

口腔崩解片的制备工艺研究与应用进展

刘丹^{1*}, 陈倩倩¹, 孙洪胜^{2#}(1. 山东中医药大学药学院2014级, 济南 250355; 2. 山东中医药大学附属医院药学部, 济南 250011)

中图分类号 R944 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)25-3579-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.25.37

摘要 目的:为进一步研发口腔崩解片提供参考。方法:以“口腔崩解片”“制备工艺”“速崩片”“应用”“Orally disintegrating tablets”“Oral preparations”等为关键词,组合查询2000—2015年在PubMed、Web of Science、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献,对口腔崩解片的特点、制备工艺、存在问题及解决方法等进行综述。结果:共检索到相关文献797篇,其中有效文献31篇。口腔崩解片具有服用方便、生物利用度高、刺激性小、肝脏首关效应小等特点;制备工艺除了较成熟的直接压片法、冷冻干燥法、湿法制粒压片法、模制法等制备方法外,还有喷雾干燥技术、固态溶液技术、微囊化技术、升华技术、真空干燥技术、预处理技术、闪流技术等新型制备技术;对于口腔崩解片存在的口感、载药量、硬度等问题,均已提出相应解决方法。结论:口腔崩解片不仅为难溶性药物口服吸收困难的问题提供了新的解决思路,也为老年人、儿童及吞咽困难的特殊疾病患者的临床用药开辟了一条有效途径。如何提高大剂量药物的载药量、降低脆碎度、减轻崩解不适以及解决服用时产生的沙砾感等问题,还有待更进一步的研究。

关键词 口腔崩解片;制备工艺;常见问题;应用

口腔崩解片是近年来在分散片及咀嚼片的基础上研发的一种新型固体速释制剂,已成为片剂开发的热点之一^[1-2]。原国家食品药品监督管理局(SFDA)已明确规定口腔崩解片的定义及其制备工艺,并且多种化学药的口腔崩解片新制剂已获得注册,如对乙酰氨基酚、扎来普隆、布洛芬、多潘立酮、盐酸曲马多等口腔崩解片^[3]。随着该剂型药品数量的增多,口腔崩解片的制备工艺正在不断改进和创新,越来越多的药品也将制备成口腔崩解片。笔者以“口腔崩解片”“制备工艺”“速崩片”“应用”“Orally disintegrating tablets”“Oral preparations”等为关键词,组合查询2000—2015年在PubMed、Web of Science、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献。结果,共检索到相关文献797篇,其中有效文献31篇。现对口腔崩解片的特点、制备工艺、存在问题及解决方法等进行综述,以期为其进一步研发提供参考。

1 口腔崩解片的特点

1.1 服用方便,患者依从性高

口腔崩解片无需用水送服,唾液就可使其在口腔中快速崩解溶出,也可放在水中崩解后服用,特别适用于老年人、儿童及吞咽困难的患者。随着矫味技术的日益发展,制剂的口感得以改善,口腔崩解片既可提高患者服药的依从性,也可解决临床中部分吞咽障碍患者服药困难的问题。Sumiya K等^[4]研制出了用于麻醉前给药的盐酸可乐定口腔崩解片,用于8例患者,结果患者均愿意接受此片剂。此剂型尤其适用于精神有障碍的患者服用,因这类患者通常不愿意服药,常将药片藏于舌下,伺机吐掉,而应用口腔崩解片后就可解决这一问题。口腔崩解片为野外工作饮水不便的地质工作者和沙漠地区人们等特殊情况的医疗也提供了方便^[5]。

1.2 药物生物利用度高

药物的溶解度是影响药物吸收的主要因素之一,特别是难溶性药物,若将其制成口腔崩解片后,由于其迅速崩解,药

* 硕士研究生。研究方向:中药制剂新技术与新剂型。E-mail: ldlz1028@163.com

通信作者:主任药师,硕士生导师。研究方向:中药新技术、新剂型与新药研发。电话:0531-68617217。E-mail:shs7777@163.com

物的表面积增大,溶解速度也增加,进而可加快药物吸收,提高其生物利用度。葛兰素史克公司利用“Zydis”药物速释技术研制的口腔崩解片,放在舌面上仅需2~3 s即可全部崩解,非常适合危急患者如脑梗死和心脏病发作时服用,具有较大的开发潜力^[6]。

1.3 对食管、胃肠道黏膜的刺激性小

普通片剂崩解速度缓慢,口服过程中刺激性大的药物在胃内停留时间过长,可能会诱发胃肠道出血,如阿司匹林。而制成崩解片后,在口腔内快速崩解,使药物到达胃肠道前就崩解分散成细微粒子,促进药物在食管、胃肠道各组织的分布,增加了药物的吸收点,进而减轻药物对食管、胃肠道的刺激性,副作用也随之降低。

1.4 肝脏首关效应小

口腔崩解片的特点就是迅速崩解或溶解,药物崩解后除大部分随着吞咽入胃肠道以外,也有相当一部分药物经口腔黏膜转运吸收进入血液,起效快。若将通过口腔黏膜吸收的药物制成口腔崩解片,就可减轻肝脏首关效应和消化酶的降解作用,进而也提高了生物利用度^[6]。如将清热解毒的中药制剂板蓝根制成口腔崩解片后,既可以避免肝脏首关效应及在胃内的降解作用,又可以提高其生物利用度^[7]。

1.5 能发挥局部靶向治疗作用,耐药性低

普通片剂、颗粒剂、胶囊剂等口服固体制剂到达胃底部即迅速排空,对于欲治疗胃部疾病的药物,难以达到对胃的靶向治疗效果。如若制成含阴离子交换树脂的口腔崩解片,其在口腔内崩解溶出,而树脂在胃内分布较均匀,可使10%的药物在胃内滞留时间达到5.5 h,对幽门螺杆菌有很强的局部治疗作用^[8]。长期服用某种药物会使病原体对药物的敏感性显著降低甚至消失,致使正常剂量对该病原体的疗效降低而产生耐药性。采用一定方法制成口腔崩解片后,药物在口腔内可迅速崩解,瞬间被口腔黏膜中丰富的血管吸收,增加了即时血药浓度,降低了耐药性。

2 口腔崩解片的制备方法

2.1 直接压片法

直接压片法为制备片剂的常规方法,工艺简单,将药物与

辅料混匀后即可压片,还可承载高剂量的药物。制备出的片剂具有一定的硬度,孔隙率小,其崩解性和稳定性主要依靠崩解剂、辅料和泡腾剂的协同作用。常用具有较强可压性和崩解性的低取代羟丙基纤维素(L-HPC)和微晶纤维素(MCC)作为填充剂,再加入性能较强的崩解剂如交联羧甲基淀粉钠(CCMS-Na)、交联羧甲基纤维素钠(CCMC-Na)、交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP)等。苏金龙等^[9]用CCMC-Na作为崩解剂,采用全粉末直接压片法,以崩解时限、硬度和口感为评价指标筛选出最佳处方组合制备卡马西平口腔速崩片,测定崩解时限在(21±3) s,且片面光洁圆整、无斑点。胡蕾等^[10]以崩解时限、口感为指标,采用单因素试验法筛选片剂硬度;又以崩解时限为指标,采用星点设计法对微晶纤维素(SMCC)、CCMC-Na和甜菊苷处方量进行优化。所制得的硫酸吗啡口腔崩解片硬度为3 kg,可在12 s内完全崩解,味微甜,口感良好。

2.2 冷冻干燥法

冷冻干燥法制备口腔崩解片的制备工艺是将药物、基质等制成混悬液后,定量分装在模具中,于真空条件下,从冻结状态直接通过升华除去水分,制得结构疏松、内富细小孔隙的片剂,因而在口腔内能迅速崩解。在制备过程中,需加入表面活性剂如卵磷脂、聚山梨酯、硬脂醇磷酸钠等,增加多孔性;还需加入高分子物质如淀粉、纤维素类、多糖类等,使其均匀混悬。向程^[11]采用冷冻干燥法,以甘露醇、明胶、阿司帕坦与薄荷香精为辅料制备的葛根素口腔崩解片口感良好,崩解时限为4 s,在4 min内体外溶出度达96.46%,可迅速崩解于口腔内,且崩解分散性较好,无沙砾感。

2.3 湿法制粒压片法

由于直接压片法受辅料的流动性、可压性、润滑性等影响较大,为了克服这一缺点,许多企业多采用湿法制粒压片法来制备口腔崩解片。采用易溶于水的稀释剂如乳糖、甘露醇、山梨醇等与药物混匀后,在干燥前模压,再与优良的崩解剂、黏合剂、润滑剂等混匀后直接压片。易蕾等^[12]采用湿法制粒后直接压片制备硫辛酸口腔崩解片,以崩解时限和溶出度为指标,采用单因素试验联合正交试验筛选出崩解剂以MCC与L-HPC、PVPP配伍最为理想。制得硫辛酸口腔崩解片的崩解时限为(23.5±0.4) s,3 min的体外累积溶出度为101.49%,且口味甘甜,无沙砾感。陈岚等^[13]采用湿法制粒压片法制备了萘普生口腔崩解片,用L-HPC和MCC作崩解剂,证实以L-HPC:MCC的质量比为1:9时,得到润湿时间最短、崩解时限在15 s内的口腔崩解片,其较普通片剂溶出度明显提高。

2.4 模制法

模制法是以水或乙醇等溶剂为润湿剂,将含活性成分的粉末混合物润湿后置于模盘中形成湿润团块,在低压下干燥制得^[14]。其分散基质一般由水溶性糖构成,模制片虽能加快崩解速度且改善口感,但其机械强度较低;若在制备过程中增加片剂硬度,又会引起溶出速率下降^[15]。Heinemann RJB等^[16]通过模制法成功将益生菌制成口腔崩解片,开拓了口腔崩解片在含菌类药物方面的新领域。

3 口腔崩解片的制备技术

3.1 喷雾干燥技术

喷雾干燥法制备口腔崩解片最关键的是制备多孔性颗粒作为片剂的支撑骨架,此骨架是由含有静电荷的聚合物、与主要聚合物相同电荷的增溶剂和膨胀剂以及挥发性物质(如乙

醇)和缓冲剂采用喷雾干燥技术制得的,然后加入药物及黏合剂、填充剂、矫味剂、芳香剂等压片,还可再包一层薄膜聚乙烯吡咯烷酮以提高片剂的完整性。当这种片剂在口腔内遇唾液后,水分可迅速进入片芯内部,因颗粒中存在静电荷的相互排斥而使片剂立即崩解。此法制得的片剂片质量可达到几十毫克,在口中崩解时限在20 s左右^[17],崩解较普通片剂迅速。但此法对药物和辅料的选择范围有限,且工艺较为复杂,崩解时强度较大,若进入大规模生产此法还有待于改进。

3.2 固态溶液技术

固态溶液技术是指用明胶、果胶、大豆纤维等亲水性物质作骨架材料,再加入药物、抗氧化剂、防腐剂及矫味剂等溶于第一溶剂中,将温度降低到低于或等于第一溶剂的温度,冷冻得到固态溶液。此时加入可与第一溶剂互溶、但与骨架材料不能互溶的第二溶剂,置换出第一溶剂,再将残余的第二溶剂挥发,得到高孔隙药物骨架,再经一定的方法固化,压片即得口腔崩解片。蔡双霜等^[18]研制的辛伐他汀口腔崩解片,即是采用的固态溶液技术。所得片剂孔隙均匀,成形性好,较湿法制粒压片法和直接压片法崩解更快,遇唾液10 s内即可崩解完全,溶出度大大提高。此技术在国外应用已较成熟,但国内报道较少。

3.3 微囊化技术

微囊化技术是指将药物以天然或合成的纤维素、明胶、乙烯共聚物或丙烯酸聚合物等高分子聚合物包裹成具有特殊性能的细小微粒(如细颗粒、微丸或微囊),然后与可溶性空白颗粒或粉末压制而成。经该方法制得的口腔崩解片可掩盖药物的不良气味,也可通过不同的包衣材料制成肠溶口腔崩解片或缓释口腔崩解片,具有更高的应用价值^[19]。

3.4 升华技术

升华法是指将具有挥发性的物质与药物、辅料混合,制粒压片后,挥发性物质在一定温度下升华,在片剂内部形成多孔结构而易于水分进入的一种制备方法^[20]。Basu B等^[21]采用升华法将樟脑、薄荷等作为升华致孔剂制成口腔崩解片,与普通片剂相比,大大提高了其生物利用度。

3.5 真空干燥技术

真空干燥技术是在冷冻干燥技术的基础上改进而成的一种制备工艺。张毅等^[7]在初次干燥除去非结合溶剂过程中应用较低气压(0.060~1.333 kPa),并保持温度在平衡冷冻点以下、崩塌温度以上,使非结合性溶剂从固态经液态直接转化成气态。此法较冷冻干燥法制得的口腔崩解片完整性和强度都有所提高,但崩解时间有延长。

3.6 预处理技术

柳松^[22]先将药物以天然或合成的高分子聚合物(如明胶、纤维素、乙烯共聚物或丙烯酸聚合物等)包裹成微米级小颗粒后加入60%~95%(质量分数)的填充剂(如山梨醇、甘露醇、乳糖等),再加入泡腾剂、矫味剂、引湿剂等混合30~50 min,均匀后加入1.5%~2%润滑剂,再混合5~10 min,压片。此法制得的口腔崩解片在40 s内可完全崩解,且脆碎度和硬度合格,口感良好。但该工艺较其他方法复杂,且对仪器设备要求较高,故而没有得到广泛应用。

3.7 闪流技术

闪流技术是运用热处理器上的闪热与闪切操作过程,将蔗糖、葡萄糖、果糖等载体物质制成棒状剪切骨架结构,使之

形成适合于直接压片的微小颗粒,仅需较小压力即可进行压片并在口腔内速崩^[23]。

4 口腔崩解片存在的问题及解决方法

4.1 药物口感问题

由于药物是在口腔中崩解溶出,所以制备口腔崩解片需要首先解决的是药物口感问题^[24]。随着新型辅料的不断应用,沙砾感已得到较大改善,但不良气味的存在仍会使患者依从性变差。因此,可在处方中加入矫味剂或芳香剂以改善药物口感问题。张伟民等^[25]通过调整柠檬酸与阿司帕坦的用量比例,用35% MCC、8% PVPP和0.5%微粉硅胶作为填充剂,采用直接压片法制成口腔崩解片,达到了掩盖药物不良气味的目的。

4.2 载药量问题

口腔崩解片无需用水送服就要达到在口腔内迅速崩解溶出的效果,因此在制备时所添加的有助于崩解的基质、辅料用量较大,而主药的含量不能过大。所以,在制备口腔崩解片时不能选择单剂量较大的药物,而应选择单剂量较小的药物才能制备出符合要求的口腔崩解片。

4.3 药物硬度问题

口腔崩解片的硬度对崩解时限有很大影响,一定压力范围内压片时,压力越大,硬度越高,崩解时限越长,达不到速崩的要求;压力越小,片剂越不易成形。因此,制备口腔崩解片时必须考虑压力与各辅料的配比,在一定硬度范围内保证高孔隙率。陈岚等^[13]选用MCC和L-HPC作为崩解剂,考察萘普生口腔崩解片的硬度对崩解时限的影响,结果当硬度超过9 kg时,可使崩解时限延长10~20倍;当硬度小于9 kg时,则对片剂的崩解时限影响较小。经过多次试验,最后确定以L-HPC-MCC的质量比在1:9时,硬度为5 kg,崩解时限最短。所以在口腔崩解片的制备过程中,硬度是一个重要的考察参数。

4.4 易碎性问题

由于冻干、较小压力压片等工艺上的特点以及片剂快速崩解溶出的要求,使得制备出的片剂硬度较小、脆性较大、易破碎,若降低脆性,崩解时限则会延长。因此,为解决易碎性问题,可在脆性和崩解时限或溶解时间之间找到一个合适的平衡点^[26]。

5 口腔崩解片在中药方面的应用

随着口腔崩解片的优点越来越突出及其制备技术的不断完善,近几年中药口腔崩解片的研制也成为中药药物制剂的研究热点。李军等^[27]采用直接压片法制备出穿心莲内酯口腔崩解片,外观整洁,崩解性能良好。谢立等^[28]通过湿法制粒压片法制备了北豆根口腔崩解片并制定了此剂型的质量标准,制得的片剂崩解时限小于20 s。另外,灯盏花素口腔崩解片^[29]、银杏叶口腔崩解片^[30]、丹参口腔崩解片^[31]等均达到了设计的要求,且成本较低、崩解性能良好。此剂型尤其适合对含有致敏性有效部位或有效成分的中药复方制剂,既能保证药效,又能达到速释的目的。

6 结语

口腔崩解片不仅为难溶性药物口服吸收困难的问题提供了新的解决思路,也为老年人、儿童及吞咽困难的特殊疾病患者的临床用药开辟了一条有效途径。随着口腔崩解片制备方法的不断发展,除了应用较成熟的直接压片法、冷冻干燥法、湿法制粒压片法等外,各种多样化的新型工艺也不断涌现,如

闪流技术、微囊化技术、预处理技术等。尽管其由于工艺复杂、成本高、耗时长等问题而没有得到很广泛的应用,但却是促进该剂型制备技术日趋完善的一大创新。

近年来,口腔崩解片正成为各研发和医疗机构的热点,在广阔的发展前景下也存在诸多问题,如服用时产生的沙砾感还需进一步深入研究,可考虑从休闲食品中的部分食品工艺中寻求思路以改善其口感。另外,如何提高大剂量药物的载药量、降低脆碎度、减轻崩解不适等问题,还有待于更进一步的研究。

参考文献

- [1] 王晓艳,贾伟.口腔崩解片的研究进展[J].中国新药杂志,2006,15(6):425.
- [2] 凌志敏,李娟,郭英球,等.苯磺酸氨氯地平口腔崩解片的工艺优选与含量测定[J].中国医院药学杂志,2010,30(3):206.
- [3] 史宁,吴久鸿.口腔崩解片的研究进展[J].解放军药学学报,2005,21(1):56.
- [4] Sumiya K, Baba Y, Inomata S, *et al.* Preparation and clinical evaluation orally disintegrating clonidine hydrochloride tablets for preanesthetic medication[J]. *Yakugaku Zasshi Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*, 2000,120(7):652.
- [5] 郭蕾,张俊龙,李钦青,等.口腔崩解片的研究进展[J].中华中医药学刊,2014,32(7):1558.
- [6] 孙宁云,吴伟.口腔崩解片的研究进展[J].中国医药工业杂志,2005,36(12):7848.
- [7] 张毅,乌兰塔娜.口腔速崩片的研究进展及临床应用[J].职业与健康,2011,27(19):2254.
- [8] 张立,崔名全,尹蓉莉,等.中药口腔崩解片的研究进展[J].中药与临床,2012,3(5):53.
- [9] 苏金龙,马永恒,焦海胜,等.卡马西平口腔速崩片处方筛选和制备工艺研究[J].中国现代药物应用,2010,4(9):11.
- [10] 胡蕾,刘芳,戴青,等.硫酸吗啡口腔崩解片的制备及处方工艺研究[J].中国药房,2014,25(37):3493.
- [11] 向程.葛根素口腔崩解片的研制[J].临床合理用药杂志,2015,8(6):1.
- [12] 易蕾,程德珍.疏辛酸口腔崩解片的制备及质量研究[J].中国药房,2015,26(28):3983.
- [13] 陈岚,武新安,张国荣,等.口腔速崩片的研制与评价[J].中国医院药学杂志,2002,22(9):515.
- [14] 章行,黄育华,吴素香.口腔崩解片的研究进展[J].安徽医药,2009,13(8):861.
- [15] 温中京,戴建锋.口腔崩解片的研究进展[J].海峡药学,2010,22(4):22.
- [16] Heinemann RJB, Carvalho RA, Favaro-Trindade CS. Orally disintegrating film (ODF) for delivery of probiotics in the oral cavity-development of a novel product for oral health[J]. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*, 2013,19(4):227.
- [17] 咸银库,周毅生.口腔崩解片的研究进展[J].广东药学院学报,2006,22(6):694.

介孔二氧化硅纳米粒的形貌对其与细胞相互作用及在生物体内行为的影响

李燕*, 耿雪, 阎雪莹(黑龙江中医药大学药学院, 哈尔滨 150040)

中图分类号 R944.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)25-3582-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.25.38

摘要 目的:探讨介孔二氧化硅纳米粒(MSNs)的形貌对细胞及其体内行为的影响。方法:以“介孔二氧化硅纳米粒”“形貌”“体内行为”“Mesoporous silica nanoparticles”“Shape”“*in vivo* behavior”等为关键词,检索2010年1月—2016年4月在中国知网、维普、万方、PubMed、Web of Science、Elsevier、Springer Link等数据库中的相关文献及其参考文献,就MSNs不同形貌对其与细胞相互作用及在生物体内行为的影响进行综述。结果与结论:共检索到相关文献68篇,其中有效文献32篇。MSNs具有球状、棒状和一些特殊形貌(如内部完全中空或内部有部分空穴等)。MSNs与细胞之间的相互作用依赖于形貌,即随着纵横比的降低,MSNs在肝脏中的分布显著降低,在小肠和其他器官的吸收程度逐渐增加;棒状磁-MSNs的细胞内吞比传统球状磁-MSNs具有优势;随着纵横比的升高,MSNs被细胞摄取的数量越多;空心结构的MSNs内部空腔可以在装载更多药物的同时发挥缓释作用。未来研究应将粒径、纵横比、中空情况等形貌特征与化学组成、表面电荷等结构参数相结合,以设计出高载药量、高抑瘤率、高细胞摄取率、低毒性的MSNs。

关键词 介孔二氧化硅;纳米粒;形貌;体内行为

介孔二氧化硅具有无毒、比表面积和总孔容大、孔径可调、表面易被修饰且载药量高等诸多特点^[1-5]。在过去的10年中,以二氧化硅为基础的介孔材料成为研究热点,如可通过对作为药物载体的介孔二氧化硅进行表面功能化修饰以实现不同药物的装载和缓释^[6-7]。介孔二氧化硅纳米粒(MSNs)的制备方法多种多样,如碱性介质合成法^[8]、酸性介质合成法^[9]和中性介质合成法^[10]等,其中氢氧化钠(NaOH)碱性介质合成法较为经典^[11]。MSNs的载药方法多种多样,常用的是吸附平衡法^[12]。研究表明,颗粒与细胞之间的相互作用受颗粒的粒径、形貌、化学组成和表面电荷的影响^[13-15]。有关粒径、化学组成和表面电荷的影响已得到充分的研究证实,但形貌对其影响报道尚不多见。因此,笔者以“介孔二氧化硅纳米粒”“形

貌”“体内行为”“Mesoporous silica nanoparticles”“Shape”“*in vivo* behavior”等为关键词,检索了2010年1月—2016年4月中国知网、维普、万方、PubMed、Web of Science、Elsevier、Springer Link等数据库中的相关文献及其参考文献,就MSNs的形貌对其与细胞相互作用及在生物体内行为的影响进行综述。共查阅到相关文献68篇,其中有效文献32篇,现报道如下。

1 一般形貌对MSNs在生物体内行为的影响

1.1 长棒状与短棒状的比较

Huang X等^[16]通过改变反应试剂的浓度设计出一系列具有相同粒径、化学组成和表面电荷,但具有不同形貌的MSNs。该试验主要研究2种具有规则的六边形孔排列的纳米粒,即短棒MSNs-异硫氰酸荧光素[NSRs-FITC,纵横比(AR)

- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] 秦冬,陈旭东,封亮,等.口腔崩解片及在中药产品开发中的应用[J].中国中药杂志,2014,39(24):4716.
- [21] 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.
- [22] 柳松.口腔崩解片的研制进展[J].中国药业,2005,14(11):12.
- [23] 顾胜华,徐贵丽.口腔崩解片的研究进展[J].医学综述,2007,13(7):556.
- [24] Xu J, Bovet L, Zhao K. Taste masking microspheres for orally disintegrating tablets[J]. *Int J Pharm*, 2008, 359(1/2):63.
- [25] 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.
- [26] 江志强.药物剂型和给药体系[M].北京:中国医药科技出版社,2003:602.
- [27] 李军,承伟.穿心莲内酯口腔崩解片的制备工艺与质量控制[J].医药导报,2009,28(7):900.
- [28] 谢立,陈振德,杨红英,等.北豆根口腔崩解片的制备及质量控制[J].中国医院药学杂志,2008,28(22):1923.
- [29] 董玲,吉春.冻干法制备口腔崩解片崩解检查方法研究[J].北京中医药大学学报,2006,29(7):494.
- [30] 叶兵,刘忠荣,及元乔,等.银杏叶口腔崩解片的研制及质量评价[J].天然产物研究与开发,2003,15(4):326.
- [31] 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.

* 硕士研究生。研究方向:缓控释制剂、中药体内代谢、中药新药研发。E-mail:3092904188@qq.com

通信作者:教授,博士。研究方向:缓控释制剂、中药体内代谢、中药新药研发。电话:0451-87266988。E-mail:15159267@qq.com

(收稿日期:2015-11-17 修回日期:2016-05-23)

(编辑:余庆华)