

以姜黄清脂分散片为模型药物研究吸水性在中药分散片崩解过程中的关键作用再验证

韩 雪¹, 李 剑¹, 韩 丽^{1*}, 张定堃^{1*}, 张喻娟¹, 马 悦¹, 杨 明²

1. 成都中医药大学药学院 四川省中药资源系统研究与开发利用省部共建国家重点实验室培育基地, 四川 成都 611137
2. 江西中医药大学 现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004

摘 要:目的 验证吸水性在中药分散片崩解过程中的关键作用, 以为中药分散片崩解迟缓的解决方法提供思路。方法 以油性物料姜黄清脂分散片为研究对象, 对不同原料药(姜黄清脂分散片、乳糖片)、不同辅料组成的姜黄清脂分散片以及微粉硅胶改性前后的姜黄清脂分散片的吸水性、崩解过程进行测定, 对比分析研究吸水性对片剂崩解过程的影响。结果 不同辅料处方[羧甲基淀粉钠(CMS-Na)、交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP)、低取代羟丙基纤维素(L-HPC)、微晶纤维素(MCC)]的姜黄清脂片的吸水性均弱于乳糖片, 其崩解过程也较慢; 调整辅料比例后不同辅料处方姜黄清脂片的吸水性能排序为 CMS-Na-PVPP(1:1) > PVPP > CMS-Na, 崩解过程排序也相同; 微粉硅胶对姜黄提取物进行改性后以上 3 种辅料处方的吸水能力均增强, 崩解时间明显缩短。结论 研究证明了吸水性是影响中药分散片崩解的关键因素, 采用微粉硅胶与原料药共研磨, 是解决中药分散片崩解迟缓问题的重要工艺技巧。

关键词: 吸水性; 中药分散片; 崩解; 粉体改性; 姜黄清脂分散片; 黏性; 油性; 微粉硅胶

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2016)07-1112-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.07.009

Revalidation of key role of water absorption in disintegration process of Chinese materia medica dispersible tablets: Exemplifying by Jianghuang Qingzhi Dispersible Tablets

HAN Xue¹, LI Jian¹, HAN Li¹, ZHANG Ding-kun¹, ZHANG Yu-juan¹, MA Yue¹, YANG Ming²

1. Pharmacy College, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine; Key Laboratory Breeding Base of Systematic Research and Utilization on Chinese Material Medical Resources Co-founded by Sichuan Province and Ministry of Science and Technology, Chengdu 611137, China
2. Key Laboratory of Modern Preparation of TCM, Ministry of Education, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

Abstract: Objective The purpose of this paper is to verify the key role of water absorption in the process of disintegration of Chinese materia medica (CMM) dispersible tablets, so as to provide the solution idea for slow disintegration of CMM dispersible tablets. **Methods** In this paper, the influence of water absorption of raw materials and auxiliary materials on disintegration process was verified using oily Jianghuang Qingzhi Tablets (JQT) as research object. The water absorption and disintegrating process of different drugs, JQT with different materials, and modified dispersible tablet were determined. **Results** The water absorption of JQT was lower than that of lactose tablets, and the disintegrating process was slower. The water absorption of different materials prescription of JQT was: CMS-Na-PVPP(1:1) > PVPP > CMS-Na, and disintegrating process is the same as the former order. The water absorption of JQT after modification enhanced, and disintegration time was significantly shortened. It indicated that the water absorption of raw materials and excipients was stronger, the disintegration was faster. **Conclusion** The study proves that water absorption is a key role in the disintegration of CMM dispersible tablets. And co-grinding of silica powder and raw materials is important technology to solve the problem of slow disintegration of CMM dispersible tablets.

收稿日期: 2015-11-30

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81274098, 30973952); 国家基础科学人才培养基金(J13100340-19)

作者简介: 韩 雪, 博士研究生, 研究方向为中药制剂新技术。E-mail: hanxuetcm@126.com

*通信作者 韩 丽 E-mail: hanliy@163.com

张定堃 E-mail: 465790643@qq.com

Key words: water absorption; Chinese materia medica dispersible tablets; disintegrating process; powder modification; Jianghuang Qingzhi Dispersible Tablets; viscosity; oiliness; aerosil

中药分散片以能在水中迅速崩解分散为优势,传统中药分散片要达到快速崩解释药的目的,主要借鉴化药分散片的方法,依赖具有极强吸水性和膨胀性的“超级崩解剂”^[1-2]。然而,化药分散片的原料药多为简单的结晶物质,性质单一,且制剂处方中原料比例较低,因此仅依靠辅料的种类与用量优选就能实现速崩、速释的目的。而中药分散片的原料药多为中药醇提物,化学成分众多,物理性质复杂,润湿性差,黏稠性强,阻碍了水分对片剂的润湿与渗透。有些中药分散片崩解剂用量超过规定仍不能崩解,特别是对于中药复方,仅靠增加崩解剂用量难以解决中间体体积较大的中药分散片成型问题;并且分散片崩解剂的价格一般都较高,难以适应普通中药分散片的应用要求^[3]。因而,崩解迟缓成为制约中药分散片制剂处方设计与生产实践的瓶颈问题。基于理论推导分析及实验研究,本课题组^[4]认为中药提取物的油性、黏性特点阻塞分散片的毛细孔道,导致水分不能快速渗透进入片芯,进而崩解迟缓;因而,增强分散片的吸水性是解决崩解迟缓的关键。为此,本研究以油性物料的姜黄清脂分散片为研究对象,通过对姜黄清脂分散片的制剂处方研究过程中原辅料的吸水性及片剂崩解过程的影响分析,进一步验证吸水性在中药分散片崩解过程中的关键作用,为科学设计中药分散片制剂处方提供理论指导。

1 仪器与试药

戴安高效液相色谱仪, P680 四元泵, TCC-100 恒温箱, ASI-100 型自动进样器, UVD170U 型紫外检测器, 美国戴安公司; CHRIST ALPHR1-4LSC 型冷冻干燥器, 德国 Christ 公司; TDP 型单冲压片机, 上海中药机械厂; PYS-20 型硬度测定仪, 上海黄海药检仪器厂; 吸水测定装置, 自制; 501 型超级恒温器, 上海市实验仪器厂; WX5C 索尼数码相机, 日本索尼公司; Sartorius-BS110S 十万分之一分析天平, 德国赛多利斯公司; SHZ-III 型循环水式多用真空泵, 浙江黄岩求精真空泵厂。

姜黄素对照品(质量分数>98%, 批号 110823-200603), 中国食品药品检定研究院; 去甲氧基姜黄素对照品(质量分数>98%, 批号 FY11830302)、双去甲氧基姜黄素对照品(质量分数>98%, 批号 FY11830316), 南京泽朗科技有限公司; 姜黄提取

物, 实验室自制; 交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP), 博爱新开源制药有限公司; 低取代羟丙基纤维素(L-HPC)、羧甲基淀粉钠(CMS-Na)、微晶纤维素(MCC), 西安惠安化工厂; 乳糖, 成都科龙试剂有限公司; 乙腈, 色谱纯; 其他试剂均为分析级。

2 方法与结果

2.1 姜黄提取物的制备与质量控制

2.1.1 姜黄提取物的制备^[4] 取过 20 目筛的姜黄粗粉, 用 75%乙醇回流提取 2 次, 每次 2 h, 第 1 次乙醇用量为药材量的 12 倍, 第 2 次为 10 倍, 合并提取液, 减压回收乙醇; 向浓缩液中加入药材体积 2 倍量的 1 mol/L 氢氧化钠溶液, 静置 8 h 以上, 分取水层, 加 3 倍量水, 用盐酸溶液调节 pH 值至 1~2, 滤过, 沉淀冷冻干燥 36 h, 即得橙黄色无定形粉末, 气味芳香、味苦。

2.1.2 姜黄提取物中指标成分的定量测定^[5]

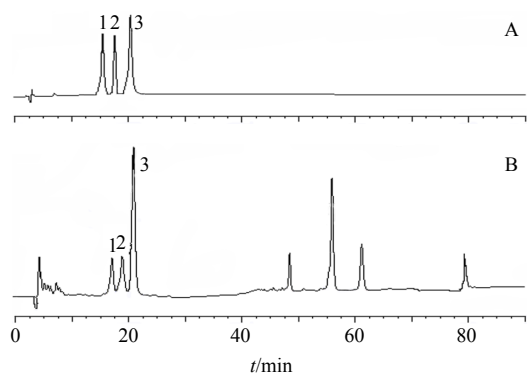
(1) 对照品溶液的制备: 分别精密称取姜黄素 0.50 mg、去甲氧基姜黄素 0.52 mg、双去甲氧基姜黄素 0.52 mg 置于 10 mL 量瓶中, 以甲醇溶解并稀释至刻度, 作为贮备液; 精密吸取 2 mL 置于 10 mL 量瓶中, 加甲醇溶解并定容, 过 0.45 μm 微孔滤膜, 即得。

(2) 供试品溶液的制备: 取干燥的提取物 0.25 g, 精密称定, 置 100 mL 具塞锥形瓶中, 精密加入甲醇 50 mL, 称定质量, 超声处理 20 min, 称定质量, 用甲醇补足减失的质量, 滤过, 精密量取续滤液 1 mL, 置 10 mL 量瓶中, 加甲醇稀释至刻度, 摇匀, 过 0.45 μm 微孔滤膜, 即得。

(3) 色谱条件: 色谱柱为 Kromasil C₁₈ 柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm); 检测波长 270 nm; 体积流量 0.8 mL/min; 柱温 25 °C; 流动相为乙腈-水, 梯度洗脱: 0~10 min, 46%~48%乙腈; 10~35 min, 48%~50%乙腈; 35~38 min, 50%~72%乙腈; 38~65 min, 72%~76%乙腈; 65~67 min, 76%~78%乙腈; 67~70 min, 78%~100%乙腈; 70~90 min, 100%乙腈。精密吸取供试品溶液各 10 μL, 注入色谱仪。HPLC 测定结果见图 1。

2.2 吸水过程的测定方法^[6-7]

吸水测定装置照文献设计如图 2。装置由一个垂熔玻璃漏斗和一支 10 mL 的移液管组成, 二者之间由一条橡胶管连接, 控制垂熔玻璃漏斗的滤板距



1-双去甲氧基姜黄素 2-去甲氧基姜黄素 3-姜黄素
1-bisdemethoxycurcumin 2-demethoxycurcumin 3-curcumin

图 1 对照品 (A) 和供试品 (B) 的 HPLC 图

Fig. 1 HPLC of reference substance (A) and sample (B)

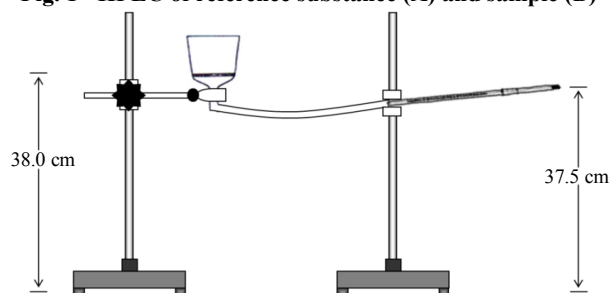


图 2 吸水过程测定装置

Fig. 2 Determinator for water-absorbing process

台面 38 cm, 移液管头部距台面 37.5 cm, 使管道内充满水后漏斗滤板充分润湿却不漏水。在垂熔玻璃漏斗开口处放置一张中间开一小口的滤纸, 开口下置一直径 2.7 cm 无上下底的内壁光滑圆套, 精密称取一定量的待测粉体样品, 由开口处倒入圆套中, 使粉体倒入后形成大致相同厚度和直径的疏松粉体堆, 倒入的同时开启数码相机拍摄移液管中液面的运行过程, 测定温度控制在 18~22 °C, 湿度 40%~60%, 待粉体吸水达到饱和后停止记录, 并将视频导入计算机中, 读取液面随时间变化的数据, 平行测定 3 次。

2.3 崩解时间的测定方法

参考《中国药典》2010 年版二部分散均匀性检测方法^[5], 设计崩解时间测定方法为取 1 片样品于 250 mL 锥形瓶中, 加入 15~25 °C 水 100 mL, 振摇至样品崩解分散, 全部通过 2 号筛的时间即为崩解时间, 平行测定 3 次。

2.4 不同吸水性的原料药对崩解过程影响的研究方法

以乳糖片模拟常规化学分散片, 姜黄清脂分散片模拟中药分散片, 在辅料相同的情况下, 比较原

料药的吸水性对分散片崩解过程的影响。按照表 1 处方称取辅料和原料药混合均匀^[7]。为便于整体比较, 实验中所有样品均采用粉末直接压片工艺压制成硬度为 40 N 的片剂, 每片质量 0.35 g。测定样品吸水过程、崩解时间。

表 1 乳糖片与姜黄清脂分散片处方设计

Table 1 Prescription design of lactose dispersible tablets and JQT

处方	CMS-Na/ %	PVPP/ %	L-HPC/ %	MCC/ %	乳糖/ %	姜黄提 取物/%
乳糖片 1	5	—	—	35	60	—
乳糖片 2	—	5	—	35	60	—
乳糖片 3	—	—	5	35	60	—
乳糖片 4	—	—	—	40	60	—
姜黄清脂分散片 5	5	—	—	35	—	60
姜黄清脂分散片 6	—	5	—	35	—	60
姜黄清脂分散片 7	—	—	5	35	—	60
姜黄清脂分散片 8	—	—	—	40	—	60

2.5 不同吸水性的辅料对姜黄清脂分散片吸水过程及崩解过程的影响

由“2.4”项发现加入 5% 的崩解剂, 姜黄清脂分散片的崩解时间远远不能达到分散片的制剂要求, 故将崩解剂比例调整至 10%, 再进行研究。课题组前期研究发现^[7], PVPP 与 CMS-Na 等量联用的崩解效果强于 PVPP 与 L-HPC 等量联用、CMS-Na 与 L-HPC 等量联用、PVPP 与 CMS-Na 与 L-HPC 等量联用其他 3 种联用方式。因而选择吸水性强、崩解剂 PVPP 和溶胀性崩解剂 CMS-Na 作为研究对象, 研究辅料的吸水性对姜黄清脂分散片吸水过程及崩解过程的影响, 设计处方见表 2。

2.6 微粉硅胶改性姜黄提取物对吸水过程及崩解过程的影响

课题组前期研究发现^[8], 微粉硅胶对中药原料药改性后, 增强了原料药的吸水性, 促进崩解过程的进行。本研究中, 经前期预试验, 最终确定以 5% 的微粉硅胶对姜黄提取物进行研磨改性 15 min, 得改性姜黄提取物, 以其代替姜黄提取物按表 2 中处方设计, 考察姜黄提取物改性对吸水过程及崩解过程的影响。

本实验从原辅料的吸水性对姜黄清脂分散片崩解过程的影响, 对吸水性在中药分散片吸水过程及崩解过程的关键作用进行了再验证。测定结果见图

3 及表 3、4。

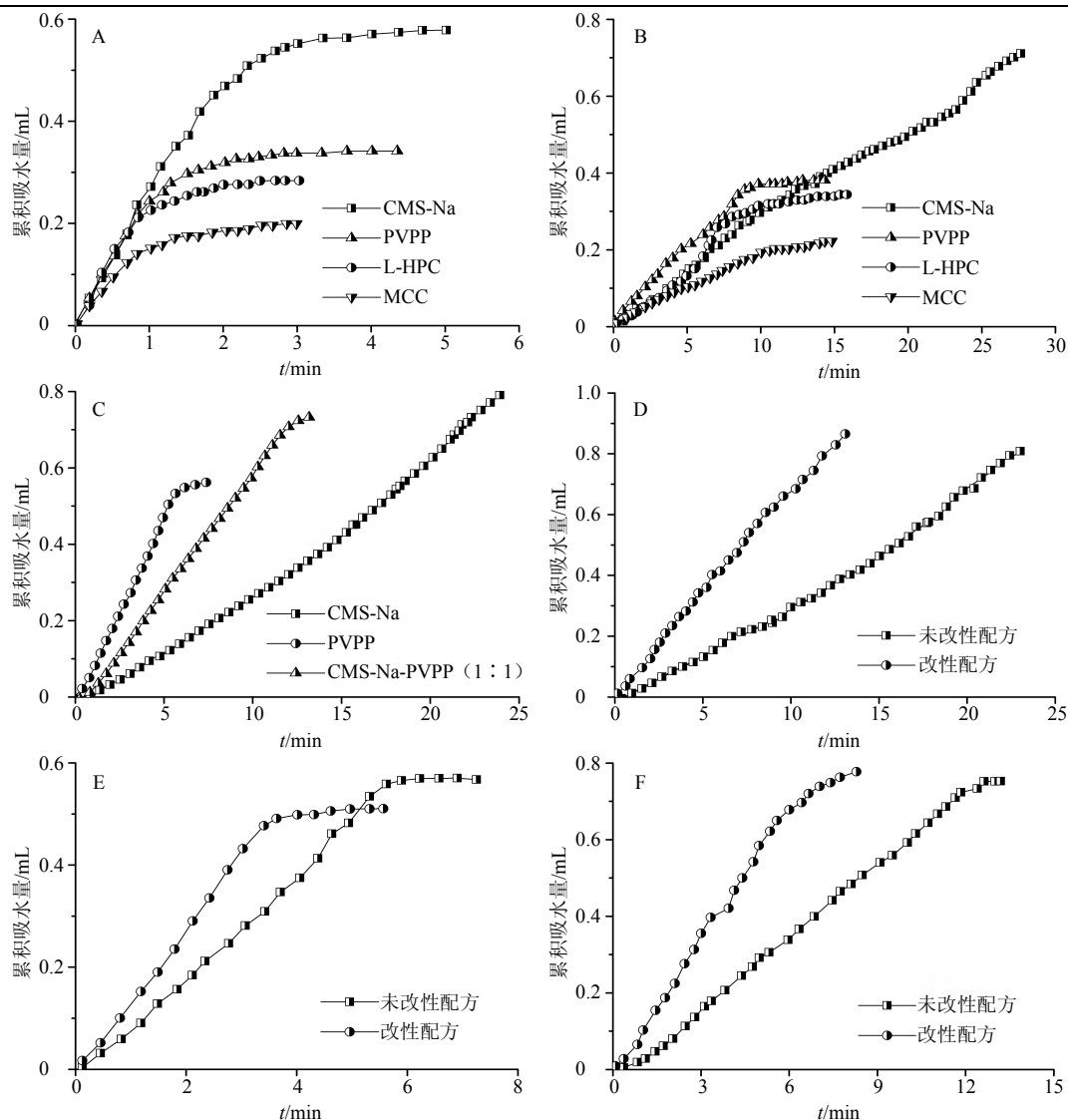
将不同处方的乳糖片与姜黄清脂片吸水至 90% 前的吸水量的平方 (V^2) 对相应时间进行回归, 可得吸水动力学方程^[6]: $V^2=at+b$, 结果见表 3。令 $V=$

0, 定义 $t=-b/a$ 为吸水滞后时间 (t_0)。当崩解剂粉末与水接触并经过 t_0 后其吸水特性才符合 Washburn 方程: $V^2=K^2(t-t_0)$, K 为吸水速率常数 ($\text{mL}\cdot\text{s}^{-1/2}$)。 t_0 和 K 是反映吸水性能的 2 个重要参数, t_0 越短, K

表 2 考察辅料影响的处方设计

Table 2 Prescription design of influence of auxiliary materials

处方	CMS-Na/%	PVPP/%	CMS-Na-PVPP (1:1) /%	MCC/%	姜黄提取物/%
姜黄清脂分散片 (10% CMS-Na)	10	—	—	30	60
姜黄清脂分散片 (10% PVPP)	—	10	—	30	60
姜黄清脂分散片 [10% (CMS-Na-PVPP 1:1)]	—	—	10	30	60



A-不同处方乳糖片 B-不同处方姜黄清脂分散片 C-10%崩解剂处方姜黄清脂分散片 D-CMS-Na 处方姜黄清脂分散片改性前后吸水过程比较 E-PVPP 处方姜黄清脂分散片改性前后吸水过程比较 F-CMS-Na-PVPP (1:1) 处方姜黄清脂分散片改性前后吸水过程比较
A-different prescriptions of lactose tablets b-different prescriptions of JQT C-water-absorbing process of JQT with 10% disintegrant D-water-absorbing process of modified JQT with CMS-Na as disintegrant E-water-absorbing process of modified JQT with PVPP as disintegrant F-water-absorbing process of modified JQT with CMS-Na-PVPP (1:1) as disintegrant

图 3 吸水过程测定结果

Fig. 3 Results of water-absorbing process

表 3 吸水过程参数提取结果

Table 3 Parameters of water-absorbing process

处方	吸水动力学方程	r	$K/(\text{mL}\cdot\text{s}^{-1/2})$	t_0/s
乳糖片 1	$V^2=0.002\ 1\ t-0.043\ 3$	0.991	0.045\ 8	20.6
乳糖片 2	$V^2=0.001\ 1\ t-0.011\ 3$	0.995	0.033\ 2	10.3
乳糖片 3	$V^2=0.001\ 0\ t-0.008\ 6$	0.993	0.031\ 6	8.6
乳糖片 4	$V^2=0.000\ 5\ t-0.004\ 5$	0.992	0.022\ 4	9.0
姜黄清脂分散片 5	$V^2=0.000\ 3\ t-0.062\ 1$	0.991	0.017\ 3	207.0
姜黄清脂分散片 6	$V^2=0.000\ 2\ t-0.018\ 6$	0.974	0.014\ 1	93.0
姜黄清脂分散片 7	$V^2=0.000\ 2\ t-0.030\ 9$	0.932	0.014\ 1	154.5
姜黄清脂分散片 8	$V^2=0.000\ 07\ t-0.009\ 2$	0.991	0.008\ 4	131.4
姜黄清脂分散片 (10% CMS-Na)	$V^2=0.000\ 3\ t-0.092\ 3$	0.949	0.017\ 3	307.7
姜黄清脂分散片 (10% PVPP)	$V^2=0.000\ 7\ t-0.103\ 3$	0.975	0.026\ 5	147.6
姜黄清脂分散片 [10% (CMS-Na-PVPP 1:1)]	$V^2=0.000\ 9\ t-0.069\ 2$	0.960	0.030\ 0	76.9
改性姜黄清脂分散片 (10% CMS-Na)	$V^2=0.001\ 0\ t-0.154\ 5$	0.984	0.031\ 6	154.5
改性姜黄清脂分散片 (10% PVPP)	$V^2=0.001\ 2\ t-0.059\ 4$	0.969	0.034\ 6	49.5
改性姜黄清脂分散片 [10% (CMS-Na-PVPP 1:1)]	$V^2=0.001\ 5\ t-0.113\ 3$	0.984	0.038\ 7	75.5

表 4 崩解过程结果

Table 4 Results of disintegration process

处方	崩解时间/min
乳糖片 1	0.63±0.13
乳糖片 2	0.45±0.08
乳糖片 3	0.50±0.10
乳糖片 4	2.02±0.18
姜黄清脂分散片 (10% CMS-Na)	未崩解
姜黄清脂分散片 (10% PVPP)	5.32±0.18
姜黄清脂分散片 [10% (CMS-Na-PVPP 1:1)]	4.40±0.15
姜黄清脂分散片 5	>30.00
姜黄清脂分散片 6	8.00±0.30
姜黄清脂分散片 7	12.00±0.40
姜黄清脂分散片 8	未崩解
改性姜黄清脂分散片 (10% CMS-Na)	2.35±0.13
改性姜黄清脂分散片 (10% PVPP)	2.42±0.10
改性姜黄清脂分散片 [10% (CMS-Na-PVPP 1:1)]	2.00±0.15

越大, 其吸水行为越快。

图 3-A、B 及表 3 显示, 姜黄清脂分散片的 K 小于模拟化药分散片的乳糖片, 吸水 t_0 也远大于乳糖片, 说明姜黄清脂分散片的吸水性弱于乳糖片。因为其原料药姜黄提取物为醇提物, 含有大量脂溶性成分, 压片后容易堵塞片剂中的毛细孔道, 使得孔隙率大大降低, 水分不能快速渗透进入片芯, 因而其吸水性能较差^[9]。表 4 显示, 不同崩解剂的乳糖片在短时间均能崩解, 而加入 5% 崩解剂的姜黄清脂分散片均不能达到分散片崩解时限要求 (3 min 内全部崩解分散), 结合吸水性测定结果, 说明原料

药的吸水性能对分散片崩解过程有着至关重要的影响。原料药吸水性能越好, 分散片崩解过程就越快。

图 3-C 及表 3 显示, 不同辅料处方姜黄清脂分散片的吸水性能排序为 CMS-Na-PVPP (1:1) > PVPP > CMS-Na。结合表 4 中不同辅料处方姜黄清脂分散片的崩解时间, 发现辅料吸水性能越好, 分散片崩解过程越快。

然而, 图 3-A、B 及表 3、4 数据显示, PVPP 在姜黄清脂片处方中, 吸水性能优于其他崩解剂, 崩解分散时间相对较短。而乳糖片中则是含有 CMS-Na 处方的崩解分散效果较好。因为 CMS-Na 受姜黄提取物的影响较大, 特别是吸水性能, 其是溶胀性辅料, 在孔隙率很小的片剂中, 其溶胀后进一步堵塞了片剂的毛细孔道, 使水分不能进一步渗透, 导致含有 CMS-Na 的姜黄清脂分散片崩解效果变差。因此, 辅料的吸水性能对中药分散片崩解有一定的影响, 但不完全, 其还受原料药的影响。

由图 3-D、E、F 及表 3 可以看出, 微粉硅胶对姜黄提取物进行改性后 3 种处方的吸水能力增强, 吸水速率常数增大, 吸水平衡时间大大缩短。而表 4 也表明, 改性后姜黄清脂分散片 3 种处方崩解时间明显缩短。

3 讨论

本实验以姜黄清脂片作为中药分散片模型, 对原辅料的吸水性在中药分散片崩解过程中的作用进行了再验证, 证明了吸水性在中药分散片崩解过程中具有关键的协同作用。同时实验结果表明, 提高

崩解剂的用量、改变崩解剂的种类虽然可以缩短姜黄清脂片的崩解时限,但仍难以达到3 min崩解分散的要求。结合中药分散片的特点及课题组前期研究成果,本实验采用微粉硅胶与原料药共研磨改性后,发现姜黄清脂片崩解效果大大提升,这为科学设计中药分散片制剂处方提供了新思路与理论指导。

应当指出的是,中药提取物,尤其是粗提物,并非严格意义上的难溶物,醇提后往往夹杂有大量的亲水性物质(糖类、蛋白质等)。例如,本课题组采用70%乙醇回流提取、喷干制得的红景天提取物,多糖质量分数为16%^[10];而60%乙醇回流提取、喷干制得的白芷提取物,多糖质量分数高达40%以上。这些物质多为高分子有机物,遇水发黏,吸水溶胀,在提取物表面形成高黏度区域,反而阻止了水分从表面向内部的快速渗透;只有在表面充分溶胀、稀释后,逐步降低表面高分子物质的内聚力,使得高分子物质缓慢溶解;这种由表及里的缓慢溶解是导致提取物难以崩解的症结^[11-12]。加之处方药材中可能含有的挥发油、脂肪油等物质,会堵塞提取物中水分渗透的毛细孔道,进一步增加了崩解难度。因此,如何促进水分在分散片以及提取物中的渗透,是解决崩解迟缓的核心问题。

微粉硅胶与原料药共研磨后能增强分散片崩解效果的原因在于微粉硅胶是助磨剂,能促进原料药一定程度的粉碎细化,增加提取物的吸水表面,降低内聚力;同时与原料药形成高孔隙率的共研物,客观上为水分的快速渗透提供了通道,营造了利于崩解的微环境。因而,改性后原料药的比表面积与孔隙率增大,吸水性提升,进而加快了崩解过程^[13]。在微粉硅胶的应用中,应注意将微粉硅胶作为改性剂而非填充剂使用。课题组在近10种分散片的实验中发现,将微粉硅胶与原料药共研末,能完全确保获得阳性结果;若将微粉硅胶作为普通填充剂,与其他辅料混合使用,则效果不甚理想,仅对部分品种有效。这证明微粉硅胶对原料药改性并不是通过调整辅料配比实现的,改变原料药的吸水性对实验结果影响更为明显。

关于微粉硅胶改性用量,一般应高于制剂处方用量的2.5%,甚至可以达到5%~10%,所增用量可以从崩解剂与填充剂中等量扣除^[14]。由于微粉硅胶价格低廉,等量替代崩解剂与填充剂,将明显降低中药分散片生产成本。由于该用量已经明显超出

了微粉硅胶作为助流剂的常规用量,课题组对微粉硅胶的急性毒性进行了考察,未见小鼠死亡,安全性较高。

本研究旨在阐明中药分散片可通过提高原辅料的吸水性来达到速崩、速释目的的科学性,避免制剂处方设计的盲目性,为中药分散片处方设计提供了理论依据。下一步本课题组将对微粉硅胶的物理性质(比表面积与孔隙率、粒径、吸水性等)与片剂崩解、成分释放的相关性进行深入研究。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Fini A, Bergamante V, Ceschel G C, et al. Fast dispersible/slow releasing ibuprofen tablets [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, 69(1): 335-341.
- [3] 刘跃林. 中药分散片的研究进展[J]. 中国医药导报, 2009, 6(3): 160.
- [4] 李剑. 姜黄清脂分散片的制剂学研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2011.
- [5] 中国药典[S]. 一部. 2010.
- [6] 高春生,崔光华. 水渗透对速崩制剂崩解作用的研究[J]. 中国药学杂志, 2000, 35(5): 22-25.
- [7] 韦娟,韩丽,王惠青. 分散片常用辅料吸水性对中药分散片崩解性能的影响[J]. 成都中医药大学学报, 2009, 32(4): 74-77.
- [8] 韩丽,张定堃,秦春风,等. 分散片常用辅料粉体学参数的测定及微粉硅胶对中药分散片崩解性能的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(11): 844-849.
- [9] 杜松,刘美凤. 中药提取物吸湿、结块和发黏现象的机制分析[J]. 中草药, 2008, 39(6): 932-934.
- [10] 张定堃,张芳,林俊芝,等. 乳糖研磨改性降低红景天提取物吸湿性的工艺与原理研究[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(8): 1413-1420.
- [11] 林俊芝,邹亮,张定堃,等. 红景天苷酞醇在红景天提取物中和其单体溶出规律的比较[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(6): 425-429.
- [12] Ji L Y, Shi B L. A novel method for determining surface free energy of powders using Washburn's equation without calculating capillary factor and contact angle [J]. *Powder Technol*, 2015, 271: 88-92.
- [13] 陈燕军,臧琛,赵小妹,等. 几种常用填充剂与崩解剂在中药分散片应用中的性能比较[J]. 中国中药杂志, 2002, 27(8): 23-26.
- [14] 张定堃,韩丽,秦春风,等. 微粉硅胶用于白芷提取物粉体改性及其促进元胡止痛分散片崩解的原理研究[J]. 中草药, 2012, 43(12): 2372-2376.