

• 药剂与工艺 •

可溶性辅料对中药浸膏片崩解行为的影响研究

赵殊颖^{1,2}, 宿军慧³, 王雅雯¹, 马 骁¹, 陈丽萍¹, 王奕丹¹, 江 慧¹, 徐 冰^{1,2*}

1. 北京中医药大学 中药信息学系, 北京 102400
2. 北京市科委 中药生产过程控制与质量评价北京市重点实验室, 北京 102400
3. 广东省药品监督管理局审评认证中心, 广东 佛山 528100

摘要: **目的** 系统评估可溶性辅料对不同制备工艺中药浸膏片崩解行为的影响, 为中药片剂处方设计提供依据。**方法** 选取 11 种代表性中药浸膏粉, 比较了直接压片、干法制粒压片和湿法制粒压片 3 种工艺对片剂崩解时间和溶出度的影响。在此基础上, 选择制粒后崩解性能较差的肉桂和拳参浸膏片作为对象, 通过析因实验设计考察可溶性辅料种类(即糖醇类、乳糖类和淀粉及其衍生物类)、辅料添加量(即 10%、20% 和 30%)以及制备工艺(即干法制粒压片和湿法制粒压片)对片剂崩解行为的调控作用。**结果** 除苦参纯浸膏片外, 制粒工艺对崩解时间 ≤ 30 min 的一元中药纯浸膏片(即槲寄生、当归、川芎、乌梅、麸炒苍术、制何首乌和薄荷)的崩解行为影响较小; 而对于崩解时间 > 30 min 的一元中药纯浸膏片(即细辛、肉桂和拳参), 制粒会延长其崩解时间并降低溶出度。在高载药量($\geq 70\%$)条件下, 糖醇类和乳糖类辅料改善肉桂和拳参浸膏片崩解性能的效果最好; 淀粉及其衍生物类辅料的促崩效果不明显, 但在湿法制粒下能促进水溶性成分的溶出; 肉桂浸膏片更适配湿法制粒压片工艺, 而拳参浸膏片更适配干法制粒压片工艺。**结论** 在高载药量中药浸膏片的处方设计中, 优选糖醇类或乳糖类辅料, 并结合物料特性选择适宜的制粒工艺, 是改善其崩解与溶出性能的有效策略。研究结果对中药片剂及相关固体制剂的研发提供了基础数据参考。

关键词: 干法制粒压片; 湿法制粒压片; 崩解时间; 崩解过程溶出度; 可溶性辅料; 处方设计; 肉桂; 拳参

中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2026)04-1251-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.04.006

Effects of soluble excipients on disintegration behavior of traditional Chinese medicine extract tablets

ZHAO Shuying^{1,2}, SU Junhui³, WANG Yawen¹, MA Xiao¹, CHEN Liping¹, WANG Yidan¹, JIANG Hui¹, XU Bing^{1,2}

1. Department of Chinese Medicine Informatics, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102400, China
2. Beijing Key Laboratory of Chinese Medicine Manufacturing Process Control and Quality Evaluation, Beijing Municipal Science and Technology Commission, Beijing 102400, China
3. Evaluation & Inspection Center of Guangdong Medical Products Administration, Foshan 528100, China

Abstract: Objective To systematically evaluate the effects of soluble excipients on the disintegration behavior of Chinese medicine extract tablets prepared by different processes, thereby providing a scientific basis for the formulation design of Chinese medicine tablets. **Methods** A total of 11 representative Chinese medicine extract powders were selected, and the impacts of three processes (direct compression, dry granulation compression, and wet granulation compression) on tablet disintegration time and dissolution were compared. On this basis, Rougui (*Cinnamomi Cortex*) and Quanshen (*Bistortae Rhizoma*) extract tablets with poor disintegration performance were chosen for a factorial experimental design to investigate the modulating effects of soluble excipient type (sugar

收稿日期: 2025-09-30

基金项目: 国家工信部重大任务专项“中药绿色智能制造技术”(2240STCZB2613); 北京中医药大学基本科研业务费(揭榜挂帅)项目(2023-JYB-JBZD-060)

作者简介: 赵殊颖, 硕士研究生, 从事中药固体制剂处方设计研究。E-mail: bucmzsy@163.com

*通信作者: 徐 冰, 教授, 博士生导师, 从事中药智能制造工程学研究。E-mail: xubing@bucm.edu.cn

alcohols, lactose, and starch and its derivatives), proportion (10%, 20%, and 30%), and preparation process (dry granulation compression and wet granulation compression) on tablet disintegration. **Results** Except for Kushen (*Sophorae Flavescens Radix*), the granulation process had minimal impact on the disintegration behavior of single Chinese medicine extract tablets, including Hujisheng (*Visci Herba*), Danggui (*Angelicae Sinensis Radix*), Chuanxiong (*Chuanxiong Rhizoma*), Wumei (*Mume Fructus*), Fuchaocangzhu (*Atractylodis Rhizoma* stir-fried with bran), Zhiheshouwu (*Polygoni Multiflori Radix Praeparata*), Bohe (*Menthae Haplocalycis Herba*) with a disintegration time ≤ 30 min. However, for single extract tablets with slower disintegration (> 30 min), such as Xixin (*Asari Radix et Rhizoma*), *Cinnamomi Cortex* and *Bistortae Rhizoma*, granulation prolonged disintegration time and reduced dissolution rate. Under high drug-loading conditions ($\geq 70\%$) sugar alcohols and lactose showed the most significant improvement in disintegration of *Cinnamomi Cortex* and *Bistortae Rhizoma* extract tablets, whereas starch and its derivatives exhibited limited effects but enhanced the dissolution of water-soluble components under wet granulation. Wet granulation was more suitable for *Cinnamomi Cortex* tablets, while dry granulation was preferable for *Bistortae Rhizoma* tablets. **Conclusion** In the formulation design of high drug-loading Chinese medicine extract tablets, selecting sugar alcohols or lactose as excipients and optimizing the granulation process based on material properties are effective strategies to enhance disintegration and dissolution. This study provides foundational data for the development of Chinese medicine tablets and related solid dosage forms.

Key words: dry granulation compression; wet granulation compression; disintegration time; dissolution behavior during disintegration; soluble excipients; formulation design; *Cinnamomi Cortex*; *Bistortae Rhizoma*

片剂口服后经历崩解、溶出、吸收、分布、代谢等一系列步骤，以完成药物的体内使命^[1]。当片剂与崩解介质接触时，在内部应力的作用下被分解成较小的凝聚体或初级颗粒的过程称为片剂崩解。片剂崩解机制多样，主要包括溶胀、形状恢复、芯吸以及物质与水作用的热效应、气体释放、酶作用等^[2-5]。快速崩解是实现药物高效溶出的前提，直接影响药物的体内吸收和生物利用度^[6]，因此，崩解性能考察是中药片剂质量的重要评价指标之一。当前中药片剂崩解行为的研究主要围绕具体中药品种展开^[7-9]，缺乏针对不同种类中药片剂崩解行为的系统研究。课题组前期以 50 批代表性市售中药常释片剂为对象，构建片剂崩解行为分类系统，为中药浸膏或半浸膏片的设计目标定义提供依据^[10]。

对于中药浸膏片，通常认为可通过添加崩解剂来改善片剂崩解性能^[11]。常用崩解剂包括羧甲基淀粉钠 (carboxy methyl starch sodium, CMS-Na)、交联聚维酮 (polyvinylpolypyrrolidone, PVPP)、纤维素衍生物和淀粉等^[12]。填充剂或稀释剂在改善配方流动性和成片性的同时也会对片剂崩解性能产生一定影响^[13]。课题组前期研究表明，在高载药量浸膏粉直接压片条件下，添加具有溶胀或形状恢复等崩解机制的辅料，如微晶纤维素 (microcrystalline cellulose, MCC) 或 PVPP 等，会延长浸膏片崩解时间；而在中药浸膏片中添加可溶性辅料 (如乳糖) 时，可明显缩短其崩解时间^[14]。由于粉末直压在中药片剂制备中应用有限，因此，进一步研究可溶性辅料对经制粒压片所得浸膏片崩解行为的影响，更

具应用前景。

本实验采用物料库的研究模式^[15-17]，对比 3 种不同片剂制备工艺对中药浸膏片崩解行为的影响。在崩解行为分类的基础上，选择代表性中药物料，研究不同可溶性辅料对模拟高载药量中药浸膏片崩解行为的作用规律。研究结果预期为中药浸膏片和相关固体制剂处方设计提供基础参考数据。

1 仪器与材料

1.1 仪器

ZNW-10 型三维混合机、ZNS300 型实验室振荡筛，北京兴时利和科技发展有限公司；Mini DC 型干法制粒机，深圳信宜特科技有限公司；SHK-4A 型高剪切湿法制粒机，配备 2 L 制粒锅，内径为 0.19 m，西安润天制药机械有限公司；LabV1 型蠕动泵，保定申辰泵业有限公司；DHG-9030 型电热鼓风干燥箱，上海一恒科学仪器有限公司；C&C600A 型单冲压片机，配备直径 10 mm 平面冲头模具，北京创博佳维科技有限公司；YPD-500C 型智能片剂硬度测试仪，上海黄海药检仪器有限公司；547-401 型测厚仪，日本 Mitutoyo 公司；ZB-ID 型智能崩解仪，天津盛达三合光学仪器有限公司；TU-1900 型双光束紫外可见分光光度计，北京普析通用仪器有限责任公司。

1.2 材料

11 种中药浸膏粉，均由北京康仁堂药业有限公司提供，物料名称、批号等信息如表 1 所示。所选中药浸膏粉涵盖根类、根茎类、树皮类、带叶茎枝类、果实类等多种药用部位，每种浸膏粉由相应饮

表 1 11 批中药浸膏粉信息

Table 1 Information of 11 batches of Chinese medicine extract powders

序号	物料名称	药用部位	批号
Z1	细辛浸膏粉	根及根茎	1804297-113200-38A
Z2	槲寄生浸膏粉	带叶茎枝	P190226-134100-01A
Z3	当归浸膏粉	根	YP170122-748304-02A
Z4	川芎浸膏粉	根茎	YP170122-748411-01A
Z5	乌梅浸膏粉	果实	J180606-672600-07A
Z6	麸炒苍术浸膏粉	根茎	PYP180209-067400-07A
Z7	制何首乌浸膏粉	块根	PYP170920-526124-22A
Z8	苦参浸膏粉	根	180209-046300-07A
Z9	肉桂浸膏粉	树皮	YP180209-526100-07A
Z10	薄荷浸膏粉	干燥地上部分	YP180209-277700-13A
Z11	拳参浸膏粉	根茎	P190116-638300-02A

表 2 8 种可溶性辅料信息

Table 2 Information of eight soluble excipients

序号	类别	名称	批号	厂家
E1	糖醇类	喷雾干燥甘露醇 Mannogem™ XL Opal	12200024	SPI Pharma, Inc
E2		麦芽糖醇	J12J11R115426	上海源叶生物科技有限公司
E3	乳糖类	喷雾干燥乳糖 Flowlac® 100	L101501320	MEGGLE GmbH & Co. KG
E4		研磨乳糖 Granulac® 200	L1535	MEGGLE GmbH & Co. KG
E5		乳糖-纤维素复合物 Cellactose® 80	L100461420	MEGGLE GmbH & Co. KG
E6	淀粉及其衍生物	麦芽糊精 DE20	2019101751	辽宁禄泉医药科技有限公司
E7		冷水可溶性淀粉	Y16S10F97679	上海源叶生物科技有限公司
E8		糊精	T14A10295117	上海源叶生物科技有限公司

2.2 混合粉体设计与制备

模拟中药片剂高载药量的特点，设置中药浸膏粉与辅料的质量比分别为 9:1、8:2 和 7:3。将肉桂、拳参 2 种浸膏粉与表 2 中 8 种药用辅料，按照上述 3 种比例分别两两混合后得到 2×8×3=48 组混合物料。对于每组混合物，将中药浸膏粉与药用辅料共约 300 g 置三维混合机内混合，混合条件设置为转速 14 r/min，混合时间 15 min^[19]。混合后的粉体装于自封袋中，存储在室温和相对湿度低于 35% 的环境中。

2.3 干法制粒工艺

在室温和相对湿度为 (26±3)% 的环境下，使用的 Mini DC 干法制粒机配备料斗及水平送料螺杆，将约 200.0 g 粉末输送到辊压单元。辊压单元配备 2 个表面有菱形花纹的辊轮，辊轮直径为 80 mm、宽度为 20 mm，采用边缘密封系统及恒压系统。辊压压力由气液增压装置控制并实时显示在控制面板上。干法制粒采用固定工艺参数，设置送料螺杆

片经水提、滤过、浓缩和喷雾干燥后制得。

选择 8 种可溶性片剂填充剂，包括糖醇类、乳糖类、淀粉及其衍生物类 3 个类别。各辅料批号等信息如表 2 所示。

2 方法与结果

2.1 粉末样品前处理

2.1.1 中药浸膏粉 将各中药浸膏粉存储在室温 (25 ℃) 和相对湿度低于 35% 的环境中，使用前，过 20 目筛，以便除去结块^[18]。

2.1.2 药用辅料 取各药用辅料，过 24 目筛后，置于鼓风烘箱中，60 ℃ 干燥 48 h，将干燥的粉末置于相对湿度 50%、室温 (25 ℃) 的环境中平衡 3 d；使用前再次过 24 目筛，装入自封袋中密封，并贮藏在干燥器中备用。

转速 30 r/min，辊轮转速 6 r/min，辊压压力 0.4 MPa。当粉末完全覆盖送料螺杆并稳定生产后，采集辊压薄片样本，将薄片破碎至 1~2 cm 小碎片后，置于干法制粒机制粒模块（锥形磨）中进行整粒，碾磨转速为 300 r/min，筛网孔径为 1.5 mm。将制得颗粒使用多级振荡筛进行筛分，从上到下依次使用 24、50、65、80、100、120 目药典标准筛，筛分时间 5 min，收集得到各筛网上颗粒，粒径段分布依次为 ≥ 850 μm、[355, 850) μm、[250, 355) μm、[180, 250) μm、[150, 180) μm、[125, 150) μm、<125 μm。将各筛分段颗粒分别称定质量，获得颗粒粒径分布，颗粒样品收集，保存于自封袋中。其中 125~250 μm 筛分段的颗粒用于后续压片研究^[20-22]。

2.4 高剪切湿法制粒工艺

在室温和相对湿度为 (26±3)% 的环境下，将约 300.0 g 粉末置于高剪切湿法制粒机的 2 L 制粒锅中。然后在搅拌桨转速为 300 r/min、不开启切割刀的条件下进行 10 s 的干混。干混结束后，在 600

r/min 的搅拌桨转速和 1 600 r/min 的切割刀转速条件下, 将 85%乙醇润湿剂以 50 mL/min 泵入制粒锅中, 液固比为 0.3。加液结束后, 湿团聚时间持续 180 s。在制粒结束后, 从锅中取出湿软材并用 10 目筛进行湿整粒, 将整粒后的湿颗粒平铺在托盘上并转移至 55 °C 的烘箱中干燥 24 h。使用带有 65 目和 120 目 2 个标准筛的振动筛分机对干颗粒进行筛分。筛分得到粒径段为 125~250 μm 的颗粒用于后续压片过程。

2.5 片剂的制备

精密称取粉末或颗粒约 350 mg (松装密度低于 0.35 g/mL 的物料, 精密称取约 300 mg), 以手动填充的方式将粉末填充到模具中进行压片, 压片速度设置为 25 片/min, 压力设置为 (7.0 \pm 0.3) kN, 每种物料重复压片 12 次。

2.6 片剂崩解时间的测定

根据《中国药典》2025 年版四部 0921 崩解时限检查法^[23]规定的测试方法, 精密量取 (37 \pm 1) °C 的去离子水 700 mL, 加入崩解仪烧杯内, 取药片 6 片, 分别置于崩解仪吊篮的玻璃管中, 记录各片的崩解时间, 平行测定 2 次, 取 12 片崩解时间的平均值。由于部分中药片剂在进行崩解测试时黏附挡板, 因此, 统一采用不加挡板的方式进行片剂崩解时间的测定。

2.7 中药片剂崩解过程中的溶出度测试

课题组前期研究表明, 在中药片剂崩解过程中, 水溶性成分的溶解与片剂的崩解几乎同时发生^[10]。因此, 设计在片剂崩解时间测定过程中, 采用自身对照法测定溶于水且具有紫外响应成分的溶出曲线, 以下简称崩解溶出曲线, 以比较不同中药片剂的崩解行为, 具体测试方法如下。

2.7.1 对照样品溶液的制备 对照样品溶液是指在片剂崩解测定方法的崩解介质条件下, 片剂中可溶性成分完全溶解后的溶液。在崩解仪烧杯内精密加入 (37 \pm 1) °C 的去离子水 700 mL, 精密称取相当于 6 片的中药浸膏粉, 其质量记作 W_s , 将粉末缓慢倒入水中并按照“2.6”项下的方法进行测试, 测试持续 2 h 以使粉末成分充分溶解, 随后取溶液 10 mL, 并使用 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 取续滤液, 即为对照样品溶液。

2.7.2 崩解过程不同时间点供试样品溶液的制备 取中药片剂 6 片, 精密称定质量, 其质量记作 W_i , 按照“2.6”项下方法测定崩解时间。在中药片剂崩

解测试过程中, 以一定的时间间隔取样, 每次 10 mL, 取样后补充同体积同温度的去离子水, 样品立即用 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 以防止颗粒物继续溶解, 取续滤液即为供试样品溶液。

2.7.3 紫外分光光度法条件 将对照品溶液和供试品溶液进行适当稀释, 以保证溶液吸光度 (A) 值在 0.2~0.8。将稀释后样品, 于紫外分光光度计中 190~380 nm 进行全波长扫描。记录对照样品溶液在最大吸收波长 λ_{max} 处的 A 值为 A_s , 其对应的稀释倍数为 m_s ; 记录供试样品溶液在 λ_{max} 处的 A 值为 A_i , 其对应的稀释倍数为 m_i ^[10,14]。

2.7.4 崩解溶出度计算 定义片剂中浸膏粉的载药比例为 P 。在不同时间点, 片剂溶出量可按公式 (1) 计算^[10]。

$$\text{溶出量}(Q_i) = m_i A_i W_i / m_s A_s W_s P \quad (1)$$

片剂崩解过程中不同时间点的累积溶出度可按公式 (2) 计算^[24]。

$$\text{累积崩解溶出度} = Q_i + (Q_1 + Q_2 + \dots + Q_{i-1}) V_1 / V_2 \quad (2)$$

Q_i 为片剂在不同取样时间点下的溶出量 (g/g), V_1 为各时间点取样体积, 本实验均为 10 mL; V_2 为崩解溶出介质体积, 即 700 mL

2.8 中药片剂崩解过程溶出曲线拟合

根据“2.7”项下实验结果, 绘制累积溶出度随时间变化的曲线, 可以得到中药浸膏粉片剂在崩解测定条件下的崩解过程溶出曲线。分别使用零级模型、一级模型、Higuchi 模型和 Ritger-Peppas 模型对中药浸膏粉片剂崩解溶出曲线进行拟合, 通过模型参数辅助判断中药浸膏粉片剂的崩解机制, 以模型拟合的决定系数 (R^2) 值来评价模型拟合效果^[10]。

2.9 数据分析方法

使用 SPSS Statistics 23 软件 (美国 IBM 公司) 进行单因素方差分析及非参数检验, 使用 Origin Pro 2025SR1 软件 (美国 OriginLab 公司) 进行片剂崩解过程溶出曲线拟合。

2.10 纯浸膏片崩解行为研究

2.10.1 制粒前、后中药浸膏粉片剂崩解时间的比较 对 11 批中药浸膏粉直接压片所得片剂进行崩解时间测试, 结果如表 3 所示, 有 8 批中药浸膏粉直压片剂在 30 min 内崩解完全, 该结果表明, 所选中药约 73%崩解时间较短, 特别是榭寄生、苦参、薄荷直压片在 10 min 内即可崩解完成, 其中薄荷片的崩解时间最短, 为 5.43 min, 其与水接触后, 径向变

表3 11批中药浸膏粉直接压片与制粒后压片片剂的崩解时间 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Table 3 Disintegration time of tablets produced by direct compression and granulation followed by compression of 11 batches of traditional Chinese medicine extract powders ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

编号	崩解时间/min		
	直压片剂	干法制粒片剂	湿法制粒片剂
Z1	37.51±3.88	63.96±4.08*	41.35±1.70#
Z2	7.16±0.32	8.32±0.59*	8.00±0.43*
Z3	10.76±0.23	11.23±0.24*	10.04±0.40*#
Z4	10.98±0.40	11.93±0.79*	11.12±0.41
Z5	10.03±0.32	12.53±0.35*	9.80±0.92#
Z6	17.55±1.35	21.08±0.81*	21.06±2.21*
Z7	13.14±0.53	16.05±1.05*	15.11±0.44*
Z8	8.71±0.55	37.01±2.64*	25.51±2.51*#
Z9	37.68±2.64	80.45±5.18*	75.08±7.23*
Z10	5.43±0.32	6.57±0.26*	6.20±0.29*#
Z11	117.06±11.75	122.79±11.04	86.72±9.37*#

与同种中药浸膏粉的直压片剂比较: * $P < 0.05$; 与同种中药浸膏粉的干法制粒片剂比较: # $P < 0.05$; 表4同。

* $P < 0.05$ vs direct compression tablets of the same Chinese medicine extract powder; # $P < 0.05$ vs dry-granulation tablets of the same Chinese medicine extract powder; same as table 4.

小和纵向变薄同时发生,直至通过筛网,推测可能与薄荷浸膏粉中含有较多亲水性的黄酮苷、氨基酸和酚酸等成分有关^[25]。10~30 min崩解的中药浸膏粉直压片剂在崩解过程中往往先有径向的缩小,而后有厚度缓慢的变化。对于崩解时间小于30 min的中药浸膏粉直压片剂,虽然崩解现象略有不同,但整体来看均表现为体积由大到小缓慢溶化,崩解过程伴随着溶解过程。崩解时间介于30~60 min的中药浸膏粉直压片剂有2批,分别为细辛(37.51 min)和肉桂(37.68 min);拳参浸膏粉直压片剂的崩解时间超过60 min;这3批中药崩解过程中能发现表面有絮状物,絮状物脱落后体积才会进一步减小。推测致使这3种中药浸膏粉直压片崩解缓慢的原因是:根茎类中药具有较多的多糖和淀粉类物质^[26-27],已有研究表明,多糖与淀粉相互作用下可产生凝胶类物质,且随着多糖浓度的增大,多糖对淀粉组分间缠结重排和吸水溶胀等特性的促进作用增强^[28]。

根据表3所示实验结果,经制粒后,干法制粒中药浸膏粉片剂的崩解时间在6.57~122.79 min,湿法制粒片剂的崩解时间在6.20~86.72 min。统计学检验结果显示,10组干法制粒片剂与直压片剂、

8组湿法制粒片剂与直压片剂、6组干法制粒片剂与湿法制粒片剂的崩解时间存在显著性差异($P < 0.05$),这表明制粒工艺会对片剂崩解时间产生影响,但对于30 min内崩解的中药浸膏粉片剂来说,除苦参浸膏粉外,其余中药浸膏粉制粒后崩解时间的变化幅度较小。苦参浸膏粉直压片剂崩解时间为8.71 min,经干法制粒后压片,崩解时间延长至37.01 min ($P < 0.05$),湿法制粒后压片,崩解时间延长至25.51 min ($P < 0.05$),推测可能是由于其制粒后成片性增加所致^[29]。对于崩解时间超过30 min的中药浸膏粉片剂来说,制粒后片剂的孔隙率降低,崩解时间延长,如肉桂,直压片剂的崩解时间为37.68 min,经干法和湿法制粒压片后,片剂的崩解时间分别延长至80.45 min ($P < 0.05$)和75.08 min ($P < 0.05$),这类片剂在进行处方设计时,需注意其片剂崩解性能的调控。此外,与直压片剂相比,拳参浸膏粉(编号Z11)经高剪切湿法制粒压片后,所得片剂的崩解时间明显缩短,由117.06 min降至86.72 min ($P < 0.05$),推测可能与其制粒后的物料可压缩性、可压实性和成片性能力下降有关^[29]。

2.10.2 制粒前、后中药浸膏粉片剂崩解过程溶出的比较 使用“2.7”项下溶出度测试方法,对制备的11批中药浸膏粉直压片剂进行溶出测试。由于不同中药浸膏粉片剂的崩解时间不同,因此,以30 min时的累积溶出度作为评价指标,结果如表4所示,11批中药浸膏粉直压片剂的30 min累积溶出度分

表4 11批纯中药浸膏粉直接压片与制粒后压片的片剂崩解30 min时的累积溶出度 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 4 Cumulative dissolution at 30 min of disintegration of 11 batches of pure extract powders directly compressed tablets vs compressed tablets after granulation ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

编号	30 min 累积溶出度/%		
	直压片剂	干法制粒片剂	湿法制粒片剂
Z1	73.87±2.43	44.82±0.87*	73.38±7.76#
Z2	99.81±2.96	93.60±1.02*	96.49±2.34
Z3	96.44±2.11	97.02±0.31	90.85±4.95
Z4	98.86±2.47	90.52±1.35*	90.67±6.68#
Z5	105.35±0.19	93.55±0.98*	96.46±2.34
Z6	104.33±2.02	98.40±3.53	95.86±1.30*
Z7	95.88±4.27	94.08±0.78	99.17±3.44
Z8	94.91±2.75	87.85±0.46	94.70±1.05#
Z9	73.99±2.44	40.57±8.03*	55.68±0.52*#
Z10	99.41±2.97	99.69±0.59	96.09±7.28
Z11	37.16±4.31	22.79±0.97*	27.95±4.39*

布在 37.16%~105.35%，对于崩解时间小于 30 min 的 8 批中药来说，其直压片剂 30 min 时的累积溶出度均可达到 90%以上，且除苦参浸膏粉干法制粒后片剂的累积溶出度稍低于 90%（87.85%）外，其余 7 批中药浸膏粉制粒后所得片剂的累积溶出度仍大于 90%，表明其水溶性成分能够充分溶出；而对于崩解时间大于 30 min 的细辛、肉桂及拳参浸膏粉片剂，随着制粒后崩解时间的延长，其溶出度也出现显著下降（ $P < 0.05$ ）。综合崩解时间及 30 min 累积溶出度测试结果可以发现，二者呈负相关，且 3 种工艺路线下 R^2 均大于 0.9（直压片剂 0.922 7、干法制粒片剂 0.935 0、湿法制粒片剂 0.912 6），即崩解时间越长，30 min 累积溶出度越低。

总体来看，对于崩解时间较短（ < 30 min）且累积溶出度较高（ $> 90\%$ ）的中药浸膏粉（如槲寄生、当归等），干法制粒和湿法制粒对片剂崩解行为的影响差异不明显。对于崩解时间较长且累积溶出度较低的中药浸膏粉片剂，与干法制粒相比，湿法制粒可在一定程度上提升片剂崩解性能，如拳参浸膏粉干法制粒后崩解时间为 122.79 min，而湿法制粒后崩解时间降至 86.72 min；细辛浸膏粉干法制粒后 30 min 时的累积溶出度为 44.82%，湿法制粒后则显著提高至 73.38%。这提示，对于崩解性能较差的中药浸膏粉片剂，应注意选择合适的工艺路线。

以时间（ t ）为横坐标，崩解过程中各取样点累积溶出度为纵坐标，绘制崩解过程溶出曲线，11 种中药浸膏粉直压片剂及制粒后片剂崩解过程溶出曲线如图 1 所示，可以发现，制粒后崩解时间延长、累积溶出度降低的细辛、苦参及肉桂浸膏粉片剂溶出曲线趋于平缓的点也随之延后，这也进一步证明片剂崩解过程伴随着水溶性成分的溶出，二者几乎同步进行。

课题组前期以崩解时间是否大于 30 min、崩解过程是否发生碎裂现象、崩解完全时累积溶出度是否大于 90%为判断依据，对 50 批市售中药片剂的崩解行为进行分类。使用已经建立的标准对 11 批中药浸膏粉直压片剂及制粒后片剂进行分类，结果如表 5 所示，所选 11 批中药在崩解过程中均未出现明显的先碎裂再崩解，而是表现为体积由大到小缓慢溶化，因此均为 B 型^[10]。由于崩解时间长、累积溶出度低，IIB₂ 类片剂常需要通过处方设计加快其崩解进程。所选 11 批中药浸膏粉中，肉桂浸膏粉在干法制粒后，由于片剂崩解过程中，水溶性成

分的累积溶出度降低至 90%以下，崩解行为由 IIB₁ 变为 IIB₂ 类。拳参浸膏粉干法制粒后虽累积溶出度升高至 95.05%，崩解行为变为 IIB₁ 类，但其直压片剂与湿法制粒片剂始终呈现 IIB₂ 类特征，且在 3 种工艺下的片剂崩解时间均大于 60 min（为 11 批中药浸膏粉中最长）。因此，选择上述 2 种中药浸膏粉作为后续研究对象，拟通过添加可溶性辅料以优化其崩解行为。

2.10.3 中药浸膏粉制粒前、后片剂崩解过程溶出曲线拟合 采用“2.8”项下模型和“2.9”项下的数据分析方法对中药浸膏粉直压片剂崩解溶出曲线进行拟合，结果表明，除细辛浸膏粉片剂一级模型的拟合 R^2 为 0.863 3 外，其余中药浸膏粉直压片剂崩解过程溶出曲线的拟合 R^2 均大于 0.9。其中，零级模型、一级模型、Higuchi 模型和 Ritger-Peppas 模拟拟合 R^2 值大于 0.95 的分别有 4、6、9、11 批，可见，Ritger-Peppas 模型的拟合效果最好。零级模型表征药物在释放周期内保持恒定的释放速率，其斜率（ K_0 ）用于描述药物溶出速率。11 批中药浸膏粉直压片剂的 K_0 值分布在 0.932 5（拳参浸膏粉，Z11）和 16.949（薄荷浸膏粉，Z10）之间，表明中药浸膏粉直压片剂崩解过程药物溶出速率差别较大。Ritger-Peppas 模型参数 n 常用于解释释放机制，当 $n \leq 0.45$ 时，服从 Fick 扩散，当 $0.45 < n < 0.89$ 时，为非 Fick 扩散机制，药物释放为混合型机制，即扩散和溶胀；而当 $n \geq 0.89$ 时，则为溶胀^[30]。通过采用 Ritger-Peppas 模型拟合中药浸膏粉片剂崩解溶出曲线，发现参数 n 值分布在 0.609 9~0.994 0，其中细辛浸膏粉（Z1）、肉桂浸膏粉（Z9）直压片剂的 n 值大于 0.89，分别为 0.946 8 和 0.994 0，故初步推测其释放机制为溶胀；其余物料 n 值均介于 0.45~0.89，推测其释放机制为混合型，即扩散和溶胀。

使用上述方法对制粒后片剂崩解溶出曲线进行拟合以探究工艺变化对中药浸膏粉片剂崩解行为的影响。从溶出速率来看，中药浸膏粉直压片剂通过零级模型、一级模型、Higuchi 模型拟合所得 K_0 、 K_1 和 K_H 平均值分别为 7.680、0.275 3 和 27.63，经干法制粒后分别减小至 6.201、0.198 2 和 23.45，经湿法制粒后分别减小至 6.123、0.196 3 和 24.01，根据此结果并结合表 3 中制粒后崩解时间变化，推测制粒工艺有降低中药浸膏粉片剂溶出速率的趋势。从参数 n 来看，与直压片剂相比，有 9 批中药浸膏粉制粒后片剂崩解机制未发生变化，其中除细

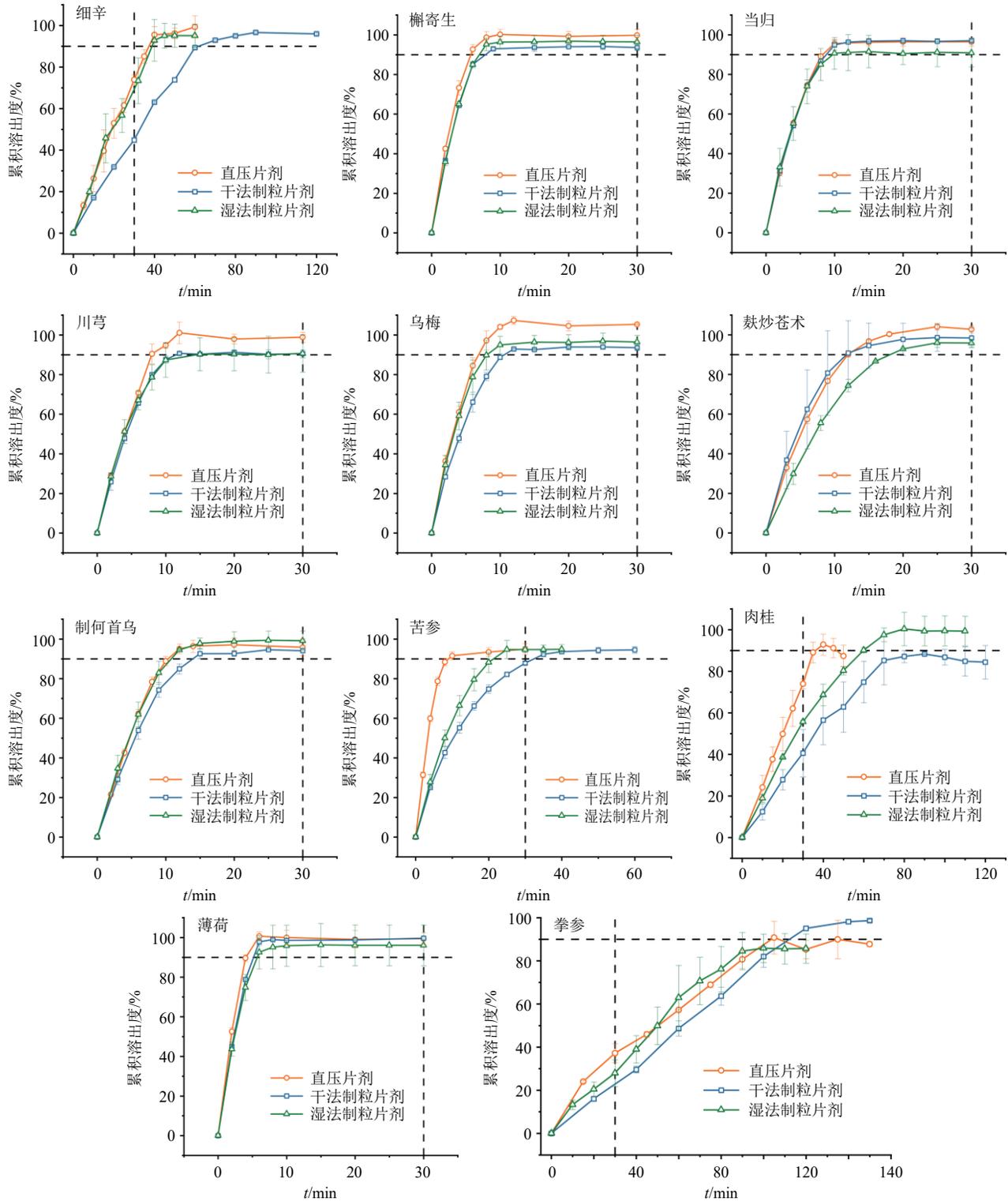


图 1 11 批中药浸膏粉原粉及制粒后片剂崩解过程溶出曲线 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 1 Dissolution curves during disintegration of 11 batches of Chinese medicine extract raw powders and granulated tablets ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

辛浸膏粉在 3 种工艺下所得片剂崩解机制为溶胀控制型外，其余 8 批中药浸膏粉经 3 种工艺制得片剂崩解机制均为扩散和溶胀的混合型释放机制。值得注意的是，这 8 批崩解机制为混合型释放机制的中

药浸膏粉片剂，崩解时间均小于 30 min，推测混合释放机制有助于促进中药浸膏粉片剂的崩解。仅拳参浸膏粉和肉桂浸膏粉制粒后压片片剂的崩解机制发生变化，拳参浸膏粉经干法制粒及湿法制粒后

表 5 11 批纯中药浸膏粉直接压片与制粒后压片的片剂崩解行为分类

Table 5 Disintegration behavior classification for tablets prepared by direct compression and granulation compression from 11 batches of Chinese medicine pure extract powders ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

编号	崩解行为分类			编号	崩解行为分类		
	直压片剂	干法制粒片剂	湿法制粒片剂		直压片剂	干法制粒片剂	湿法制粒片剂
Z1	IIB ₁	IIB ₁	IIB ₁	Z7	IB ₁	IB ₁	IB ₁
Z2	IB ₁	IB ₁	IB ₁	Z8	IB ₁	IIB ₁	IB ₁
Z3	IB ₁	IB ₁	IB ₁	Z9	IIB ₁	IIB ₂	IIB ₁
Z4	IB ₁	IB ₁	IB ₁	Z10	IB ₁	IB ₁	IB ₁
Z5	IB ₁	IB ₁	IB ₁	Z11	IIB ₂	IIB ₁	IIB ₂
Z6	IB ₁	IB ₁	IB ₁				

压片，片剂崩解机制均由混合型变为溶胀控制型；相反，肉桂浸膏粉直压片剂的崩解机制为溶胀，而其湿法制粒片剂的崩解机制变为混合型机制。结合这 2 种中药浸膏粉片剂崩解时间的变化，推断溶胀机制更有利于促进该类（崩解时间大于 30 min）片剂在湿法制粒条件下的崩解。

2.11 可溶性辅料对代表性中药浸膏片崩解时间的影响

选择肉桂浸膏粉（编号 Z9）和拳参浸膏粉（编号 Z11），模拟高载药量条件（质量分数≥70%），采用析因实验设计的方法，研究在处方中添加不同种类的可溶性辅料以及不同添加量对中药浸膏粉片剂崩解行为的影响。将 48 种模拟混合处方进行制粒、压片，获得其崩解时间及崩解过程溶出曲线，分析可溶性辅料的种类、添加量对于中药浸膏粉片剂崩解行为的影响。

2.11.1 肉桂浸膏片 由表 6 可知，在干法制粒工艺下，肉桂纯浸膏片剂（0%辅料）平均崩解时间为（80.45±5.18）min，添加不同比例的可溶性辅料后片剂崩解时间变化规律总结如下：①糖醇类辅料（甘露醇、麦芽糖醇）表现出稳定的崩解促进作用：甘露醇添加量从 10%增至 30%时，崩解时间从（62.86±6.64）min 持续降至（34.55±2.20）min；麦芽糖醇的崩解促进作用稍弱于甘露醇，30%添加量时崩解时间为（44.19±2.38）min；②乳糖类辅料（Flowlac100、G200、C80）崩解促进作用稍弱，乳糖 Flowlac100 在 30%添加量时崩解时间为（43.85±1.57）min；G200 在 20%添加量时达到崩解最快值，为（45.52±1.72）min，30%添加量时崩解时间反而略有延长，即为（51.11±1.34）min，推测原因可能为高添加量下颗粒压缩密度过高，阻碍水分渗透；乳糖 C80 的崩解促进作用最弱，30%添加量时崩解时间仍达（63.66±4.64）min，仅较空白组降低 20.9%，可能由于其为乳糖-MCC 复合物，是由二者共喷雾获得的颗粒，MCC 吸水后体积会迅速膨胀，瞬间填满周围的孔隙，使水分难以渗入，表层的中药浸膏粉颗粒也就更难溶解或脱落，从而导致了促进崩解效果不佳。③淀粉及其衍生物类辅料（麦芽糊精、糊精、冷水可溶淀粉）整体促进崩解效果不佳：麦芽糊精和冷水可溶淀粉在 30%添加量时崩解时间分别为（67.34±5.93）、（68.18±3.52）min；糊精表现出“先降后升”趋势，20%添加量时崩解时间升至（90.10±8.34）min，高于纯浸膏片。

由表 6 可知，在湿法制粒工艺下，肉桂纯浸膏片崩解时间为（75.08±7.23）min。甘露醇 30%添加量时崩解时间为（30.88±1.73）min，较干法制粒同

表 6 肉桂纯浸膏片添加不同比例辅料后崩解时间变化 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 6 Changes in disintegration time of *Cinnamomi Cortex* extract tablets with different ratios of excipients ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

制粒方法	添加量/ %	崩解时间/min							
		E1	E2	E3	E4	E5	E6	E7	E8
干法制粒	0	80.45±5.18	80.45±5.18	80.45±5.18	80.45±5.18	80.45±5.18	80.45±5.18	80.45±5.18	80.45±5.18
	10	62.86±6.64***	71.90±6.10**	68.05±3.53***	58.98±7.04***	71.80±5.23*	89.05±6.71	72.27±2.26	64.96±5.49***
	20	50.92±3.19***	59.59±6.89***	64.18±0.92***	45.52±1.72***	74.33±2.77	77.40±6.18	85.85±7.03	90.10±8.34
	30	34.55±2.20***	44.19±2.38***	43.85±1.57***	51.11±1.34***	63.66±4.64***	67.34±5.93**	68.18±3.52***	75.22±3.37
湿法制粒	0	75.08±7.23	75.08±7.23	75.08±7.23	75.08±7.23	75.08±7.23	75.08±7.23	75.08±7.23	75.08±7.23
	10	53.37±7.75***	59.63±4.34***	49.25±3.21	43.67±4.53***	56.10±3.17**	69.05±7.77***	69.05±3.33	54.08±7.78***
	20	31.35±2.89***	48.98±2.62***	39.95±1.87***	45.37±3.14***	53.55±4.83***	58.33±7.02***	64.00±3.78*	70.53±3.65
	30	30.88±1.73***	43.47±3.83***	37.80±2.76***	40.18±4.38***	55.37±3.34***	49.62±6.90***	46.22±5.61***	70.62±9.73

与 0 添加量组比较：*P<0.05 **P<0.01 ***P<0.001；表 7~9 同。

*P<0.05 **P<0.01 ***P<0.001 vs 0 addition served as the control group; same as tables 7—9.

添加量缩短 10.6%，为最优崩解促进剂。乳糖 Flowlac100 添加量为 30%时崩解时间为 (37.80±2.76) min，较干法制粒缩短 13.8%。乳糖 C80 和糊精的效果与干法质量接近：C80 添加量 30%时崩解时间为 (55.37±3.34) min [干法制粒 (63.66±4.64) min]，糊精添加量 30%时为 (70.62±9.73) min [干法制粒 (75.22±3.37) min]，提示这 2 种辅料对制粒工艺的敏感性较低。

2.11.2 拳参浸膏片 拳参纯浸膏片及添加不同比例辅料后崩解时间变化如表 7 所示，拳参浸膏粉由于含鞣质、多酚等黏性成分^[31]，纯浸膏片崩解难于肉桂浸膏片。在干法制粒工艺下，拳参纯浸膏片平均崩解时间高达 (122.79±11.04) min，辅料的崩解促进作用成为改善片剂性能的关键。多元醇类辅料表现出明显优势，甘露醇添加量 30%时，崩解时间

骤降至 (23.17±0.97) min，较纯浸膏片降幅 81.1%，且 10%添加量时已实现崩解时间减半，为 (69.81±6.52) min。麦芽糖醇的崩解效率更优，30%时崩解时间仅 (21.42±0.49) min，为所有实验组最低值，且 20%添加量时已降至 (30.83±2.15) min。乳糖类辅料作用中等，乳糖 G200 添加量 30%时，崩解时间为 (27.44±3.24) min，明显优于乳糖 Flowlac100 (32.67±2.86) min 和乳糖 C80 (32.14±2.13) min。而乳糖 C80 添加量为 30%时，也无法实现崩解时间小于 30 min，20%添加量时仍大于 60 min，与肉桂浸膏粉中乳糖 C80 的“低效”表现一致。淀粉衍生物类辅料整体崩解促进作用较弱，麦芽糊精、冷水可溶淀粉、糊精在 30%添加量时，崩解时间分别为 (99.35±8.14)、(85.19±8.98)、(108.24±13.98) min，均明显高于多元醇和乳糖类辅料。

表 7 拳参纯浸膏片添加不同比例辅料后崩解时间变化 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 7 Changes in disintegration time of *Bistortae Rhizoma* extract tablets with different ratios of excipients ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

制粒方法	添加量/ %	崩解时间/min							
		E1	E2	E3	E4	E5	E6	E7	E8
干法制粒	0	122.79±11.04	122.79±11.04	122.79±11.04	122.79±11.04	122.79±11.04	122.79±11.04	122.79±11.04	122.79±11.04
	10	69.81±6.52	88.69±4.96	79.98±4.69	86.51±4.20***	98.16±5.84***	101.87±5.38*	103.57±5.40***	105.54±6.21*
	20	44.59±3.03***	30.83±2.15***	48.71±3.61***	65.25±4.64***	63.96±2.76***	96.96±2.63***	96.68±5.42***	104.25±7.78*
	30	23.17±0.97***	21.42±0.49***	32.67±2.86***	27.44±3.24***	32.14±2.13***	99.35±8.14**	85.19±8.98***	108.24±13.98*
湿法制粒	0	86.72±9.37	86.72±9.37	86.72±9.37	86.72±9.37	86.72±9.37	86.72±9.37	86.72±9.37	86.72±9.37
	10	71.55±6.71	73.28±11.57*	73.25±5.43	78.15±4.33	72.05±6.24	79.53±4.06	73.28±7.23**	68.85±5.21**
	20	46.13±4.11	79.12±5.37	33.17±6.81***	56.70±3.34**	35.62±9.81***	73.57±2.09*	78.97±4.44	69.78±6.30*
	30	26.52±3.85***	75.05±4.31**	46.23±6.46	35.32±7.47***	37.25±5.73***	58.48±6.20***	66.17±5.68***	58.83±7.77***

在湿法制粒工艺下，拳参纯浸膏片崩解时间为 (86.72±9.37) min。辅料的崩解促进效果普遍弱于干法制粒，甘露醇添加量 30%时崩解时间为 (26.52±3.85) min，较干法制粒延长 14.3%；麦芽糖醇添加量 30%时为 (75.05±4.31) min，较干法制粒显著延长 76.8%。仅麦芽糊精和糊精在湿法制粒条件下崩解促进作用较强，麦芽糊精添加量 30%时崩解时间为 (58.48±6.20) min [干法制粒 (99.35±8.14) min]，糊精添加量 30%时崩解时间为 (58.83±7.77) min [干法制粒 (108.24±13.98) min]。

2.12 可溶性辅料对代表性中药浸膏片溶出的影响

2.12.1 肉桂浸膏片 肉桂纯浸膏片及添加不同比例辅料后溶出度变化如表 8 所示，干法制粒工艺下，肉桂纯浸膏片剂（无辅料）30 min 平均累积溶出度为 (40.57±8.03) %，添加糖醇类和乳糖类辅料后累积溶出度显著提升，甘露醇在 30%添加量时，使累

积溶出度达 (78.08±1.34) %，为干法制粒条件下最高值，乳糖 G200 各添加量下的累积溶出度波动于 (55.81±2.37) %~(59.42±2.63) %，促溶表现稳定，乳糖 C80 在 10%添加量时，累积溶出度达 (57.35±4.04) %，但 20%添加量时，出现显著性下降，为 (39.10±1.98) %，提示其溶出随添加量变化较为敏感，10%添加量为本实验条件下的最佳用量；与糖醇类和乳糖类辅料的促溶作用相反，淀粉及其衍生物类辅料对肉桂片剂的溶出，整体表现为“无效或抑制”。

湿法制粒工艺下，肉桂纯浸膏粉片剂平均累积溶出度为 (55.68±0.52) %，辅料促溶效果普遍强于干法制粒，除麦芽糖醇外，所有辅料在 30%添加量时均可显著提高累积溶出度。甘露醇和 Flowlac100 促溶效果较好，在 30%添加量时可使溶出度大于 90%，分别为 (102.15±7.00) %和 (95.77±2.37) %。

表 8 肉桂纯浸膏片添加不同比例辅料后累积溶出度变化 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 8 Changes in dissolution of *Cinnamomi Cortex* extract tablets with different ratios of excipients ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

制粒方法	添加量/ %	累积溶出度/%							
		E1	E2	E3	E4	E5	E6	E7	E8
干法制粒	0	40.57±8.03	40.57±8.03	40.57±8.03	40.57±8.03	40.57±8.03	40.57±8.03	40.57±8.03	40.57±8.03
	10	41.61±6.37	36.05±2.91	50.89±6.57	59.42±2.63	57.35±4.04	40.43±2.67	35.83±0.42	40.86±6.82
	20	59.87±0.01	35.45±7.58	43.87±3.58	59.08±0.42	39.10±1.98	35.17±7.20	21.38±0.81*	15.56±0.50
	30	78.08±1.34	57.78±3.77	63.38±0.19	55.81±2.37	46.91±1.44	38.48±1.33	31.70±0.71	43.87±1.49
湿法制粒	0	55.68±0.52	55.68±0.52	55.68±0.52	55.68±0.52	55.68±0.52	55.68±0.52	55.68±0.52	55.68±0.52
	10	53.53±12.26	54.57±8.91	63.85±8.65	72.25±6.85	45.82±4.96	57.00±3.22	41.02±2.91	54.37±7.29
	20	85.43±6.08	74.62±2.61	68.98±2.66	64.63±7.19	55.86±5.61	54.59±5.11	47.08±3.12	55.73±2.97
	30	102.15±7.00	59.98±6.94	95.77±2.37*	88.95±1.25*	68.93±0.12	68.12±2.55	72.87±3.87	67.24±1.39

与干法制粒条件下的“无效或抑制”作用不同，湿法制粒条件下，淀粉及其衍生物类辅料在高添加量时表现出促溶作用，麦芽糊精添加量 30%时累积溶出度为(68.12±2.55)%[干法制粒(38.48±1.33)%]，可溶性淀粉 30%添加量时的累积溶出度为(72.87±3.87)%[干法制粒(31.70±0.71)%]，糊精 30%时累积溶出度为(67.24±1.39)%[干法制粒(43.87±1.49)%]。

2.12.2 拳参浸膏片 拳参纯浸膏片及添加不同比例辅料后溶出度变化如表 9 所示，根据“2.10.2”可知，片剂崩解过程伴随着水溶性成分的溶出，由于拳参浸膏片崩解时间较长，因此，30 min 时累积溶出度也较低。干法制粒工艺下，拳参纯浸膏片平均累积溶出度仅为(22.79±0.97)%，加入糖醇类及乳糖类辅料后对累积溶出度呈现添加量相关性提

升，甘露醇、乳糖 Flowlac100、乳糖 G200 在 30%添加量时均可提升溶出度至 90%以上，分别为(96.59±0.15)%、(91.20±1.75)%、(94.92±0.25)%；淀粉及其衍生物类辅料对拳参浸膏粉片剂的溶出调控作用较弱，仅麦芽糊精在高添加量时表现出一定的促溶作用，20%添加量时可将累积溶出度提升至(45.13±1.68)%，30%添加量时可将累积溶出度提升至(34.62±1.73)%。

湿法制粒工艺下，拳参纯浸膏片剂累积溶出度为(27.95±4.39)%，糖醇类及乳糖类辅料作用趋势与干法制粒类似，仍呈现添加量依赖式提升，但促溶作用整体较干法制粒稍弱，各添加量下均无法使累积溶出度提升至 90%以上。与干法制粒下的无效不同，湿法制粒条件下淀粉及其衍生物类辅料添加量为 30%时，均表现出一定的促溶作用。

表 9 拳参纯浸膏片添加不同比例辅料后累积溶出度变化 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 9 Changes in dissolution of *Bistortae Rhizoma* extract tablets with different ratios of excipients ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

制粒方法	添加量/ %	累积溶出度/%							
		E1	E2	E3	E4	E5	E6	E7	E8
干法制粒	0	22.79±0.97	22.79±0.97	22.79±0.97	22.79±0.97	22.79±0.97	22.79±0.97	22.79±0.97	22.79±0.97
	10	61.36±3.12	47.01±3.28	56.44±0.73	56.15±4.61	42.00±2.16	15.27±3.84	25.19±1.56	27.93±3.80
	20	83.41±3.34	81.37±2.29	77.79±3.48	87.95±1.78	68.25±5.36	45.13±1.68	28.05±1.06	20.13±0.49
	30	96.59±0.15*	85.09±2.31*	91.20±1.75*	94.92±0.25*	89.09±2.95*	34.62±1.73	27.44±2.49	23.33±0.96
湿法制粒	0	27.95±4.39	27.95±4.39	27.95±4.39	27.95±4.39	27.95±4.39	27.95±4.39	27.95±4.39	27.95±4.39
	10	33.12±2.73	35.78±0.10	17.94±2.33	35.68±0.56	40.44±2.00	34.60±1.63	27.96±1.88	26.01±3.95
	20	65.25±5.53	48.66±0.30	78.24±2.62*	66.64±2.15	73.67±2.18	35.69±1.95	46.77±1.83	27.61±1.01
	30	77.79±0.99*	58.26±1.27*	74.17±3.04	75.44±2.51*	76.25±5.76*	62.14±1.28*	48.89±8.05	43.44±7.11

2.13 代表性中药浸膏片溶出曲线拟合结果与分析
对“2.2”项下对应的 48 种二元混合物在干法制粒和湿法制粒 2 种工艺路线下所得的 96 组片剂，分别使用零级模型、一级模型、Higuchi 模型和 Ritger-Peppas 模型拟合崩解溶出曲线， $R^2 > 0.95$ 的

分别有 73、66、66、92 批，表明零级模型和 Ritger-Peppas 模型拟合效果相对较好。

肉桂浸膏粉及拳参浸膏粉分别经干法制粒和湿法制粒后所得 4 种片剂，使用零级模型拟合后 K_0 分布在 0.807 4~1.401 5，加入辅料后，二元片剂所

得的溶出速率 K_0 分布在 0.604~3.861 4, 可见可溶性辅料的添加对溶出速率有显著影响, 溶出速率最大的为添加 30%甘露醇的拳参浸膏粉干法制粒片剂, K_0 为 3.861 4, 与其较快的崩解时间一致。添加不同比例的可溶性辅料后二元片剂溶出速率 K_0 的变化如表 10 所示, 从辅料添加种类来看, 不同辅料的促溶出效果差异显著, 甘露醇促溶出效果最优, K_0 均值为 2.130 6, 且 R^2 均值 0.949 0, 拟合稳定性良好。Flowlac 次之, K_0 均值为 1.862 2。而淀粉及其衍生物类辅料溶出速率最低, 麦芽糊精、冷水可溶淀粉、糊精的 K_0 均值分别为 1.209 2、1.128 4 和 1.116 7, 推测可能由于淀粉及其衍生物类辅料添加过量时, 遇水或形成了类似凝胶的膨胀层, 阻碍片剂水溶性成分的溶出。从添加量来看, 辅料比例与溶出速率基本呈现正相关关系, 即添加量越高溶出速率越低, 但冷水可溶性淀粉及糊精溶出速率随着添加量增加出现先降低后升高, 即在 20%时溶出速率较低, 因此在配方中包含淀粉及其衍生物类药用辅料时, 应注意用量。

表 10 8 种辅料的添加量对零级模型溶出速率 K_0 的影响
Table 10 Effect of addition ratios of eight excipients on Zero-Order model release rate K_0

添加量/ %	K_0 平均值							
	E1	E2	E3	E4	E5	E6	E7	E8
0	1.074 5	1.074 5	1.074 5	1.074 5	1.074 5	1.074 5	1.074 5	1.074 5
10	1.228 0	1.234 1	1.350 0	1.281 1	1.182 2	1.100 9	1.059 9	1.153 7
20	1.999 2	1.687 1	1.844 1	1.530 6	1.482 6	1.101 3	0.956 8	0.993 1
30	3.164 7	2.178 8	2.392 5	2.397 5	2.016 9	1.425 6	1.368 4	1.203 3

Ritger-Peppas 模型在采用的 4 种溶出模型中的拟合效果最好, 拟合后的模型参数 n 值分布在 0.406 3~1.642, 实验过程中可以观察到二元中药片剂崩解同样表现为片剂体积由大逐渐变小的过程。仅存在 1 个 n 小于 0.45 的二元中药片剂, 即 80%拳参浸膏粉+20%乳糖 G200 干法制粒片剂, 说明该组合片剂的溶出机制为 Fick 扩散。98 种中药片剂中有 24 种中药片剂 n 值大于 0.89, 其中 16 种为中药和淀粉及其衍生物类辅料的组合, 分别为干法制粒条件下的 70%肉桂浸膏粉+30%麦芽糊精、70%肉桂浸膏粉+30%冷水可溶性淀粉、80%肉桂浸膏粉+20%糊精、70%拳参浸膏粉+30%冷水可溶性淀粉、70%拳参浸膏粉+30%糊精、80%拳参浸膏粉+20%糊精、90%拳参浸膏粉+10%麦芽糊精、90%拳参浸膏粉+10%冷水可溶性淀粉、90%拳参浸膏粉+

10%糊精, 湿法制粒条件下的 70%肉桂浸膏粉+30%麦芽糊精、70%肉桂浸膏粉+30%冷水可溶性淀粉、80%肉桂浸膏粉+20%冷水可溶性淀粉、90%肉桂浸膏粉+10%冷水可溶性淀粉、80%拳参浸膏粉+20%糊精、90%拳参浸膏粉+10%冷水可溶性淀粉、90%拳参浸膏粉+10%糊精, 表明在淀粉类辅料影响下的拳参浸膏粉二元片剂和肉桂浸膏粉二元片剂的溶出机制为溶胀, 其余 73 种中药浸膏粉二元片剂的 n 值均满足 $0.45 < n < 0.89$, 表明中药与辅料混合所得的大部分二元中药浸膏粉片剂的崩解机制为混合型机制, 即扩散和溶胀。

3 讨论

由上述实验结果可见, 无论是肉桂浸膏片还是拳参浸膏片, 多元醇类辅料 (甘露醇、麦芽糖醇) 均表现出最佳促进崩解作用。甘露醇通常作为片剂的填充剂使用, 易溶于水且无吸湿性, 因此, 其可与对湿敏感的活性成分合用, 适用于湿法制粒和粉末直压工艺^[32]。研究表明, Δ -甘露醇经水诱导可转化为 β -晶型, 其微观结构从相对致密的块状结构变为许多针尖状结晶或者微晶结构团聚在一起, 形成众多孔隙^[33], 从而获得更大的比表面积, 更有利于片剂的崩解。麦芽糖醇对酸、热稳定, 具有良好的吸湿性和保湿性^[34-35], 这些性质有助于增加片剂的可润湿性, 从而大大提高片剂的溶出度。

国外 90%以上片剂都采用乳糖做为填充剂, 因其在处方中可以发挥良好的流动性、一定的可压性以及释药速度快等优势^[13]。除片剂外, 乳糖也是日本汉方颗粒中的常用辅料^[36], 其在辅助成型的基础上, 还可通过改善粉体润湿性, 促进颗粒溶化和有效成分溶出^[37]。本实验结果也表明, 乳糖类辅料对中药片剂的崩解具有较好促进作用, 推测可能是由于乳糖颗粒嵌在中药颗粒之间, 在一定程度上减弱了中药颗粒之间的相互粘结, 与水接触后暴露于外层的乳糖粒子迅速溶于水, 导致在溶解表面产生空隙, 使中药颗粒更容易从表层脱落下来。

淀粉及其衍生物是口服固体制剂中最常见的赋形剂, 不仅具有填充作用, 也具有崩解作用。溶胀是该类崩解剂公认的作用机制^[2], 当颗粒与崩解介质接触时, 粒子全方位扩大而引起体积增加, 片剂中的孔隙很快就会被填满, 当膨胀的颗粒体积超过片剂孔隙的直径时, 会在片剂基质上施加力, 一旦这个力超过基质中粒子之间的内聚力时, 就会发生崩解^[38-40]。然而本实验结果显示, 淀粉及其衍

生物类辅料（麦芽糊精、冷水可溶性淀粉、糊精）整体促进崩解的效果较差，推测这可能与中药浸膏粉片剂的高载药量相关。有研究表明，对于崩解延缓的苦参片剂，当载药量达到70%或80%时，即使加入溶胀类崩解剂仍无法满足崩解时限要求；而降低载药量至50%时，加入崩解剂则能够较好地解决崩解延缓的问题^[8]。

除辅料种类外，通过对比2种制粒工艺对片剂崩解行为的影响，可以发现，肉桂浸膏片更适配湿法制粒，其采用湿法制粒制得的纯浸膏片崩解时间较干法制粒缩短6.7%，且多数辅料（如甘露醇、乳糖 Flowlac100）在湿法制粒条件下的崩解促进效果更优。拳参浸膏粉片剂则更适配干法制粒，虽纯浸膏片湿法制粒崩解时间较干法制粒缩短30.0%，但应用多数辅料（如甘露醇、麦芽糖醇）在湿法制粒条件下制备的片剂，崩解时间反而延长。这提示着在崩解行为改善时，除考虑加入合适种类及比例的辅料外，还需选择适当的工艺，物料、工艺协同设计才能获得理想的片剂性能。

4 结论与展望

本研究主要对中药浸膏粉片剂崩解行为的处方物料应用规律进行探索，结果表明，糖醇类、乳糖类辅料的添加可以改善中药浸膏粉片剂崩解行为，淀粉及其衍生物类辅料降低中药浸膏粉片剂崩解时间的效果并不明显，但能促进湿法制粒片剂中水溶性成分地溶出。口服固体制剂是中药新药研发和已上市中药制剂的主体，可溶性辅料在中药固体制剂中的应用，具有一定的跨剂型通用性，因此本研究结果对中药颗粒剂等其他固体制剂的处方设计也具有一定参考价值。然而，本研究也存在一定局限性：一是未考察润滑剂等其他功能性辅料对中药浸膏粉片剂崩解行为的影响；二是未对比辅料性能差异，采用固定工艺参数条件（如制粒辊压压力、搅拌浆转速），未考察工艺参数变化与处方设计的协同作用规律；三是对中药浸膏粉自身特性的考察不够全面，未将各干浸膏的内聚力、水溶性及溶解时间等纳入分析，且缺乏微观层面机制探索，如孔隙形成、水分渗透路径等过程尚未明确。未来可进一步扩大代表性中药浸膏粉的范围，将干浸膏自身特性指标纳入分析体系，结合微观结构表征技术深化机制研究，系统探索适宜于中药浸膏物料特点的辅料应用规律，为中药固体制剂的处方设计提供更加专属性、系统性的理论和方法支撑。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Yang B X, Xu L, Wang Q X, *et al.* Modulation of the wettability of excipients by surfactant and its impacts on the disintegration and release of tablets [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2016, 42(12): 1945-1955.
- [2] Lowenthal W. Mechanism of action of tablet disintegrants [J]. *Pharm Acta Helv*, 1973, 48(11): 589-609.
- [3] Bele M H, Derle D V. Effect of sorbed water on disintegrant performance of four brands of *Polacrillin potassium* NF [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2012, 13(1): 24-34.
- [4] Desai P M, Liew C V, Heng P W S. Review of disintegrants and the disintegration phenomena [J]. *J Pharm Sci*, 2016, 105(9): 2545-2555.
- [5] Markl D, Zeitler J A. A review of disintegration mechanisms and measurement techniques [J]. *Pharm Res*, 2017, 34(5): 890-917.
- [6] Liu Z D, Lin X, Hong Y L, *et al.* Exploring the disintegration mechanism of dissolved natural plant products tablets based on pore structure control [J]. *Adv Powder Technol*, 2024, 35(10): 104586.
- [7] 张文, 余雅婷, 赵立杰, 等. 共聚维酮改善金银花粉末压缩成型性能的研究 [J]. *药学学报*, 2021, 56(8): 2127-2135.
- [8] 余雅婷, 赵海越, 洪燕龙, 等. 超级崩解剂对崩解延缓的中药片剂崩解及压缩成型性的影响 [J]. *上海中医药大学学报*, 2022, 36(1): 58-62.
- [9] 姜慧洁, 慎凯峰, 刘奇, 等. 微晶纤维素颗粒外加技术对铁皮石斛复方片崩解时间的影响 [J]. *中成药*, 2023, 45(12): 4091-4095.
- [10] 赵晓庆, 廖冬灵, 齐飞宇, 等. 中药口服固体制剂制造分类系统 (II): 片剂崩解行为分类 [J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(12): 3180-3189.
- [11] Dvořák J, Tomas J, Lizoňová D, *et al.* Investigation of tablet disintegration pathways by the combined use of magnetic resonance imaging, texture analysis and static light scattering [J]. *Int J Pharm*, 2020, 587: 119719.
- [12] Berardi A, Bisharat L, Quodbach J, *et al.* Advancing the understanding of the tablet disintegration phenomenon-An update on recent studies [J]. *Int J Pharm*, 2021, 598: 120390.
- [13] Gordon M S, Chowhan Z T. Effect of tablet solubility and hygroscopicity on disintegrant efficiency in direct compression tablets in terms of dissolution [J]. *J Pharm Sci*, 1987, 76(12): 907-909.
- [14] 李婉婷. 中药直接压片片剂崩解机制及处方优化研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2022.

- [15] Su J H, Zhang K F, Qi F Y, *et al.* A tableability change classification system in supporting the tablet formulation design via the roll compaction and dry granulation process [J]. *Int J Pharm X*, 2023, 6: 100204.
- [16] Cao J J, Shen H R, Zhao S Y, *et al.* Sample size requirements of a pharmaceutical material library: A case in predicting direct compression tablet tensile strength by latent variable modeling [J]. *Pharmaceutics*, 2024, 16(2): 242.
- [17] Liang Z C, Tang X F, Chen L P, *et al.* A formulation-process-product integrated design method for accelerating pharmaceutical tablet development via the high-shear wet granulation and tableting route [J]. *Pharmaceutics*, 2025, 17(3): 322.
- [18] 李婉婷, 宿军慧, 李文静, 等. 压力范围对片剂压缩方程拟合结果的影响 [J]. *药学报*, 2021, 56(12): 3547-3554.
- [19] 唐正馨, 李婉婷, 曹君杰, 等. 颗粒粒径对中药二元混合粉体密度的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(18): 113-120.
- [20] Zhang Y F, Binner J, Rielly C, *et al.* Comparison of spray freeze dried nanozirconia granules using ultrasonication and twin-fluid atomisation [J]. *J Eur Ceram Soc*, 2014, 34(4): 1001-1008.
- [21] Bowles B J, Dziemidowicz K, Lopez F L, *et al.* Co-processed excipients for dispersible tablets-part 1: Manufacturability [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2018, 19(6): 2598-2609.
- [22] Rezaei L, Meruva S, Donovan M D. Effect of manufacturing process on the retention of abuse-deterrent properties of PEO-matrix tablets [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2021, 23(1): 38.
- [23] 中国药典 [S]. 四部. 2025: 129-130.
- [24] Wünsch I, Finke J H, John E, *et al.* A mathematical approach to consider solid compressibility in the compression of pharmaceutical powders [J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(3): 121.
- [25] 李文静, 齐飞宇, 霍晓乾, 等. 基于化学成分群加和性分子描述符的中药浸膏粉溶化性预测研究 [J]. *中草药*, 2022, 53(22): 7029-7038.
- [26] 马叶子, 徐浩南, 王伟伟, 等. 肉桂化学成分及药理作用研究进展 [J]. *陕西中医药大学学报*, 2025, 48(5): 152-161.
- [27] 王皓南, 黄必胜, 詹志来, 等. 拳参的化学成分和药理作用最新研究进展 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2020, 22(8): 2998-3007.
- [28] 王浩, 杨健, 周良云, 等. 何首乌化学成分与药理作用研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(13): 192-205.
- [29] Wang Y W, Cao J J, Zhao X Q, *et al.* Using a material library to understand the change of tableability by high shear wet granulation [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(12): 2631.
- [30] Siepmann J, Siepmann F. Mathematical modeling of drug delivery [J]. *Int J Pharm*, 2008, 364(2): 328-343.
- [31] 陈玉兰, 图雅, 包黎明, 等. 拳参化学成分、药理作用研究进展及质量标志物预测分析 [J]. *中医药信息*, 2025, 42(1): 76-83.
- [32] Wu Z F, Wu Y F, Zakhvatayeva A, *et al.* Influence of moisture content on die filling of pharmaceutical powders [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2022, 78: 103985.
- [33] Yang Y X, Liu J, Hu A N, *et al.* A critical review on engineering of *d*-mannitol crystals: Properties, applications, and polymorphic control [J]. *Crystals*, 2022, 12(8): 1080.
- [34] 王洁. 麦芽糖醇脂肪酸单酯的酶法合成及其性质研究 [D]. 无锡: 江南大学, 2013.
- [35] 曹韩韩, 赵燕龙, 刘鸿越, 等. 糖醇类辅料的粉体学性质及直接压片工艺考察 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(5): 25-30.
- [36] 齐飞宇, 于佳琦, 李文静, 等. 中药口服固体剂剂制造分类系统 (III): 颗粒剂溶化行为分类 [J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(15): 3988-3996.
- [37] Ekmekciyan N, Tuglu T, El-Saleh F, *et al.* Competing for water: A new approach to understand disintegrant performance [J]. *Int J Pharm*, 2018, 548(1): 491-499.
- [38] Soundaranathan M, Al-Sharabi M, Sweijen T, *et al.* Modelling the evolution of pore structure during the disintegration of pharmaceutical tablets [J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(2): 489.
- [39] MacLean N, Walsh E, Soundaranathan M, *et al.* Exploring the performance-controlling tablet disintegration mechanisms for direct compression formulations [J]. *Int J Pharm*, 2021, 599: 120221.
- [40] Zheng A Y, Heng P W S, Chan L W. Tablet disintegrability: Sensitivity of superdisintegrants to temperature and compaction pressure [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(12): 2725.

[责任编辑 郑礼胜]