

分散片制备技术及质量评价研究进展

杨 蕾^{1,2}, 吴春芝², 谷福根^{2*}

1. 内蒙古医科大学 药学院, 内蒙古 呼和浩特 010110

2. 内蒙古医科大学附属医院, 内蒙古 呼和浩特 010050

摘要: 分散片是一种新型口服固体制剂, 相较于普通片剂, 具有服用方便、崩解迅速、吸收起效快、生物利用度高及不良反应小等优点。近年来, 随着研究的不断深入, 国内外出现了三维(3D)打印技术、掩味技术、增溶促溶技术、片剂分割技术等分散片制备新技术, 另外还对其吸水率、润湿时间、崩解时间、分散时间和分散均匀性、混悬度等体外质量指标进行了深入研究探讨。总结分散片在制备技术和质量评价方面的研究进展, 旨在为分散片研究开发和质量标准完善提供参考依据。

关键词: 分散片; 3D打印技术; 掩味技术; 增溶技术; 制备工艺; 崩解时间; 分散均匀度; 质量评价

中图分类号: R943 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2023)09-2046-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.09.028

Research advances in preparing technique and quality evaluation of dispersible tablets

YANG Lei^{1,2}, WU Chunzhi², GU Fugen²

1. School of Pharmacy, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110, China

2. Affiliated Hospital, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China

Abstract: Dispersible tablets are a new type of oral solid dosage form with many advantages such as convenient administration, fast disintegration, rapid *in vivo* absorption and onset of action, high bioavailability and few adverse reactions when compared with common oral tablets. In recent years, along with much deeper research, some new preparing processes and techniques of dispersible tablets including 3D printing, taste-masking, solubilization and tablet-splitting techniques have appeared, and meantime, a few novel quality evaluation indicators of dispersible tablets such as water absorption ratio, disintegration time, *in vitro* dispersion time and uniformity of dispersion, suspension degree also intensively explored at home and abroad. The progress in the preparing technique and quality evaluation of dispersible tablets is reviewed in order to provide an important reference for studying and developing dispersible tablets and further improving their quality standards in future.

Key words: dispersible tablets; 3D printing technique; taste-masking technique; solubilization technique; preparing process; disintegration time; dispersion uniformity; quality evaluation

分散片作为一种新型口服固体制剂,最早收录在《英国药典》(1980年版),具有使用方便、吸收起效快、生物利用度高、不良反应少等特点^[1]。其既可在水中分散后服用,也可含于口中吮服或整片吞服,尤其适合于婴幼儿、老年人及其他吞咽困难者用药^[2-3]。此外,相较于液体口服制剂,分散片具有剂量准确、化学稳定性好、携带、运输和贮存方便等优点^[4]。同时,分散片也有其缺点和局限性^[5-6]。首

先,制备的原料应是难溶性药物,在制备过程中一般需要增溶、促溶及掩味等特殊处理环节,因而生产工序较复杂、成本与价格高,且不适于不良反应大、安全系数较小、水溶性好的药物。另外,由于分散片处方中崩解剂用量较大、吸湿性较强,对包装材料的防潮效果要求也较高,同样增加了生产成本。

分散片处方中常含有填充剂、崩解剂、黏合剂、

收稿日期: 2023-03-30

第一作者: 杨 蕾,女,硕士研究生,研究方向为鼻黏膜给药新剂型。E-mail: 2394006470@qq.com

*通信作者: 谷福根,男,主任药师,研究方向为环糊精包合物及鼻腔给药新剂型。E-mail: fgczh@sina.com

矫味剂、润滑剂等多种功能不同的辅料,也有部分处方需要额外添加溶胀剂^[7]、表面活性剂等辅料^[8]。分散片传统的制备方法为湿法制粒压片法,该法处方组成较复杂,操作步骤多,生产成本低,且也不适宜于对湿、热不稳定的药物。为使分散片的处方组成及制备工艺更加简单和经济,最近国外成功开发了流动性、可压性及口感均较佳的功能性辅料——共处理辅料,为采用粉末直接压片法制备分散片奠定了基础^[9-10]。本文就分散片在制备工艺和技术以及质量研究与评价等方面的研究进展进行总结,为后续的研发与质量标准完善提供参考。

1 分散片制备工艺与技术

1.1 直接压片法

粉末直接压片法是随着药用辅料及压片设备技术的不断进步,而兴起的一种片剂制备新技术^[11]。与湿法制粒法相比较,粉末直接压片法无需制粒,而是将药物与辅料直接混匀后进行压片,具有制备工艺简单、成本低及崩解速度快的特点,因而逐渐成为制备对湿热敏感药物分散片的主要方法^[12]。布洛芬为常用解热镇痛药,因其溶解度差,溶出慢,体内吸收存在问题,从而影响疗效。柴宝丽等^[13]首先以反溶剂结晶法制备了布洛芬微粉,再以乳糖、微晶纤维素(MCC)及预胶化淀粉为填充剂,交联聚维酮(PVPP)为崩解剂,二氧化硅为助流剂,将药物微粉与上述辅料混匀后直接压片。体外质量研究发现,所制布洛芬分散片溶出度好,分散均匀性及其他质量指标均符合《中国药典》的有关要求。

1.2 三维(3D)打印技术

3D打印技术是近年来兴起的药品制备新技术,在个体化、定制化制剂及复杂制剂的制备方面具有广阔应用前景^[14-15]。该技术使片剂的制备过程简单灵活,有利于控制片剂的内部结构、局部组成和剂量个性化。同时,该制备技术也有喷嘴的堵塞、药物迁移及渗漏等缺陷及不足^[16]。

Hong等^[17]利用黏合剂喷射-3D打印设备和计算机辅助设计程序,成功制备了抗癫痫药复方左乙拉西坦(LEV)-盐酸吡哆醇(PN)多室结构分散片。由于PN对光的敏感性,研究者设计了3层蜂巢状结构,由内到外依次为空心粉末层、PN层及外壳层,其中,外壳层有13层,PN层有12层,空心粉末层有25层。制备过程为以含0.1%聚乙烯吡咯烷酮(PVP)K30、0.1%绿色颜料、4%甘油的异丙醇水溶液作为空白打印液,在空白打印液中加入4.5%药

物得到PN打印液,由LEV、MCC PH101、甘露醇、PVP、三氯蔗糖、留兰香薄荷香精和二氧化硅 Aerosil 200等成分组成空心粉末层。PN打印液被喷射打印到片剂内部特定区域,中空粉末层在逐层打印过程中自动形成,空白打印液被喷射到片剂的外侧作为外壳层。打印完成后,干燥除去有机溶剂和过量的水,最后制得质量为1.5 g、硬度为40 N、直径为20.5 mm、厚度为9.4 mm的复方LEV-PN分散片。体外质量研究发现,该制剂表面光滑,空心层多孔疏松,PN层与外壳层结合紧密,可在30 s内崩解,LEV和PN均可在5 min内接近完全溶出。

陈如心等^[18]将抗精神病药氯氮平与甘露醇、乳糖、MCC、草莓香精、二氧化硅等辅料混匀,再以含4%甘油、0.3%PVP K30的50%乙醇液为打印液,利用计算机辅助软件建立3D立体模型并导入打印机控制系统,控制输出打印指令,使供粉缸升高一定高度,铺粉辊将含药铺粉送至成型缸,铺粉完成后,打印头按预设运行轨迹喷射打印液,成型缸再降一层高度,进行下一铺粉打印过程,逐层打印,层层叠加直至打印完成,片剂于40℃干燥,即得氯氮平3D打印分散片。体外研究发现,所制备的不同规格氯氮平分散片内部呈多孔结构,外观、脆碎度、崩解时间及分散均匀性等质量指标均满足要求,实现了给药剂量的个性化调控,显示了3D打印的优势且工艺重现性较好。

1.3 掩味技术

阿奇霉素是一种味道极苦的广谱抗菌药,在酸性介质中易分解,上市剂型有薄膜衣片、胶囊、缓释混悬液、颗粒剂等,为方便儿童用药,已有口服混悬液获批上市,但存在味苦、稳定性差、剂量不准及运输成本高等缺点。Tung等^[19]制备了阿奇霉素掩味分散片,首先采用溶剂蒸发法制备了阿奇霉素与Eudragit L100(1:4)的混合微粒,再加乳糖、MCC、交联羧甲基纤维素钠(CCS)、十二烷基硫酸钠(SLS)、微粉硅胶、硬脂酸镁、CaCO₃与NaH₂PO₄(2:1, pH调节剂)等辅料,混匀后,直接压片。体外研究发现,其崩解时间为53 s,在蒸馏水及pH 5.0的介质中药物几乎不释放,在pH 6.8介质中释放较快;兔体内药动学研究表明,该制剂体内吸收快,生物利用度为上市口服干混悬剂的2.2倍。

消旋卡多曲是急性腹泻治疗药,水溶性差且具苦味,口服给药依从性差。为了制备适于儿科患者使用的分散片,Pinarbaşı等^[20]使用药物剂量1%的Eudragit NE 30D作为掩味剂,首先采用湿法制粒法

制备了药物掩味颗粒,再加甘露醇、预胶化淀粉、PVPP、阿斯巴甜、安赛蜜、草莓香精、硬脂富马酸钠等辅料,混匀后压片,制得掩味分散片。体外质量研究可见该制剂的外观、硬度、脆碎度、崩解时限等均符合有关质量要求,其体外溶出与市售消旋卡多曲颗粒剂相似。

为了将有苦味的抗菌药头孢呋辛酯制成适于儿科患者使用的分散片,Oza等^[21]首先采用离子交换树脂技术,制备了质量比为1:3药物-树脂(Kyron T-114)复合物,载药量高达92.7%,并可很好掩盖药物苦味。再将药物-树脂复合物与甘露醇、MCC、羧甲基纤维素钠(CMS-Na)、糖精钠、硬脂富马酸钠、滑石粉等混匀后,直接压片。体外研究表明,该分散片的硬度、脆碎度、崩解时间及分散均匀性等指标均符合质量要求,且药物溶出较快。

1.4 增溶促溶技术

1.4.1 超微粉碎技术 难溶性药物的粒径与其溶出速度密切相关,在药剂学上可通过减小药物的粒径,达到改善溶出速度的目的。吡拉西坦是促思维记忆药,对脑缺氧损伤具有保护作用。其普通片生物利用度不高,杨柳等^[22]通过对吡拉西坦原料进行超微粉处理,再加入MCC、CCS、橙子香精、胶态硅胶等辅料,然后粉末直接压片。结果发现,吡拉西坦分散片的外观、脆碎度、分散均匀性等均符合有关质量要求,15 min药物溶出达到85%,与原研制剂的体外药物溶出度相似。

1.4.2 固体分散技术 依巴斯汀(EBS)是用于治疗过敏性疾病的抗组胺药,其在水中几乎不溶,但熔点较低(84.0~87.0 °C)。为解决该药溶解差、溶出与起效慢的缺陷,徐承智等^[23]采用热熔分散法制备EBS分散片。首先将甘露醇、MCC、PVPP、CCS等辅料混匀,另将EBS熔融分散于羟丙甲基纤维素(HPMC)热水溶液中,90~95 °C保温10 min,作为含药黏合剂,制粒,干燥,整粒后,再另外加入适量PVPP、CCS、硬脂酸镁和微粉硅胶,混匀后,压成规格为10 mg分散片。体外研究发现,该分散片溶出速度显著快于原研EBS片,15 min累积溶出可达95.4%,且分散均匀度合格。该药物溶出改善的机制是,EBS在熔融状态下与HPMC水溶液形成黏性液-液分散体系,再以甘露醇等辅料组成药液吸附介质,干燥成热熔分散体,药物以微晶形式分散于辅料骨架中,从而提高了药物的溶出度。

坎地沙坦酯属于血管紧张素II受体拮抗剂,临床上主要用于高血压的治疗,但其水溶性差、口服

生物利用度低。为克服上述缺陷,徐丽清等^[24]首先以PVP K30为载体,采用共沉淀法制备了该药的固体分散体,再加入乳糖、MCC、PVPP、硬脂酸镁等辅料,采用粉末直接压片法制得坎地沙坦酯分散片。体外质量研究发现,该制剂外观、硬度、脆碎度等均符合有关要求,体外崩解时间为64 s,10、30 min药物累积溶出分别为79.3%、96.7%,均显著大于相同时间该药物市售分散片(溶出分别为22.5%、86.2%)。药物在固体分散体中以无定形存在,从而导致所制分散片中药物体外溶出率明显高于市售分散片。

1.4.3 环糊精包合技术 左羟丙哌嗪是外周性镇咳药,但其微溶于水,且苦味较大,一定程度上限制了其口服制剂的临床应用。王慧娟等^[25]采用饱和溶液法-β-环糊精(β-CD)包合技术,首先制备了药物-β-CD包合物。再以MCC为填充剂、低取代羟丙基纤维素(L-HPC)为崩解剂、50%乙醇为润湿剂、硬脂酸镁为润滑剂,采用湿法制粒法制得左羟丙哌嗪包合物分散片。体外质量研究可见,该制剂的外观、硬度、脆碎度等均符合有关要求,崩解时限小于60 s,15 min药物累积溶出为88.0%,与上市参比制剂的体外溶出度相当。

1.4.4 胶束技术 葛根素是从中药葛根中提取的活性成分,属异黄酮类化合物,具有抑制动脉硬化、改善微循环、扩张血管、降低心肌耗氧量等作用,但其水溶解度差,生物利用度低,制约了其口服制剂的开发。刘晓微等^[26]基于甘草酸可在水中形成胶束而起增溶作用,首先采用质量比为5:1的葛根素与甘草酸,制备了药物胶束溶液,再采用冷冻干燥法制得葛根素-甘草酸固体粉末,以改善葛根素的溶解度及溶出速度。然后,将葛根素-甘草酸粉末加MCC、PVPP、HPMC等辅料混匀,以5%乙醇为润湿剂,湿法制粒,最后加硬脂酸镁,混匀,压成分散片。体外质量研究显示,该制剂崩解时间20 s,以人工胃液为溶出介质时,葛根素-甘草酸分散片在15 min累积溶出达85%以上,以pH=6.8 PBS为溶出介质时,30 min溶出达99.8%。提示,甘草酸的增溶作用可显著提高该分散片中药物的体外溶出。

1.4.5 纳米结晶技术 水飞蓟宾(SBN)为肝病治疗药,其味苦且水溶性差,属于生物药剂学分类系统II类(BCS II)化合物。为改善其溶解度和溶出率,以提高生物利用度,马迎迎^[27]首先采用反溶剂法制备了SBN纳米结晶混悬液,然后加入3%甘露醇,进行喷雾干燥,制得固态球形或类球形药物纳米结

晶(粒径232.58 nm),再与乳糖、CMS-Na、L-HPC等混合,以10%PVP K30乙醇液为黏合剂,湿法制粒;干燥整粒后,加硬脂酸镁,混匀,压成规格为20 mg的分散片。所制SBN分散片外观光洁平整,硬度适中,3 min内可完全崩解。该技术充分利用分散片快速崩解与分散的特性,又发挥纳米结晶高溶解度和高溶出率的优势,实现了纳米结晶技术与分散片有机结合。

去乙酰真菌环氧乙酯(DM)是环二烯类化合物,具有高抗肿瘤活性和较低毒性,但其溶解度差,导致体内生物利用度低,对其制剂开发带来很大的挑战。Du等^[28]采用反溶剂重结晶法制备了平均粒径为290 nm DM纳米结晶混悬液,然后以甘露醇为抗冻剂,采用冷冻干燥法制备了该药物纳米结晶固态干粉。然后,加预胶化淀粉、MCC、CMS-Na与PVPP等辅料,混匀后,采用粉末直接压片法制备DM纳米结晶分散片。体外质量研究可见,该制剂在pH 1.2盐酸、水以及pH 7.5缓冲液3种介质中均可快速崩解,且药物溶出度均显著优于由DM原药制成的分散片。

1.4.6 自乳化技术 自微乳给药系统(SMEDDS)是由药物、油相、乳化剂和助乳化剂所形成的澄清、均一、各向同性的热力学稳定体系,在胃肠道蠕动或37℃温和搅拌下在水中能自发形成1~100 nm的微乳,故可提高难溶性药物溶解度及其体内生物利用度。雷公藤红素是来源于雷公藤的三萜类化合物,具有抗炎、抗氧化、神经保护及抗肿瘤等药理作用。为克服其水溶性差,口服生物利用度低等缺陷,Qi等^[29]首先通过筛选得到雷公藤红素的自微乳化(SME)最佳处方组成:25%油酸乙酯、60%十二烷基酚聚氧乙烯醚、15%乙二醇单乙基醚,药物质量浓度为10%。然后以MCC KG 802为SME吸附剂,再加PVPP、硬脂富马酸钠、硅胶等辅料,以1%HPMC为黏合剂,采用湿法制粒法制得该药的SMEDDS分散片。体外质量研究可见,雷公藤红素分散片可在3 min内崩解,微乳平均粒径25.32 nm,且在水、pH 1.2盐酸、pH 6.8 PBS介质中,均在45 min内药物几乎完全溶出。大鼠体内药动学研究显示,与药物的0.4%CMC-Na混悬液比较,该分散片的体内相对生物利用度高达558.0%。

达比加群酯(DE)是新的口服抗凝药,可用于预防非瓣膜性房颤患者的卒中和全身性栓塞,但溶解度差、口服生物利用度小,影响其疗效。刘晓庆等^[30]首先以Maisine35-1/中链甘油三酯(MCT)(1:1)

为油相,Gelucire44/14为乳化剂,乙二醇单乙基醚为助乳化剂,制备了该药物自微乳液。然后以MCC KG 802为固体吸附剂,将DE自微乳制成固体吸附混合物(Mix)。最后加入MCC、PVPP,微粉硅胶、硬脂酸镁等辅料,采用粉末直接压片法制得DE自微乳分散片。体外质量研究发现,该制剂硬度、脆碎度、分散均匀性等均符合有关要求,崩解时间为31.6 s,水中再分散后,微乳粒径为200~230 nm,与DE液体自微乳液粒径相似,表明所制备的DE自微乳分散片保持了液体自微乳的原有性质。

为解决布洛芬水难溶性差、体内生物利用度低问题,Bhattacharjee等^[31]制得布洛芬-SMEDDS,最优处方组成为:药物、17%油酸聚乙二醇甘油酯(Labrafil)、28%聚氧乙烯蓖麻油衍生物(Cremophor EL)及9.34%聚乙二醇(PEG)400。以巴旦木胶为布洛芬-SMEDDS吸附剂,然后加入MCC、CMS-Na、SLS、香草醛、糖精钠、硬脂酸镁等辅料,采用湿法制粒制成分散片。体外质量研究显示该制剂在水中可快速分散,微乳粒径为20.1 nm,且药物在15 min内可完全释放,而采用原料药所制备的分散片在相同时间仅溶出13.1%。结果表明布洛芬-MEDDS分散片可显著提高药物溶出速度。

1.4.7 表面活性剂促溶技术 阿苯达唑(ABZ)是广谱、高效、低毒的苯并咪唑类药物,广泛用于治疗蛔虫、蛔虫、绦虫等寄生虫感染。但其溶解性差,口服生物利用度较低,目前上市剂型为片剂和胶囊剂。为提高ABZ的溶出速度并解决其普通片剂吞咽困难等问题,谢英花等^[32]考察了在处方中添加表面活性剂以改善药物溶出的效果。优选处方组成:ABZ、16%PVPP(内外加比例为1:1)、3%十二烷基硫酸钠、2%聚山梨酯-80、3%HPMC、1%硬脂酸镁,采用湿法制粒制备分散片。体外质量研究显示,阿苯达唑分散片外观、硬度、分散均匀性等均符合有关要求,122 s内完全崩解,45 min药物累积溶出大于80%。结果表明,在该分散片处方中通过添加表面活性剂SLS及聚山梨酯-80,可显著改善ABZ的溶出度。

1.5 片剂分割技术

为制备方便儿童使用的抗结核病复方制剂,Suárez-González等^[33]研究了异烟肼、利福平、吡嗪酰胺带刻痕复方分散片,最优处方组成为:主药、9%CMS-Na、50%MCC、7%复合辅料(含麦芽糖醇、三氯蔗糖、β-CD、CMC-Na、掩味辅料等)、2.5%滑石粉、1%微粉硅胶。分别制成直径为12、15 mm,片质

量为450、900 mg的分散片。体外质量研究显示,上述2种规格分散片均可在3 min内崩解,脆碎度均低于1%。刻痕线有效性实验(质量均匀性考察)结果显示,随机取直径为15 mm供试品,用手沿刻痕线将其掰成两部分,30份半片的质量均不超过均值的15%,表明该制剂能被掰开使用,可方便儿童使用时的剂量调节。

2 分散片的质量评价

分散片除应符合普通片剂对于外观、硬度、脆碎度、药物含量、溶出度及有关物质等质量要求外,各国药典对于其崩解时限及分散均匀性有专门的要求。此外,基于分散片的剂型特点,为更好地评价和控制其内在质量,近年来,国内外对分散片开展了更多质量指标的探索性研究。

2.1 吸水率

分散片的吸水率与其体外崩解快慢密切相关。通常,吸水率越大,崩解得越快。Preethi等^[34]采用直接压片法制备了抗寄生虫药的分散片,其处方组成包括药物、MCC、乳糖、CCS、糖精钠、硬脂酸镁等。吸水率测定过程为:取1张纸巾对折2次后置于培养皿中,加水6 mL,将称质量的分散片置于纸巾上,当片剂被水完全润湿后再次称质量,片剂增加的质量百分比即为其吸水率,测得该药物分散片的吸水率为122%。

2.2 润湿时间

分散片遇水后,其表面被水完全润湿所需时间即为润湿时间。润湿时间的长短反映了分散片吸水的快慢,也与其崩解速度有关。一般测定方法^[21,34]:取数张直径为10 cm的圆形纸巾置于直径为10 cm的培养皿中,加入曙红溶液10 mL,将分散片放置在纸巾表面上,随即用秒表开始计时,记录曙红溶液将片剂表面完全染色所需时间,即为润湿时间。Preethi等^[34]采用该法测得抗寄生虫药分散片的润湿时间仅为17 s。另外,也有将分散片置于培养皿中心位置,采用5 mL滴管将蒸馏水逐滴加到片剂上,观察记录片剂完全崩解所需蒸馏水的最小体积,称之为分散片的润湿体积。

2.3 崩解时间

快速崩解是分散片的主要质量指标之一,直接影响服用时的方便性,也与药物的溶出与起效快慢有关。对于分散片的崩解时限,2020版《中国药典》四部规定崩解时限检查法,将不锈钢丝网的筛孔内径改为710 μm,供试品在15~25 °C水中,应在3 min内全部崩解^[35]。《美国药典》中规定的分散片崩解时

限测定装置与《中国药典》相似,只是将不锈钢筛网内径规定为10目;将测定温度规定为37 °C,并以pH 1.2的缓冲液作为崩解介质。

2.4 分散时间与分散均匀性

理想的分散片应能在最小体积的水中快速崩解并形成口感良好的混悬液,以方便使用,使患者乐于接受。文献报道分散片的分散时间测定过程:取分散片1片置于6 mL水中,记录片剂完全分散所需的时间,即为体外分散时间^[34]。Maurya等^[36]以10种植物药根水提取物粉为主药,另加β-CD、PVPP、MCC、糖精钠、硬脂酸镁、滑石粉等辅料,采用粉末直接压片法制得分散片,测得其分散时间仅为2 min。

此外,分散片的分散均匀性也与其服用剂量的准确性和口感相关。2020版《中国药典》四部将分散片的分散均匀性检查与崩解时限检查相结合,一并进行检查,规定片剂崩解后,其分散物应能全部通过内径为710 μm筛网即判定为合格。另外1种简便的分散均匀性测定方法为:取分散片2片置于100 mL水中,轻轻搅拌直至形成均匀分散物,如其能通过孔径为710 μm的筛且未有残渣留在筛网上,则判定为分散均匀性符合要求。

2.5 混悬度

混悬度反映了分散片在水中分散后,所形成混悬液的物理稳定性。耿梦园等^[37]以混悬度作为主要质量评价指标,对叶黄素微囊分散片的处方进行了优化。取分散片1片置于20 °C的50 mL水中,充分搅拌,滤纸滤过,立即于特定波长处测定其透光率 T_0 ,记录不同时间点的透光率(T_t),以 $(T_t - T_0)/T_0$ 对时间(t)进行线性回归,得斜率 k ,用 T_0 、 k 评价分散片的混悬性, T_0 值越小表明混悬液越混浊, k 值越小表明混悬液颗粒沉降越慢、越稳定。通过该法测得叶黄素微囊分散片优化处方的 k 约为0.16,表明制剂具有良好的混悬性。

3 结语

与普通口服片剂比较,分散片具有服用方便、起效快、生物利用度高、不良反应少等特点,使其在临床中的应用日趋广泛,重要性更加凸显。在国内,不仅化学药分散片上市的品种很多,而且中药分散片获批的品种也日益增多,分散片已成为中药的特色剂型之一而受到关注。

3.1 制备工艺

湿法制粒法仍是目前国内生产分散片的主要工艺。其原因在于,目前国内在功能性药用辅料研

发方面仍落后于国外,可供直接压片的进口辅料,因价格普遍较高,增加生产成本;粉末直接压片法需要特殊设计的压片机,而普通压片机无法满足生产要求。粉末直接压片法相较于湿法制粒法,较易出现含量均匀度问题。但是,对于湿、热不稳定药物,采用直接压片法显然更为适宜。由于直接压片法工艺简单、能耗小、产品崩解快,现已成为国外分散片制备的常用工艺。

为尽快缩小与国外的差距,建议国内应加快对功能性药用辅料和粉末直接压片制药设备的研发,为今后大范围推广应用粉末直接压片法生产分散片创造有利条件。另需指出的是,尽管采用3D打印法制备分散片,在剂量调节灵活性及个体化给药方面有优势,但在打印设备上仍有许多缺陷亟待解决,因此目前该技术仍停留在实验室阶段,短期难以在生产中得到应用。

对于中药分散片的制备,由于原料多数为中药提取物,采用常规制备工艺,其崩解时间、药物溶出等指标可能难满足要求。国内有学者研究发现,通过将中药提取物与硅胶共同研磨,可增加提取物的孔隙率,加快水分渗入,从而有利于片剂崩解和药物溶出^[38],因而是一种简单、经济且有效的中药分散片制备新工艺。以后应多开展这方面的研究,以提高中药分散片的种类。

3.2 药物溶解度与口感

理想的分散片应具有崩解迅速、药物溶出快、起效快和口感好等特点,但药物溶出速度与其口感往往相互制约,如制剂中药物溶出快,会导致较差的口感,因此,有必要在药物溶出速度与口感间找到平衡点。考虑到制备分散片的药物多为难溶性的,且多数有不良味道,故常采用药剂学中的增溶技术来解决药物溶解度小、溶出慢的缺陷。在分散片的实际生产过程中,一般采用超微粉碎技术、固体分散技术、环糊精包合技术等以改善药物的溶出,而环糊精包合技术也在某种程度上改善部分药物的不良臭味问题。通过采用胶束、纳米结晶、自乳化等新技术改善难溶性药物的溶解度及溶出差等问题,由于工艺复杂、重现性较差等原因,离实际应用仍有很长的路要走。

此外,在分散片制备中,常使用矫味剂(如甜味剂、芳香剂等辅料)以改善制剂的口感,而近年兴起的掩味新技术(如制备含药高分子掩味颗粒或制备药物-离子树脂复合物等方法),通过延缓药物的释放,达到掩盖药物不良味道的目的,但是药物释放

速度的减慢,往往延缓药物起效时间,这与分散片起效迅速的特点相悖。因此,如何兼顾好分散片的口感与药物溶出,仍是目前分散片研究中有待解决的现实问题。

3.3 质量评价

尽管目前对分散片的体外质量研究较多,但国内外对于分散片有别于普通片剂的法定质量标准仍是对其崩解时限、分散均匀性等指标有明确规定,而其质量标准中是否应纳入更多质量指标,如吸水率、润湿时间、分散时间、混悬度及口感等,还需要药品监管部门、制药企业以及相关专家学者共同商讨。此外,对于我国特有的中药分散片,为了更好地控制其内在质量,将指纹图谱纳入其质量考察范围也很必要^[39]。有理由相信,今后随着对分散片研究的不断深入,其处方组成将更趋合理,制备工艺将更趋简单、经济,质量标准将更加完善。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 黄胜炎. 分散片进展 [J]. 中国药学杂志, 1992, 27(4): 226-228.
Huang S Y. Progress in dispersible tablets [J]. Chin Pharm J, 1992, 27(4): 226-22.
- [2] Charoo N A, Shamsheer A A, Zidan A S, et al. Quality by design approach for formulation development: A case study of dispersible tablets [J]. Int J Pharm, 2012, 423(2): 167-178.
- [3] Okereke B, Ibeleme O, Bisi-Onyemacchi A. Randomised comparative trial of the efficacy of paracetamol syrup and dispersible tablets for the treatment of fever in children [J]. J Int Med Res, 2021, doi: 10.1177/0300060521999755.
- [4] Al Durdunji A, AlKhatib H S, Al-Ghazawi M. Development of a biphasic dissolution test for deferiasirox dispersible tablets and its application in establishing an *in vitro-in vivo* correlation [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2016, 102: 9-18.
- [5] 王玉娇. 分散片的研究进展 [J]. 北方药学, 2015, 12(11): 83-84.
Wang Y J. Progress in studying dispersible tablets [J]. J North Pharm, 2015, 12(11): 83-84.
- [6] 黄大福. 分散片研究进展 [J]. 临床医药文献杂志, 2017, 4(47): 9289-9291.
Huang D F. Research progress of dispersible tablets [J]. J Clin Med, 2017, 4(47): 9289-9291.
- [7] 王艳荣, 李慧, 张保献, 等. 新型辅料在中药分散片中的应用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(10): 207-

- 209, 213.
- Wang Y R, Li H, Zhang B X, et al. Application of new accessories in traditional Chinese medicine dispersible tablets [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2010, 16(10): 207-209, 213.
- [8] 蓝美英, 徐凯, 曾华哲, 等. 克拉霉素分散片制备工艺研究 [J]. *中国处方药*, 2021, 19(8): 33-35.
- Lan M Y, Xu K, Zeng H Z, et al. Study on preparing process of clarithromycin dispersible tablets [J]. *J Chin Prescription Drug*, 2021, 19(8): 33-35.
- [9] Bowles B J, Dziemidowicz K, Lopez F L, et al. Co-processed excipients for dispersible tablets—Part 1: Manufacturability [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2018, 19(6): 2598-2609.
- [10] Dziemidowicz K, Lopez F L, Bowles B J, et al. Co-processed excipients for dispersible tablets—Part 2: Patient acceptability [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2018, 19(6): 2646-2657.
- [11] 李金枝, 冯金瑞, 何恬, 等. 粉末直接压片技术及其辅料的应用与研究现状 [J]. *中国新药杂志*, 2015, 24(21): 2467-2470.
- LI J Z, Feng J R, He T, et al. Application and research situation of direct powder tableting technology and excipients [J]. *Chin J New Drugs*, 2015, 24(21): 2467-2470.
- [12] 明圆, 刘芮, 葛月宾. 粉末直接压片法制备盐酸曲美他嗪分散片 [J]. *绿色科技*, 2018, 9(20): 202-205.
- Ming Y, Liu R, Ge Y B. Preparation of trimetazidine hydrochloride dispersible tablets by direct compression method [J]. *J Green Sci Tech*, 2018, 9(20): 202-205.
- [13] 柴宝丽, 王双侠. 粉末直接压片法制备布洛芬分散片 [J]. *哈尔滨商业大学学报: 自然科学版*, 2020, 36(2): 137-141.
- Chai B L, Wang S X. Preparation of ibuprofen dispersible tablets by direct compression of powder [J]. *J Harbin Univ Commer: Nat Sci Ed*, 2020, 36(2): 137-141.
- [14] 王增明, 李先福, 韩晓璐, 等. 全因子实验设计在黏结剂喷射型3D打印制剂打印液开发中的应用 [J]. *药学学报*, 2021, 56(5): 1460-1469.
- Wang Z M, Li X F, Han X L, et al. Full-factor design of experiment application in the development of printing ink for binder jetting 3D printed preparation [J]. *Acta Pharm Sin*, 2021, 56(5): 1460-1469.
- [15] Sen K, Mehta T, Sansare S, et al. Pharmaceutical applications of powder-based binder jet 3D printing process—A review [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 177: 113943.
- [16] Alhnan M A, Okwuosa T C, Sadia M, et al. Emergence of 3D printed dosage forms: Opportunities and challenges [J]. *Pharm Res*, 2016, 33: 1817-1832.
- [17] Hong X, Han X, Li X, et al. Binder jet 3D printing of compound LEV-PN dispersible tablets: An innovative approach for fabricating drug systems with multi-compartmental structures [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(11): 1780.
- [18] 陈如心, 韩晓璐, 刘伯石, 等. 3D打印氯氮平分散片工艺优化及个性化剂量模型建立 [J]. *药学学报*, 2021, 56(4): 1155-1162.
- Chen R X, Han X L, Liu B S, et al. Optimization of process parameters of 3D printed clozapine dispersive tablets and establishment of personalized dose model [J]. *Acta Pharm Sin*, 2021, 56(4): 1155-1162.
- [19] Tung N T, Tran C S, Nguyen T L, et al. Formulation and biopharmaceutical evaluation of bitter taste masking microparticles containing azithromycin loaded in dispersible tablets [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2018, 126: 187-200.
- [20] Pinarbaşı O, Bulut B, Gurbetoğlu G P, et al. Evaluation of the effect of ethyl acrylate-methyl methacrylate copolymer in racecadotril dispersible tablet [J]. *Turk J Pharm Sci*, 2022, 19(4): 383-390.
- [21] Oza N, Sagar S. Design and optimization of pediatric cefuroxime axetil dispersible tablet containing ion-exchange resin [J]. *Int J Appl Pharm*, 2019, 11(4): 325-332.
- [22] 杨柳, 赵鼎, 朱雪妮, 等. 吡拉西坦分散片处方的工艺研究 [J]. *辽宁化工*, 2021, 50(3): 326-327.
- Yang L, Zhang D, Zhu X T, et al. Study on the formulation of piracetam dispersible tablets [J]. *Liaoning Chem Ind*, 2021, 50(3): 326-327.
- [23] 徐承智, 赵志良, 杜双有, 等. 热熔分散法制备依巴斯汀分散片 [J]. *药学实践杂志*, 2017, 35(5): 415-418.
- Xu C Z, Zhao Z L, Du S Y, et al. Preparation of ebastine dispersible tablets by hot-melt dispersion [J]. *J Pharm Pract*, 2017, 35(5): 415-418.
- [24] 徐丽清, 张丽妍. 坎地沙坦酯聚乙烯吡咯烷酮K30共沉淀物分散片的制备与质量评价 [J]. *西北药学杂志*, 2021, 36(1): 81-86.
- Xu L Q, Zhang L Y. Preparation and quality evaluation of candesartan cilexetil PVP-K30 co-precipitate dispersible tablets [J]. *Northwest Pharm J*, 2021, 36(1): 81-86.
- [25] 王慧娟, 郭东贵, 赵珊, 等. 左羟丙哌嗪-β-环糊精包合物分散片的制备与评价 [J]. *中国医院药学杂志*, 2017, 37(7): 583-586.
- Wang H J, Guo D G, Zhao S, et al. Preparation and evaluation of dispersible tablets containing levodropropizine-β-cyclodextrin inclusion complexes [J]. *Chin Hosp Pharm J*, 2017, 37(7): 583-586.

- [26] 刘晓微, 卓虹伊, 徐霞, 等. 基于甘草酸增溶作用的葛根素分散片研究 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(7): 1350-1356.
Liu X W, Zhuo H Y, Xu X, et al. Study on puerarin dispersible tablet based on solubilization effect of glycyrrhizic acid [J]. China J Chin Mater Med, 2019, 44(7): 1350-1356.
- [27] 马迎迎. 水飞蓟宾纳米结晶分散片的研究 [D]. 济南: 齐鲁工业大学, 2021.
Ma Y Y. Study on silybin nanocrystals dispersible tablets [D]. Jinan: Qilu University of Technology, 2021.
- [28] Du J, Zhou Y Q, Wang L L, et al. Deacetyl mycoepoxydiene nanocrystals dispersible tablets formulation and *in vitro* study [J]. J Nanosci Nanotechnol, 2018, 18(6): 3850-3855.
- [29] Qi X L, Qin J Y, Ma N, et al. Solid self-microemulsifying dispersible tablets of celastrol: Formulation development, characterization and bioavailability evaluation [J]. Int J Pharm, 2014, 472: 40-47.
- [30] 刘晓庆, 郑春丽, 丁亚飞, 等. 达比加群酯自微乳分散片的制备及质量评价 [J]. 中国新药杂志, 2017, 26(16): 1942-1947.
Liu X Q, Zheng C L, Ding Y F, et al. Preparation and evaluation of dabigatran etexilate solid self-microemulsion dispersible tablets [J]. Chin J New Drugs, 2017, 26(16): 1942-1947.
- [31] Bhattacharjee D, Moin A, Nayak N, et al. Formulation and evaluation of self-microemulsifying dispersible tablets of ibuprofen [J]. Int J Pharm Res, 2021, 13(1): 3450-3465.
- [32] 谢英花, 张冬梅, 韩钰, 等. 基于增溶作用的阿苯达唑分散片研究 [J]. 河北科技大学学报, 2021, 42(6): 619-626.
Xie Y H, Zhang D M, Han Y, et al. Study on Albendazole Dispersible Tablets based on solubilization effect [J]. J Hebei Univ Sci Tech, 2021, 42(6): 619-626.
- [33] Suárez-González J, Santoveña-Estévez A, Soriano M, et al. Design and optimization of a child-friendly dispersible tablet containing isoniazid, pyrazinamide, and rifampicin for treating tuberculosis in pediatrics [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2020, 46(2): 309-317.
- [34] Preethi S, Padmapriya S, Rajalakshmi A N. Formulation and evaluation of dispersible tablets of a model anti-parasitic drug [J]. Res J Pharm Tech, 2021, 14(5): 2824-2828.
- [35] 中国药典 [S]. 四部. 2020.
Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume IV. 2020.
- [36] Maurya H, Kumar T. Formulation, standardization, and evaluation of polyherbal dispersible tablet [J]. Int J Applied Pharm, 2019, 11(1): 158-167.
- [37] 耿梦园, 鲁萍, 杨丽丽, 等. 叶黄素微囊分散片的成型处方优选 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(22): 45-48.
Geng M Y, Lu P, Yang L L, et al. Optimization of Shaping prescription of Lutein Microencapsulation Dispersible Tablets [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2012, 18(22): 45-48.
- [38] Li P, Feng B, Jiang H, et al. A novel forming method of traditional Chinese medicine dispersible tablets to achieve rapid disintegration based on the powder modification principle [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 10319.
- [39] 何艳, 胡小祥, 曾卫阳, 等. 裸花紫珠分散片高效液相色谱指纹图谱研究及多指标成分定量分析 [J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(8): 969-974.
He Y, Hu X X, Zeng W Y, et al. Study on HPLC fingerprint and multi-indicator quantitative analysis of Luohua Zizhu Dispersible Tablets [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2020, 31(8): 969-974.

[责任编辑 李红珠]