞后时间(floating lag time, FLT,即片剂从投入到介质中至持续漂浮在液面而不下沉的时间)和持续漂浮时间(total floating time, TFT,即片剂能持续漂浮在介质表面的时间)为指标考察香连胃漂浮片的体外漂浮性能<sup>[10]</sup>。

2.4.2 体外累积释放度 依据 2015 年版《中华人民共和国药典》(四部)溶出度与释放度测定第一法——篮法<sup>[11]</sup>,转速(100 $\pm$ 1) r/min,温度(37.0 $\pm$ 0.5)  $^{\circ}\text{C}$ ,溶出介质为 0.1 mol/L 盐酸溶液 900 mL。经 1、2、4、6、8、10 h 每个时间点取样 5 mL(同时补充相同温度、体积的新鲜介质),过 0.45  $\mu\text{m}$  微孔滤膜。取滤液经 HPLC 测定盐酸小檗碱和木香烃内酯含量,计算累积释放度。

2.5 单因素考察法筛选处方中各辅料的种类和型号

2.5.1 骨架材料型号的筛选 以 FLT、TFT 为指标考察漂浮性能,以综合评分( $Y$ )<sup>[12-13]</sup>为指标考察释药性能。

$$Y=|Q_{2\text{h}}-30\%|+|Q_{4\text{h}}-50\%|+|Q_{10\text{h}}-90\%|$$

式中: $Q_{2\text{h}}$ 、 $Q_{4\text{h}}$ 、 $Q_{10\text{h}}$  为盐酸小檗碱在 2、4、10 h 的累积释放度, $Y$  值越小说明释放越接近相应时间下的预期目标。

考察 3 种不同型号的 HPMC 骨架材料(HPMC-K4M、HPMC-K15M、HPMC-K100M)对漂浮及释药性能的影响。每片片重 600 mg,均含香连复方提取物 300 mg,HPMC 120 mg,十六醇 50 mg,  $\text{NaHCO}_3$  50 mg,乳糖 50 mg,PVP-K30 24 mg,硬脂酸镁 6 mg。

结果表明,使用 3 种不同型号的 HPMC 骨架材料,胃漂浮片的 FLT 均在 3 min 中之内,TFT 均在 10 h 以上,符合漂浮要求<sup>[14]</sup>。盐酸小檗碱的累积释放度随着骨架材料黏度的增大而减小,同时综合评分也增加,故最终选择黏度最小的 HPMC-K4M 为骨架材料。结果见表 1。

表 1 不同骨架材料对药物释放的影响

骨架材料	累积释放度/%						综合评分( $Y$ )
	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	
HPMC-K4M	24.99	39.97	55.21	75.93	86.08	92.37	0.175 5
HPMC-K15M	21.98	34.00	43.19	53.93	73.63	82.18	0.186 3
HPMC-K100M	17.00	24.06	32.18	45.51	66.41	78.99	0.347 7

2.5.2 助漂剂种类的筛选 采用 HPMC-K4M 为骨架材料,考察十六醇、蜂蜡、硬脂酸作助漂剂对漂浮及释药性能的影响。助漂剂用量均为每片 50 mg,其他原、辅料比例及考察方法同“2.5.1”。结果表明,十六醇、蜂蜡、硬脂酸在压片后均能迅速起漂,FLT 均在 3 min 中之内,但硬脂酸的 TFT 仅为 8 h,不能达到漂浮要求;十六醇和蜂蜡的 TFT 均在 10 h 以上,达漂浮要求,但在制备过程中发现蜂蜡粉碎较为困难,用其作为助漂剂难以粉末直接压片,故选择十六醇为助漂剂。

2.5.3 起泡剂种类的筛选 考察  $\text{NaHCO}_3$ 、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{CaCO}_3$  作起泡剂对漂浮及释药性能的影响。处方均采用 HPMC-K4M 为骨架材料,十六醇为助漂剂,起泡剂用量均为每片 50 mg,其他原、辅料比例及考察方法同“2.5.1”。结果,以  $\text{NaHCO}_3$  为起泡剂 FLT 在 3 min 之内,TFT>10 h,符合要求。而以  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{CaCO}_3$  为起泡剂难以起漂,FLT 均超过 5 min,不符合漂浮要求,故选  $\text{NaHCO}_3$  作为起泡剂。

2.5.4 填充剂种类的筛选 考察乳糖、微晶纤维素、可压性淀粉作填充剂对漂浮及释药性能的影响。处方均采用 HPMC-K4M 为骨架材料,十六醇为助漂剂, $\text{NaHCO}_3$  为起泡剂,其他原、辅料比例及考察方法同“2.5.1”。结果表明,乳糖和微晶纤维素综合评分较低,且以乳糖为填充剂 FLT 比微晶纤维素短,在 1 min 中之内,三者 TFT 均在 10 h 以上,故选择乳糖为填充剂。结果见表 2。

表 2 不同填充剂对药物释放的影响

骨架材料	累积释放度/%						综合评分( $Y$ )
	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	
乳糖	24.68	37.75	55.19	73.11	84.73	91.49	0.144 3
微晶纤维素	23.44	36.46	49.26	63.1	74.42	82.36	0.148 4
可压性淀粉	20.84	32.68	45.49	58.62	70.18	76.58	0.206 1

## 2.6 正交实验优化胃内漂浮片处方

2.6.1 因素与水平 以 HPMC-K4M(A)、十六醇(B)、NaHCO<sub>3</sub>(C)用量为考察因素,采用 L<sub>9</sub>(3<sup>4</sup>)正交表设计正交实验(表3)。

表3 正交实验因素水平表

水平	因素		
	A/g	B/g	C/g
1	18	8	8
2	24	10	10
3	30	12	12

2.6.2 结果分析 按正交实验设计(表3)称取辅料,按“2.1.2”项下方法制备香连胃漂浮片。每个处方200片,除 HPMC-K4M、十六醇、NaHCO<sub>3</sub>外,分别含香连复方提取物 60.0 g、PVP-K30 4.8 g、硬脂酸镁 1.2 g,余下以乳糖补足重量。以综合评分(Y)为指标考察释药性能,结果见表4,方差分析见表5。

表4 正交实验结果

试验号	A	B	C	D(空白)	Q <sub>2</sub> /%	Q <sub>4</sub> /%	Q <sub>10</sub> /%	Y
1	1	1	1	1	42.14	60.79	95.98	0.289
2	1	2	2	2	45.10	67.33	94.53	0.369
3	1	3	3	3	48.79	72.49	97.64	0.489
4	2	1	2	3	37.28	56.06	88.67	0.146
5	2	2	3	1	39.24	60.89	93.45	0.235
6	2	3	1	2	35.87	54.82	84.35	0.163
7	3	1	3	2	33.31	52.17	92.10	0.075
8	3	2	1	3	27.34	45.37	86.74	0.105
9	3	3	2	1	31.91	46.96	87.55	0.074
K <sub>1</sub>	0.383	0.171	0.186	0.200				
K <sub>2</sub>	0.182	0.237	0.197	0.203				
K <sub>3</sub>	0.085	0.242	0.267	0.247				
R	0.298	0.071	0.081	0.047				

表5 综合评分方差分析

因素	偏差平方和	自由度	F值	F临界值	P值
A	0.138	2	34.500	19.000	<0.05
B	0.010	2	2.500	19.000	
C	0.012	2	3.000	19.000	
误差(D)	0.00	2			

结果发现,各处方均能在3 min内起漂并持续漂浮10 h以上,即FLT<3 min,TFT>10 h,符合漂浮要求。但盐酸小檗碱体外累积释放度综合评分Y受因素A、B、C影响程度依次为A>C>B,其中因素A对综合评分有显著影响。直观分析表明,最佳工艺条件为A<sub>3</sub>B<sub>1</sub>C<sub>1</sub>。因此制剂成型工艺为:称取香连复方

提取物 60.0 g、HPMC-K4M 30.0 g、十六醇 8 g、NaHCO<sub>3</sub> 8 g、乳糖 8 g、PVP-K30 4.8 g,分别过80目筛,等量递加混匀后,加入硬脂酸镁 1.2 g,混匀后粉末直接压片,片重(0.60±0.03) g。

## 2.7 验证试验

按照“2.6”正交实验优化所得的制剂成型工艺制备3批香连胃漂浮片(批号:20191114、20191117、20191119),分别放大10倍,每批2000片,结果见表6。

表6 验证试验结果

批号	FLT/min	TFT/h	*Q <sub>2</sub> /%	*Q <sub>4</sub> /%	*Q <sub>10</sub> /%
20191114	1.05	12.8	31.32	48.98	91.12
20191117	1.16	13.2	32.00	51.26	91.80
20191119	1.12	13.4	32.77	51.60	92.99

注:\*Q<sub>2</sub>h、Q<sub>4</sub>h、Q<sub>10</sub>h分别为盐酸小檗碱在2、4、10 h的累积释放度

## 2.8 体外多成分释药规律研究

本制剂主要由黄连(吴茱萸制)和木香制成,因此选择代表性成分盐酸小檗碱、木香羟内酯为评价指标。采用零级、一级、Higuchi及Riger Peppas释放模型对盐酸小檗碱、木香羟内酯的体外释放数据进行拟合。结果表明,盐酸小檗碱、木香羟内酯的释放更符合Riger Peppas释放模型,释放参数分别为0.655 8、0.718 7,均介于0.45~0.89之间。根据释放参数判断,盐酸小檗碱、木香羟内酯均为非Fick's释放,即扩散与骨架溶蚀协同作用<sup>[14-15]</sup>。

采用相似因子法(f<sub>2</sub>)法<sup>[14,16]</sup>判断盐酸小檗碱、木香羟内酯体外释药曲线的相似性,如果f<sub>2</sub>大于50,则可认为两条曲线是相似的。结果表明相似因子f<sub>2</sub>等于72,说明制剂中两指标均衡释放。结果见图1、表7。

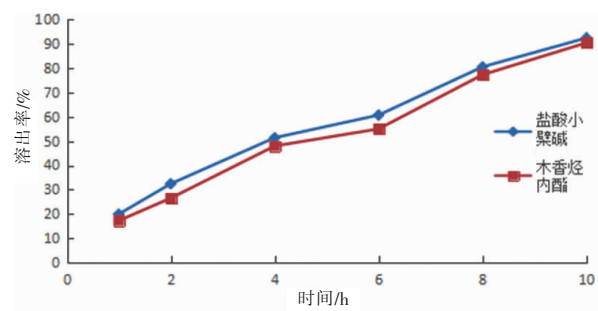


图1 盐酸小檗碱、木香羟内酯的体外累积释放曲线

## 3 讨论

本实验选择 HPMC 为骨架材料制备香连胃内漂浮片,属于漂浮型胃滞留给药系统<sup>[17-18]</sup>。该系统可延长药物在胃内的滞留时间,改善药物吸收,提高临

表7 盐酸小檗碱、木香烃内酯的释药数据拟合情况

模型类型	盐酸小檗碱		木香烃内酯	
	拟合方程	相关系数	拟合方程	相关系数
零级释放	$Q=7.8879t+15.449$	$R^2=0.9885$	$Q=8.0564t+10.759$	$R^2=0.9877$
一级释放	$\lg(UQ)=-0.1061t+2.0792$	$R^2=0.9284$	$\lg(UQ)=-0.0976t+2.0863$	$R^2=0.9227$
Higuchi 释放	$Q=33.074t_{1/2}-14.653$	$R^2=0.9887$	$Q=33.603t_{1/2}-19.608$	$R^2=0.9775$
Riger Peppas 释放	$\lg Q=0.6558\lg t+1.304$	$R^2=0.9957$	$\lg Q=0.7187\lg t+1.2247$	$R^2=0.9914$

注:  $Q$  为  $t$  时刻指标成分的累积释放百分率;  $UQ$  为  $t$  时刻成分尚未释放百分率 ( $UQ=100-Q$ )

床疗效<sup>[9]</sup>。由于不同黏度的骨架材料对药物的释放影响较大,故考察了3种不同类型的 HPMC 骨架材料,发现黏度太大的骨架材料(如 HPMC-K100M)易在水中溶胀形成稠厚的凝胶层,反而阻碍药物的释放。除骨架材料外,还需要加入疏水性和密度小的十六醇作为助漂剂,帮助制剂迅速起漂且保持漂浮状态。 $\text{NaHCO}_3$  作为起泡剂,在胃酸环境下产生的气泡被 HPMC 凝胶骨架包裹,也有利于片剂漂浮。

在优化处方时,以综合评分( $Y$ )为指标考察释药性能,选择了3个考察时间点:2 h 主要考察制剂是否能快速起效且成分没有突释,4 h 考察药物是否能达到缓释效应,10 h 考察药物释放是否完全。考虑到本制剂处方中黄连的比例远大于木香,且本制剂药效物质基础主要来源于黄连生物碱,故计算综合评分时选择盐酸小檗碱作为指标成分。

正交实验表明,药物的释放主要受 HPMC 用量的影响,HPMC 用量较小,片剂骨架容易崩解,易引起突释。最后优化制得的香连胃漂浮片具有良好的体外漂浮性能和缓释性能,盐酸小檗碱和木香烃内酯的释放模型以 Riger Peppas 模型拟合为最佳,释放机制均为非 Fick's 释放,即扩散与骨架溶蚀协同作用,且盐酸小檗碱和木香烃内酯体外释放曲线相似因子( $f_2$ )大于 50,即盐酸小檗碱和木香烃内酯在体外均衡释放。

本研究制备的香连胃漂浮片既有良好的体外漂浮性能,又可以缓速释药,且工艺简单,易于生产。

## 参考文献

- [1] 张霖,肖晏婴,马保华.香连丸药理作用研究进展[J].陕西中医,2015,36(1):127-128.
- [2] 李胜志,史殿龙.香连丸的源流及衍变[J].中医药学报,2004,32(3):15-16.
- [3] 卢敏,熊山,牟艳玲.香连丸的化学成分和药理作用研究进

展[J].化学工程师,2018,32(12):68-71.

- [4] 张霖.香连丸联合三联方案治疗幽门螺杆菌相关消化性溃疡的临床研究[J].陕西中医,2015,36(3):296-297.
- [5] 李丽萍,刘环清,张淑清,等.香连丸抗消化性溃疡作用的实验研究[J].中医药学报,2012,40(2):43-46.
- [6] 刘环清,李丽萍,肖洪彬,等.香连丸对消化性溃疡大鼠胃液量、胃酸度及胃蛋白酶活性的影响[J].中医药信息,2012,29(2):48-50.
- [7] 刘环清.香连丸抗消化性溃疡(胃脘痛)及其作用机理的实验研究[D].哈尔滨:黑龙江中医药大学,2008.
- [8] 王海,肖洪彬,姚凤云,等.香连丸治疗消化性溃疡拆方实验研究[J].中医药信息,2005,22(4):86-87.
- [9] 沛霖,周大平.香连加味汤治疗消化性溃疡的临床观察[J].湖北中医杂志,2005,27(4):32-32.
- [10] KHAN F, IBN RAZZAK S M, KHAN Z R, et al. Theophylline loaded gastro retentive floating tablets based on hydrophilic polymers: preparation and in vitro evaluation[J]. Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences, 2009,22(2):155-161.
- [11] 国家药典委员会.中华人民共和国药典,第四部[S].北京:中国医药科技出版社,2015:121-122.
- [12] 杨志欣,王祺茹,张文君,等.半夏泻心汤胃内滞留片的处方及体外释药机制研究[J].中华中医药杂志,2017,32(1):270-274.
- [13] 宋梓瑜,张磊,于毓,等.泮托拉唑钠胃内漂浮片处方优选[J].医药导报,2018,37(7):876-879.
- [14] 杨晨,杨志洁,邱余新,等.胃幽康胃漂浮片的制备及其体外释药特性研究[J].中国药房,2015,26(31):4409-4411.
- [15] 康振华,陈远东,徐成,等.Box-Behnken 效应面法优化盐酸普拉克索缓释片处方及体外释放机制[J].中国药科大学学报,2015,46(1):66-72.
- [16] 杨立平,邓桂明,欧阳荣.乌药胃漂浮片的制备及体外释放研究[J].中南药学,2010,8(7):493-496.
- [17] 李睿琪,马超雄,费云扬,等.胃滞留给药系统最新研究概况[J].中南药学,2018,16(9):1254-1258.
- [18] DAVIS D W. Method of swallowing a pill[P]. US: 3418999.1968-12-31.
- [19] DEVI R, SONI V, MALIK S, et al. Emphasizing the pharmaceutical consideration behind the development of gastro-retentive dosage form [J]. Research Journal of Pharmacy and Technology, 2017,10(4):1209.

(本文编辑 杨 瑛)