

中药口腔崩解片的研究进展

金云隆¹, 冯松浩¹, 张铁军^{3,4*}, 白明学^{1,2*}

1. 郑州市中医院, 河南 郑州 450007

2. 河南中医药大学, 河南 郑州 450046

3. 天津药物研究院, 天津 300193

4. 中药现代制剂与质量控制技术国家地方联合工程实验室(天津), 天津 300193

摘要: 口腔崩解片是一种不需用水送服即可在口腔内迅速崩解的特殊片剂, 具有崩解迅速、生物利用度高、服用方便等优势。中药口腔崩解片近年来发展迅速, 为中药在急症治疗方面提供了新的思路。同时中药口腔崩解片面临着口感差、崩解迟缓、质量评价体系不完善等诸多问题。通过查阅近年来口腔崩解片的相关文献, 从发展现状、制备工艺、主要问题、质量评价等方面进行综述, 为中药口腔崩解片的深入研究提供参考和借鉴。

关键词: 中药口腔崩解片; 产品开发; 制备工艺; 质量控制; 生物利用度

中图分类号: R283 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)22-5456-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.22.033

Research Progress on orally disintegrating tablets of Chinese materia medica

JIN Yun-long¹, FENG Song-hao¹, ZHANG Tie-jun^{3,4}, BAI Ming-xue^{1,2}

1. Zhengzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450007, China

2. Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

3. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

4. National & Local United Engineering Laboratory of Modern Preparation and Quality Control Technology of Traditional Chinese Medicine (Tianjin), Tianjin 300193, China

Abstract: Orally disintegrating tablets is a special tablet that can disintegrate rapidly in the mouth without taking with water. It has the advantages of rapid disintegration, high bioavailability, convenient utilization and so on. The orally disintegrating tablets of Chinese materia medica (CMM) have developed rapidly in recent years, which provides a new way of thinking for the treatment of acute diseases. At the same time, the orally disintegrating tablets of CMM are faced with many problems, such as poor taste, slow disintegration, imperfect quality evaluation system and so on. In this paper, we reviewed the development status, preparation technology, main problems, and quality evaluation from the related literatures of orally disintegrating tablets in recent years, so as to provide references for further research of orally disintegrating tablets of CMM.

Key words: orally disintegrating tablets of Chinese materia medica; product development; preparation process; quality control; bioavailability

口腔崩解片(Orally disintegrating tablets, ODT)是一种不需用水送服即可在口腔内迅速崩解的特殊片剂。有研究报道约 35% 的患者存在口服吞药困难的现象, 尤其是老年人、儿童及精神疾病患者容易发生此类情况^[1-2]。口腔崩解片可以很好地解决患者服药困难以及不配合用药的问题, 患者对此种剂型有着良好

的顺应性, 尤其是在精神疾病、老年疾病、儿童疾病、心脑血管疾病等方面有很好的临床应用^[3]。

随着口腔崩解片制剂技术的不断发展, 越来越多的中药口腔崩解片品种被研究开发。依托该剂型独特的优势, 中药口腔崩解片作为新型口服固体速释制剂充分发挥自身作用, 在一定程度上弥补了传

收稿日期: 2018-07-13

作者简介: 金云隆(1980—), 男, 主管中药师。Tel: (0371)67979598 E-mail: 120430243@qq.com

*通信作者 张铁军, 研究员。E-mail: zhangtj@tjpr.com

白明学, 主任药师。Tel: (0371)67979598 E-mail: 1904640795@qq.com

统中药制剂（丸、散、膏、丹）存在的崩解缓慢、生物利用度低、患者依存性差等缺点。同时与注射剂、滴丸、口服液等速释制剂相比，其制剂更加稳定、安全，制备工艺多样、简便，可实现规模化、集约化的大生产。为进一步深入研究开发中药口腔崩解片，不断提升制剂水平，本文从中药口腔崩解片的特点、发展现状、存在问题及解决方法、质量控制等方面进行综述。

1 口腔崩解片的特点

口服固体速释剂型包括有口腔崩解片、分散片、滴丸等，而口腔崩解片作为一种新型的口服固体制剂越来越受到人们的重视，成为近年来研究的

热点^[4]。关于该剂型的基本定义、名称及分类曾出现较为混乱的情况，现统一定义为能够在口腔内不需要用水即能迅速崩解或溶解的片剂^[5]。口腔崩解片根据制备工艺以及在口腔内溶解度的不同大体可分为口腔冻干片和口腔崩解片，此两类口腔崩解片在口腔内遇唾液均可迅速崩解或溶解，并随着吞咽动作的进行完成给药过程。口腔崩解片相对于普通片剂而言，具有独特的优势（表 1）。中药口腔崩解片依托该剂型的优势，在中医治疗急症方面有较好的应用，如在心脑血管疾病药物的研发；此外，在帕金森、癫痫等神经系统性疾病治疗药物研发方面也有较多研究^[6-12]。

表 1 口腔崩解片与普通片剂的比较

Table 1 Comparison of orally disintegrating tablets and common tablets

特性	普通片剂	口腔崩解片	改善原因
顺应性	服用不便，老年及幼儿不易吞服	服用方便，患者顺应性好，适用人群广	口腔崩解片遇唾液可迅速崩解，无需用水吞服，极大方便了幼儿、老年以及吞咽困难患者、取水不便患者的用药
生物利用度	生物利用度相对较低	溶出快，生物利用度高	药物崩解后加大了与口腔分泌液的接触面积，药物溶出加快，进一步促进了药物的吸收
刺激性	对胃肠刺激相对较大	对胃肠消化道刺激小	药物随唾液以微粒或液态形式进入胃肠道，在胃肠道形成广泛分布，避免了局部药物浓度过高而给胃肠道带来的刺激
吸收和耐药性	有明显的首关效应，易出现耐药情况	降低首关效应及耐药性	部分药物可通过口腔黏膜直接吸收进入血液循环；起效迅速，可降低耐药性

2 中药口腔崩解片的研究现状

口腔崩解片自 20 世纪 70 年代发展至今，在世界范围内得到迅速发展^[13]。在国内的发展开始于 2000 年前后，其中重庆康刻尔制药有限公司的硫酸沙丁胺醇口腔崩解片于 2004 年正式批准上市，成为国内第一家生产口腔崩解片的企业^[14]。原国家食品药品监督管理总局近几年受理的口腔崩解片申请有上百种之多，从国家药品审品中心公布的数据来看申请的品种以化学药为主，截至 2018 年 7 月受理的中药品种有 85 种，具体申请的中药品种实例见表 2。目前国内上市的口腔崩解片有 30 个品种，涉及到神经、消化、循环、呼吸等多个系统疾病的药物，其中中药口腔崩解片品种 1 个，即颠茄口腔崩解片，作为抗胆碱药用于治疗胃及十二指肠溃疡、胃肠道、肾、胆绞痛等。

3 制备工艺

3.1 冷冻干燥工艺

冷冻干燥工艺是较早应用于制备口腔崩解片的

方法，在国外发展较迅速^[15-16]。将主药与水溶性基质等辅料制成混悬溶液，分装于模具中，混悬液通过低温减压干燥冷冻成固体，得到高孔隙率的口腔崩解片产品。通过该工艺制备的口腔崩解片水分可迅速达到片芯，口腔崩解片由内而外快速崩解，药物更快地溶出。向程^[17]为改善葛根素口服吸收差的问题，采用冷冻干燥法，以甘露醇、明胶为骨架材料，黄原胶为助悬剂，通过单因素法筛选处方用量，确定处方用量为甘露醇 5.8 g、明胶 2.0 g、葛根素 5.0 g、黄原胶 1.0%，并采用电阻法测定药液低共熔点为 -23 ℃，制得的口腔崩解片 4 min 累积溶出度可达 96.46%。

该工艺有利于热敏性药物在制备过程中保持良好的稳定性。魏宝霞等^[18]采用冻干赋形技术制备鲜鹿茸全成分口腔崩解片，以 10%海藻糖为冻干保护剂，醋酸缓冲液为稀释液，按 1:2 的比例与鲜鹿茸细粉混匀，胶体磨低温匀浆时间为 10 min，结果表

表 2 中药口腔崩解片新药申请实例

Table 2 Application of new drug for orally disintegrating tablets of CMM

口腔崩解片 名称	主要组成	主要功效	口腔崩解片 名称	主要组成	主要功效
苏冰	苏合香、冰片	芳香开窍、理气止痛	清开灵	胆酸、珍珠母、栀子等	清热解毒、镇静安神
血塞通	三七总皂苷	活血祛瘀、通脉活络等	桂枝茯苓	桂枝、茯苓、牡丹皮等	活血化瘀、缓消症块
灯盏花素	灯盏花乙素	扩张脑血管、抗血凝作用等	藿香正气	藿香、茯苓、紫苏叶等	解暑祛湿、和胃止呕、芳香化浊
银杏叶	银杏叶提取物	治疗冠心病、心绞痛等症	冠心苏合	苏合香、冰片、檀香等	理气、宽胸、止痛
复方丹参	丹参、三七、冰片	活血化瘀、理气止痛	独一味	独一味提取物	活血止痛、化瘀止血
积雪苷	积雪草提取物	利湿通淋、清热解毒	双黄连	金银花、黄芩、连翘	疏风解表、清热解毒
银杏酮酯	银杏叶提取物	治疗冠心病、心绞痛等病症	益脉康	灯盏细辛提取物	活血化瘀、改善脑血循环
银黄	金银花、黄芩	清热解毒、消肿利咽	三金	金樱根、菝葜、羊开口等	清热解毒、利湿通淋
雪胆素	雪胆块根提取物	清热解毒、抗菌消炎	清咽	桔梗、薄荷、甘草等	清凉解热、止渴生津
颠茄	颠茄浸膏	治疗胃及十二指肠溃疡、胃肠绞痛等症	人參总次苷	人參皂苷 Rg ₂ 、Rg ₃ 、Rh ₁ 等	活血化瘀、补气助阳
银杏内酯	银杏叶内脂类化合物	活血化瘀、通经活络	小儿清热止咳	麻黄、苦杏仁、石膏、甘草等	清热利咽、宣肺平喘
百蕊	百蕊草提取物	清热消炎、止咳化痰	益心酮	山楂提取物	活血化瘀、宣通心脉
			黄杨宁	环维黄杨星 D	行气活血、通络止痛

明该工艺制法很好地保护了鹿茸中蛋白质类活性成分，在 30 s 内即可完全崩解。

该工艺的不足之处在于，首先对药物本身的性质、载药量、药液浓度都有较为严格的选择，较适合于水溶性较小的药物；其次冻干片的硬度较低，需使用特殊的包装材料，因此对制剂稳定性和包装材料都提出了更高的要求；再次该工艺对生产设备、技术、环境等要求较高，生产成本低，加之很多关键技术工艺都存在专利保护和技术壁垒，较难实现工业化的大生产。

3.2 模制工艺

将药物与水溶性载体材料采用溶剂法或加热熔融法混匀，倒入特制模具中，采用真空干燥或减压干燥，制得具有高孔隙率的口腔崩解片^[19]。分散基质多采用水溶性的糖醇类物质，如甘露醇、山梨醇、木糖醇、乳糖、蔗糖等，不但可以矫正药物的不良口味而且可以增加难溶性药物的溶解度及溶出速率，在减压干燥时，糖醇类物质易形成重结晶，可增加片剂的硬度，但整体而言此类片剂机械强度低于普通片剂，需采用特殊的包装材料^[20]。

3.3 喷雾干燥工艺

喷雾干燥工艺主要基于喷雾干燥制备多孔性颗粒的原理，在喷雾干燥前将含有同性电荷的高分子

聚合物如明胶，以及增溶剂、膨胀剂等辅料溶于缓冲溶液中，经喷雾干燥制备出具有多孔结构的支撑骨架，然后加入药物及片剂辅料，采用普通压片技术压制而成^[21]。由于颗粒的多孔结构及带有同性电荷，遇唾液润湿后水分迅速进入片剂内部，同时同性电荷相互排斥而达到在口腔内迅速崩解的作用^[22]。喷雾干燥工艺同样适合于热敏性药物口腔崩解片的制备，但对生产设备要求较高，工艺复杂，能耗大。

3.4 普通压片工艺

普通压片工艺的生产过程简单，对生产设备无特殊要求，生产成本较低，通过合理的处方筛选同样可以制备崩解性能优良的口腔崩解片，因此中药口腔崩解片的研制多采用此法。普通压片工艺包括粉末直接压片和湿法制粒压片，无论采用何种工艺条件均需通过处方筛选，优选适宜的崩解辅料。普通压片工艺常用的崩解辅料有微晶纤维素（MCC）、低取代羟丙基纤维素（L-HPC）、交联羧甲基纤维素钠（CMC-Na）、交联聚乙烯吡咯烷酮（PVPP）、交联羧甲基淀粉钠（CMS-Na）、处理琼脂（TAG）等；常用的填充剂有 MCC、甘露醇、乳糖等，其中甘露醇和乳糖又兼具矫味的作用^[23]。药物和辅料性质以及处方设计中各方面协同作用是此法优劣的关键。

3.4.1 直接压片工艺

直接压片工艺指药物与高性

能的崩解剂如 MCC、L-HPC 等混合均匀后直接压制成片的方法。直接压片工艺具有操作简便、成本低、不影响药物活性等优点,但对物料的流动性、可压性有较高的要求,需要通过考察不同辅料对崩解及口感的影响,优选最佳处方。景怡等^[24]采用直接压片工艺制备玉米须总黄酮口腔崩解片,以片剂崩解时限、口感为考察指标,通过正交试验设计优选处方,确定玉米须总黄酮提取物 23%、PVPP 15%、MCC 35%,并采用桔子香精-甘露醇-阿司帕坦 1.2:5:2 的比例作为矫味剂,制得的口腔崩解片可在 30 s 内崩解完全,口感良好,溶出度及含量均符合《中国药典》2015 年版相关要求。张伟民等^[7]采用此法制备了崩解迅速、口感良好的红景天口腔崩解片,优选的崩解剂为 L-HPC 2%、CMS-Na 10%、PVPP 10%;红景天提取物与阿斯帕坦、柠檬酸的最佳比例为 41:1:1。

3.4.2 湿法制粒工艺 直接压片往往要求物料具有良好的流动性和可压性,而在实际的制备过程中不同药物及辅料的性质很难满足所有这些要求,因此可采用湿法制粒工艺。湿法制粒压片的具体做法为将药物与部分辅料混合后制软材,制粒干燥,然后与其他辅料混合压制成片。该法具有载药量大、生产成本低等优点,但同时制得的片剂硬度大,在一定程度上可能会造成崩解迟缓。石庆平等^[25]采用该法制备的薯蓣总皂苷口腔崩解片平均崩解时间为 42.1 s,通过星点设计-效应面法优选处方比例,确定 MCC 52 mg、L-HPC 13 mg、甘露醇 50 mg。通过湿法制粒制成包合物,可解决中药提取物溶解度低的问题,宋卫中等^[26]将黄芩苷用 β -环糊精进行包合,采用湿法制粒制备黄芩苷口腔崩解片,优选处方为 PVPP 6%、PVP 1%,阿斯巴甜和甘露醇比例为 1:1,制备的口腔崩解片在 45 min 内溶出度达到 85%以上,溶出度比普通黄芩苷的溶出度高。

3.5 其他工艺

其他制备技术还包括有固态溶液技术^[27]、微囊化技术^[28]、升华法^[29]、闪流技术^[30]等。这些新技术旨在制备具有高孔隙率的口腔崩解片,实现其快速崩解的目的,亦或是弥补原有工艺的缺陷,制备口感更佳、溶解度更好的口腔崩解片。

4 存在的问题及解决方法

4.1 刺激性口感问题

口腔崩解片能够在口腔内迅速崩解,但同时带来药物本身的不良口感,大多数中药味苦,因此强烈的

刺激口感会影响患者的顺应性。通过适当的掩味方法和技术可改善此类问题,常见的矫味方法如下。

4.1.1 加入矫味剂 矫味剂的种类繁多,主要包括甜味剂、芳香剂、遮味剂等。甜味剂包含各种糖醇类物质,如蔗糖、甘露醇、山梨醇以及合成类的阿斯巴坦、糖精钠及各种香精;芳香剂主要改善药物的气味,如香草醛、薄荷脑。有研究将崩解片中加入泡腾剂柠檬酸、碳酸氢钠,不但可以改善药物口感而且可以促进片剂的崩解^[31]。

4.1.2 包衣技术 对于一些苦味或刺激性味较大的药物,仅仅加入甜味剂和增香剂等常规掩味剂不足以改善口感。此类方法和技术在实际的生产研究中应用也较多,通过对药物进行包衣或微囊化处理,避免了药物直接与味觉器官的直接接触,在很大程度上改善了药物的口感。邹萍等^[32]以十二烷基硫酸钠、EPO、硬脂酸等辅料为包衣材料,采用流化床包衣技术,将高分子聚合物包裹于颗粒表面,制备山楂提取物的微丸颗粒,并用粉末直接压片工艺制备口腔崩解片,制得的益心酮口腔崩解片口感良好,崩解迅速。为解决麻甘提取物味苦涩的问题,魏莉等^[33]将小儿麻甘提取物和乳糖混匀后,用不同型号的丙烯酸树脂(商品名:尤特奇, Eudragit) Eudragit E100 和 Eudragit NE30D 溶解在 95%的乙醇溶液中制成一定浓度的包衣液,流化床包衣,制得口感更佳的小儿麻甘口腔崩解片。

4.1.3 固体分散技术 采用不同的固体分散制备技术,不仅可以掩盖药物自身的不良口感,同时可以很好地控制物料粒径,减少砂砾感问题。陈岚等^[34]以明胶为载体,确定明胶与丹参提取物用量比例为 5:1,采用研磨法制备丹参口腔崩解片,较好地掩盖了丹参浸膏的苦涩味道,无不良口感。

4.1.4 离子交换树脂技术^[35] 药物通过弱离子键被吸附在离子交换树脂上,带有药物的离子交换树脂在口腔内不溶解,因此感受不到药物的不良口感。进入胃肠道后,进行离子交换,药物被释放出来,在胃肠道内吸收。

4.2 砂砾感问题

药物在口腔内崩解,除了容易产生味觉的刺激外,也常常伴随着砂砾口感。一方面片剂崩解后,产生较大的颗粒团块,造成明显的砂砾口感;另一方面药物以及加入的崩解、掩味等辅料往往水溶性较差,在口腔内形成残留物。例如, MCC 的过量使用,即可产生明显的砂砾口感^[36]。

采用喷雾干燥技术、固体分散技术等制剂技术可制备粒径更小的颗粒,有效控制物料粒径,改善砂砾感问题。另一方面有研究者加入新型水溶性辅料如氨基酸,可有效改善物料疏水性问题,促进片剂表面的润湿,加快口腔崩解片的崩解^[37]。

4.3 载药量问题

口腔崩解片的载药量较小是其中一个重要的问题,压制型的口腔崩解片药物含量不超过整体片重的 40%,而整体片重一般不超过 500 mg^[38]。药物剂量过大对片剂的崩解、溶出都会产生不良影响;同时片剂整体过大或过重,会影响到口感,进而给患者用药带来不便^[39-40]。

中药处方用量通常较大且有效成分复杂多样,包括单体成分、有效部位群等。与此同时多数中药提取物浸膏易吸潮结块、流动性差,在制备过程中需要添加大量填充、崩解、矫味等辅料,造成片剂过大、崩解延缓、服用不便等问题。为进一步提高药物载药量,需对中药有效组分进行精制纯化。根据中药有效成分的理化性质,采用适宜的提取纯化分离工艺,包括水提醇沉、超临界 CO₂ 萃取、大孔吸附树脂、高速逆流色谱等工艺方法对有效成分进行富集,降低浸膏的吸湿性,提高中药口腔崩解片的载药量和制剂水平^[41-43]。

5 质量控制研究

中药口腔崩解片作为近年来发展的新剂型,其各项质量评价尚未形成统一、专属的标准。针对口腔崩解片的质量控制,原国家食品药品监督管理局药品评审中心在 2003 年曾做相关规定:①崩解时间在 1 min 内,递质首选用水,用量应小于 2 mL,温度为 37 °C,采用静态方法。另应有粒度控制项目,一般应小于分散片的 710 μm。②对于难溶性的药物,应进行溶出度的检查。③由于本类制剂的特性,故建议脆碎度检查区别于常规片剂,对此不做要求。④其他应符合《中国药典》附录片剂项下的一般要求。

《中国药典》2015 年版四部首次在“0100 制剂通则”片剂项下对口腔崩解片做出明确规定:要求应在口腔内迅速崩解或溶解、口感良好、容易吞咽、对口腔黏膜无刺激性;除冷冻干燥法制备的口腔崩解片外,口腔崩解片应进行崩解时限检查;对于难溶性原料药物制成的口腔崩解片,还应进行溶出度检查;对于经肠溶材料包衣的颗粒制成的口腔崩解片,还应进行释放度检查。同时,指出采用冷冻干

燥法制备的口腔崩解片可不进行脆碎度检查。除了对崩解时限进行了专属性的规定外,其他如脆碎度、溶出度等检测方法均与普通片剂相同,不能全面、真实地反映口腔崩解片的制备工艺特点和释药行为特点,无法准确把控口腔崩解片的质量标准。针对其在口腔内迅速崩解的定义要求,口腔崩解片的质量控制应首先关注崩解时限和口感 2 个重要问题。普通片剂的评价标准和手段并不能完全反映口腔崩解片的质量要求,其质量控制标准有待进一步健全和统一。

5.1 口感评价

目前对于口腔崩解片口感的评价大多采用征集志愿者的方式,即通过志愿者口尝的方法。此法虽能得到志愿者直观感受的结果,但个体感受差异较大,缺乏统一客观的评价标准,而且此法的安全性和重复性也需要进一步的考察。

电子舌仿生技术作为一种检测口感的传感器新技术得到快速发展。其主要由传感器和识别系统构成,当传感器与待测物质接触时,由于待测物质“口感”的不同而导致膜电势产生相应变化,再通过识别系统对味觉进行数据量化,做出口感总体的客观评价。电子舌仿生技术已在中药性味(辛、酸、甘、苦、咸)研究中得到很好的应用。曹煌等^[44]采用 α-ASTREE 电子舌系统、FOX4000 电子鼻系统对辛味中药的嗅觉、味觉进行表征,采用主成分分析法(PCA)对数据进行分析,对不同样品的气、味进行区分聚类,对未知样品进行检测区分。结果表明,该法可以很好地表征中药的不同滋味。Wang 等^[45]采用电子舌技术,对盐酸小檗碱药物掩味前后的口味进行客观检测,结合主成分分析和判别成分分析对数据进行分析,结果表明与志愿者口尝试验有很好的关联性。电子舌仿生技术可以建立口感的统一标准,为中药口腔崩解片的口感评价提供专属性的评价手段。

5.2 崩解时限评价

《中国药典》2015 年版对口腔崩解片的崩解时限检测方法做了相应规定,但其检测方法是在参考普通片剂的检测方法基础之上制定的,在实际运用中较难真实反映崩解环境。口腔崩解片作为一种新型口服片剂,可在极少的口腔唾液中迅速崩解,且无明显的砂砾感。模拟口腔实际的崩解环境,反映不同工艺处方崩解时限的差异,是口腔崩解片质量评价的关键。陈琳等^[46]以结果判定难易、装置简化

程度、重复性、体内外相关性为考察指标,分别考察溶出仪小杯法、量筒法、表面皿法、溶出仪改进法、崩解仪改进法,对口腔崩解片的崩解行为进行检测,结果表明不同检测方法的结果差异较大,表面皿法和崩解仪改进法体内外相关性良好,可分别作为 ODT 体外崩解时限的测定方法。

在考察崩解时限的同时,控制药物分散后的粒径同样重要。姚方耀等^[47]分别采用滴定管液滴法、容器倾倒法、溶出度改良法、崩解仪改良法测定口腔崩解片的体外崩解时限,结果表明滴定管液滴法和溶出改良法具有良好的重复性和体内外崩解时限的相关性,重复性 RSD 分别为 5.8% 和 5.5%,而且粒度控制准确。

随着新技术新方法的不断应用,口腔崩解片崩解时限的质量评价方法也正在逐步完善和深入。其他的体外崩解的测定方法还包括有质地分析法^[48]、CCD Camera 法^[49]、旋转杆法^[50]等。

6 展望

中药口腔崩解片作为一种新的口服固体速释剂型,为中药在急症治疗方面提供了新的思路,是普通片剂的有效补充。利用现代制剂新工艺、新技术,包括微囊化技术、固体分散体技术、包合技术等解决中药口腔崩解片面临的问题。积极探究建立合理规范的评价方法和评价标准是进一步加强中药口腔崩解片质量控制的关键所在。相信随着口腔崩解片新技术、新辅料的不断发展和应用,质量评价体系的逐步完善,中药口腔崩解片的研究必定会取得新的突破和发展,具备更广阔的市场和临床应用前景。

参考文献

- [1] Kashyap S, Sharma V, Singh L. Fast disintegrating tablet: A boon to pediatric and geriatric [J]. *Imperial J Pharm Cosmetol*, 2011, 1(1): 1-11.
- [2] Hirani J J, Rathod D A, Vadalia K R. Orally disintegrating tablets: A review [J]. *Tropical J Pharm Res*, 2009, 8(2): 161-172.
- [3] Varia I, Venkataraman S, Hellegers C, *et al.* Effect of mirtazapine orally disintegrating tablets on health-related quality of life in elderly depressed patients with comorbid medical disorders: A pilot study [J]. *Psychopharmacol Bull*, 2007, 40(1): 47-56.
- [4] AlHusban F A, El-Shaer A M, Jones R J, *et al.* Recent patents and trends in orally disintegrating tablets [J]. *Recent Pat Drug Deliv Formul*, 2010, 4(3): 178-197.
- [5] 中国药典 [S]. 四部. 2015.
- [6] 李 淼, 孟凡英, 关冬梅, 等. 冠心丹参口腔崩解片对缺血缺氧心肌的保护作用 [J]. *沈阳药科大学学报*, 2007, 24(12): 773-775.
- [7] 张伟民, 吴 强, 李瑞芳, 等. 红景天口腔崩解片的制备及质量控制 [J]. *中国医院药学杂志*, 2012, 32(8): 603-606.
- [8] 梁国成, 吕 洁, 卢晓慧, 等. 蒺藜总皂苷口腔崩解片的制备 [J]. *广东药学院学报*, 2010, 26(1): 5-8.
- [9] 邹 萍, 齐同珍, 刘 辉, 等. 天麻素口腔崩解片的制备和质量控制 [J]. *中国药业*, 2013, 22(23): 39-41.
- [10] 尹东锋, 刘 璟, 陈 效, 等. 复方双参口腔崩解片的制备工艺研究 [J]. *中国药师*, 2011, 14(3): 311-314.
- [11] 李钦青, 郭 蕾, 张俊龙, 等. 复方天麻钩藤口腔崩解片质量标准研究 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2014, 21(2): 85-87.
- [12] 张 伟, 李国玉, 王金辉. 复方丹参口腔崩解片中人参皂苷 Rg₁ 的含量测定 [J]. *中国现代中药*, 2008, 10(10): 36-38.
- [13] Al-Khattawi A, Mohammed A R. Compressed orally disintegrating tablets: Excipients evolution and formulation strategies [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2013, 10(5): 651-663.
- [14] 龙斯思, 李龙威, 罗 堃, 等. 口腔崩解片的应用及研究进展 [J]. *亚太传统医药*, 2016, 12(14): 92-95.
- [15] Fu Y, Yang S, Jeong S H, *et al.* Orally fast disintegrating tablets: developments, technologies, taste-masking and clinical studies [J]. *Critical Rev Therap Drug Carrier Syst*, 2004, 21(6): 433-475.
- [16] Mahmoud A A, Salah S. Fast relief from migraine attacks using fast-disintegrating sublingual zolmitriptan tablets [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2012, 38(6): 762-769.
- [17] 向 程. 葛根素口腔崩解片的研制 [J]. *临床合理用药杂志*, 2015, 8(16): 1-2.
- [18] 魏宝霞, 戴俊东, 赧 迪, 等. 鲜鹿茸全成分口腔崩解片制备工艺研究 [J]. *中草药*, 2014, 45(12): 1709-1713.
- [19] Gryczke A, Schminke S, Maniruzzaman M, *et al.* Development and evaluation of orally disintegrating tablets (ODTs) containing Ibuprofen granules prepared by hot melt extrusion [J]. *Coll Surfaces B: Biointerfaces*, 2011, 86(2): 275-284.
- [20] Pandey P, Dahiya M. Oral Disintegrating tablets: A review [J]. *Int J Pharm Res Rev*, 2016, 5(1): 50-62.
- [21] Garg A, Gupta M M. Mouth dissolving tablets: A review [J]. *J Drug Deliv Therap*, 2013, 3(2): 207-214.
- [22] Singh S, Nautiyal U, Singh R, *et al.* Fast dissolving tablets-future aspects [J]. *Int J Pharm Biomed Res*, 2015, 3(2): 216-231.
- [23] Thakur R R, Rathore D S, Narwal S. Orally disintegrating

- preparations: Recent advancement in formulation and technology [J]. *J Drug Deliv Therap*, 2012, 2(3): 87-96.
- [24] 景怡, 胡天惠. 玉米须总黄酮提取物口腔崩解片的制备及质量控制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(19): 36-38.
- [25] 石庆平, 张志涛, 丁峰, 等. 星点设计-效应面法优化薯蓣总皂苷口腔崩解片处方 [J]. 中成药, 2014, 36(12): 2508-2512.
- [26] 宋卫中, 杨磊, 刘蔚, 等. 黄芩苷口崩片的制备及质量标准研究 [J]. 河南大学学报: 医学版, 2014, 33(3): 175-178.
- [27] 蔡双霜, 黄华, 陈莉, 等. 固态溶液技术制备辛伐他汀口腔崩解片 [J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(11): 1102-1103.
- [28] 杨志红. 口腔崩解片的制备技术及临床应用 [J]. 医药导报, 2013, 32(11): 1465-1467.
- [29] Basu B, Bagadiya A, Makwana S, *et al*. Formulation and evaluation of fast dissolving tablets of cinnarizine using superdisintegrant blends and subliming material [J]. *J Adv Pharm Technol Res*, 2011, 2(4): 266-273.
- [30] Sugimoto M, Matsubara K, Koida Y, *et al*. The preparation of rapidly disintegrating tablets in the mouth [J]. *Pharm Dev Technol*, 2001, 6(4): 487-493.
- [31] 祝德秋, 段虎. 双黄连口腔崩解片的制备及质量检查 [J]. 中国药房, 2011, 22(43): 4062-4064.
- [32] 邹萍, 刘桂萍, 刘辉, 等. 益心酮口腔崩解片的制备和质量控制 [J]. 中国药师, 2013, 16(4): 562-564.
- [33] 魏莉, 林洁, 曾佳, 等. 星点设计-效应面法优化小儿麻甘口腔崩解片的制备工艺 [J]. 中成药, 2010, 32(7): 1120-1123.
- [34] 陈岚, 郭小冬, 路向前. 丹参口腔崩解片的研制 [J]. 中成药, 2009, 31(3): 479-481.
- [35] Puttevar T Y, Kshirsagar M D, Chandewar A V, *et al*. Formulation and evaluation of orodispersible tablet of taste masked doxylamine succinate using ion exchange resin [J]. *J King Saud Univ: Sci*, 2010, 22(4): 229-240.
- [36] Katsuno E, Tahara K, Takeuchi Y, *et al*. Orally disintegrating tablets prepared by a co-processed mixture of micronized crospovidone and mannitol using a ball mill to improve compactibility and tablet stability [J]. *Powder Technol*, 2013, 241(6): 60-66.
- [37] Fukami J, Ozawa A, Yoshihashi Y, *et al*. Development of fast disintegrating compressed tablets using amino acid as disintegration accelerator: Evaluation of wetting and disintegration of tablet on the basis of surface free energy [J]. *Chem Pharm Bull*, 2005, 53(12): 1536-1539.
- [38] Al-Khattawi A, Mohammed A R. Challenges and emerging solutions in the development of compressed orally disintegrating tablets [J]. *Expert Opin Drug Dis*, 2014, 9(10): 1109-1120.
- [39] Bera A, Mukherjee A. A detailed study of mouth dissolving drug delivery system [J]. *Acta Chim Pharm Indica*, 2013, 3(1): 65-93.
- [40] RoshanRai R, Chirra P, Thanda V. Fast dissolving tablets: A novel approach to drug delivery-A review [J]. *Int J Preclin Pharm Res*, 2012, 3(1): 23-32.
- [41] 陈秦娥, 梁金龙. 中药提取, 分离与纯化新技术进展 [J]. 医药工程设计, 2012, 33(4): 65-68.
- [42] 刘梦莹, 刘文, 冯果. 新型口服固体速释制剂——口腔崩解片的研究概况及展望 [J]. 贵阳中医学院学报, 2008, 30(3): 68-71.
- [43] 王洛临, 周蓉, 徐文杰, 等. 中药固体速释剂型的研究现状及发展趋势 [J]. 广州中医药大学学报, 2014, 31(4): 671-674.
- [44] 曹煌, 张铁军, 张静雅, 等. 基于电子鼻和电子舌技术的辛味中药气-味的表征研究 [J]. 中草药, 2016, 47(11): 1962-1967.
- [45] Wang Y, Feng Y, Wu Y, *et al*. Sensory evaluation of the taste of berberine hydrochloride using an electronic tongue [J]. *Fitoterapia*, 2013, 86(4): 137-143.
- [46] 陈琳, 朱照静. 口腔崩解片崩解时限测定方法对比实验考察 [J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(7): 540-543.
- [47] 姚方耀, 刘欢, 刘衡, 等. 口腔崩解片体外崩解评价方法探讨 [J]. 中国药理学杂志, 2007, 42(4): 276-279.
- [48] Abdelbary G, Eouani C, Prinderre P, *et al*. Determination of the in vitro disintegration profile of rapidly disintegrating tablets and correlation with oral disintegration [J]. *Int J Pharm*, 2005, 292(1): 29-41.
- [49] Morita Y, Tsushima Y, Yasui M, *et al*. Evaluation of the disintegration time of rapidly disintegrating tablets via a novel method utilizing a CCD camera [J]. *Chem Pharm Bull*, 2002, 50(9): 1181-1186.
- [50] Narazaki R, Harada T, Takami N, *et al*. A new method for disintegration studies of rapid disintegrating tablet [J]. *Chem Pharm Bull*, 2004, 52(6): 704-707.