

新型口服固体速释制剂—口腔崩解片的研究概况

赵楠¹, 汤真², 李健², 王艳萍², 王伟东², 谢华通², 严小鹏² (1. 延边大学药学院, 吉林 延吉 133000; 2. 中国人民解放军第208医院, 吉林 长春 130062)

摘要 新型口服固体速释制剂—口腔崩解片以其在口腔内迅速崩解、起效快、生物利用度高、服用方便等特点受到了越来越多的药学工作者的关注, 而且在很大程度上解决了老人、儿童等其他吞咽困难的病人服药难的问题。本文主要介绍了口腔崩解片的速崩机理、几种制备工艺及辅料, 质量控制方法关键在于崩解时限和溶出度的检查, 最后介绍了国内外已经上市的口腔崩解片的若干品种。

关键词 口腔崩解片; 崩解剂; 速释制剂

中图分类号: R944.4 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2005)06-0326-05

A new solid dosage form: orally disintegrating tablets

ZHAO Nan¹, TANG Zhen², LI Jian², WANG Yan-ping², WANG Wei-dong², XIE Hua-tong², YAN Xiao-peng² (1. The Pharmacy College of Yan Bian University, Yanji 133000, China; 2. No. 208 Hospital of PLA, Changchun 130062, China)

ABSTRACT A new oral solid dosage form of rapidly disintegrating tablets have attracted increasing attention by its novel characteristics, such as fast disintegration, rapid absorption, high bioavailability, convenient taking and so on. The dosage form brings great benefits to children and elderly people, especially those who have difficulties in swallowing. This article mainly describes the fast disintegration mechanism of orally disintegrating tablets, some preparation methods and excipients. The key quality properties are disintegration time and dissolution. Finally, the article introduces some products that have already come into market.

KEY WORDS orally disintegrating tablets; disintegrant; dosage form of rapidly disintegrating

口腔崩解片(orally disintegrating tablets)是一种在口腔内不需水即能崩解或溶解的片剂^[1]。口腔崩解片的崩解时间一般控制在1min以内,但多数口腔崩解片的产品在使用者的口腔局部崩解时间为5~30s^[2-4],入口无需咀嚼。片剂置于舌面,遇唾液迅速崩解后借助吞咽动力,药物即可入胃起效,克服了普通片剂、胶囊剂等传统剂型在使用中的吞咽困难。因此该剂型特别适用于儿童、老人及他吞咽困难的病人(某些肿瘤患者、精神病人)的用药。

1 口腔崩解片的特点

1.1 崩解或溶解迅速,起效快、生物利用度高 口腔崩解片在遇到唾液后,可迅速崩解或溶解,表面积增大使得药物的溶出速度也随之加快,能够很快吸收起效。药物吸收的限速步骤是药物的溶解速度,尤其对于难溶性药物来讲,溶解速度慢就会导致生物利用度降低。口腔崩解片能够提高药物的生物利用度,如法莫替丁口崩片生物利用度是市售普通片剂的125%^[5]。柘学军^[6]等进行了硫酸沙丁胺醇

(SSD)口腔崩解片的人体生物等效性研究,结果表明SSD口崩片与市售普通片具有生物等效性。

因此,口腔崩解片适用于需急速起效,且有效浓度与中毒浓度相差较大的药物,一些战伤急救药,非甾体抗炎药、解痉止吐药等都比较适合制成口腔崩解片;另一些药物如血药浓度长期处于较平稳状态,则易产生耐药性,制成口腔崩解片后,则可克服该问题,产生良好的治疗效果。

1.2 服用方法简便 口腔崩解片遇唾液后即可使其崩解或溶解,既可按普通片剂吞服,又可放入水中崩解后送服,还可不需用水吞咽服用。特别适用于老人、儿童、吞咽困难的病人及取水不便者服用。如果在制备时采用一定的方法改善制剂的口感,则可大大提高儿童患者的服药依从性,解决婴幼儿服药困难的问题。

1.3 减少肝脏的首过效应 口腔崩解片快速崩解或溶解后,部分药物可通过口腔、舌下和舌黏膜转运,吸收入血液。硝酸甘油和孕酮与聚乙二醇(PEG)混合制片,其熔点与体温接近,在口腔内能够经口腔黏膜转运,避免了药物的肝脏首过效应,这对甾体及激素类等易被肝药酶破坏的药物尤其有意

义。

1.4 减少药物对消化道的刺激作用,副作用低 普通片剂崩解缓慢,在口服过程中有的病人偶有食道阻塞和组织损伤的危险,而且刺激性大的药物如阿司匹林等,如果在胃内时间过长,其诱发胃出血的可能性也会随着增加;而吡罗昔康速溶片比双氯芬酸和萘普生普通片的胃肠道反应率低;阿司匹林、布洛芬速崩片在药物到达胃肠道之前已迅速崩解并分散成细微颗粒,造成药物在胃肠道大面积分布,吸收点增多,从而降低了药物对胃肠道的局部刺激。

1.5 局部治疗作用 普通口服固体制剂(片剂、胶囊剂)到达胃底部迅速排空,难以达到胃的靶向效果。含阴离子交换树脂的口腔崩解片,因其在口腔内溶解,树脂在胃内分布均匀,10%的药物在胃内滞留 5.5h,可对幽门螺杆菌进行局部治疗。

2 速释机理

2.1 速崩 口腔崩解片的主要成分之一是崩解剂,可以是一种崩解剂,也可是多种崩解剂以一定的比例混合。优质的崩解剂是指吸水溶胀度大于 5mL/g 的崩解剂,孔隙率和强溶胀性是这类崩解剂最重要的崩解机理。某些崩解剂,如交联羧甲基纤维素钠(CCNa),当含量约为 7.6% 时,可能将获得最短的崩解时间,此时,片剂孔径分布成最合理的细孔结构,这种细孔结构的总孔隙率达到饱和,它所产生的压力能导致有效的崩解,溶胀过程成为主要的崩解机理;一般情况下,当崩解剂含量超过 8% 时,片剂内部毛细管变粗,水的快速渗透反而隔离了周围的细孔结构区,使其中的空气不能及时逸出,阻止水分进入细孔区,崩解效果反而不佳。

2.2 速溶 冷冻干燥法和固态溶液法制备的速溶片,其成分中并无崩解剂,但它有极高的孔隙率,且骨架多为亲水性成分,当遇到水分时水分可由孔隙迅速进入片剂内部,导致片剂速溶。喷雾干燥工艺在压片时要加入崩解剂和泡腾剂,片剂遇水后,由于崩解剂的吸水膨胀及毛细管作用和泡腾剂所产生的气体的膨胀作用而导致水分迅速进入片剂而快速崩解或溶解。同时,由于片剂中的明胶或蛋白质等遇水溶解后产生静电荷,相互之间产生斥力,导致了颗粒之间的互相排斥,这也提高了片剂的崩解溶解速度。直接压片工艺制备速溶片其大部分成分均属水溶性,而且对填充剂的压片压力很小,所以可保证其在短时间内的速溶。压片时加入的引湿剂,如微晶纤维素(MCC)、CCNa、改良淀粉等,具有强烈的吸水膨胀作用,能使水分快速进入片剂内部,此时片剂无论是外部还是内部都开始迅速溶解。

2.3 载体材料对药物有抑晶性 药物和载体材料由于氢键作用、络合作用或黏度增大,载体材料能抑制药物晶核的形成及成长,使药物成为非结晶性无定形态分散于载体材料中,大大增加了药物的溶出速率。威海亮^[7]用预胶化淀粉与药物以 1:5 的比例共同研磨 90min,用 x 线衍射、差热分析、扫描电镜证明药物以无定形态存在,且以极微小的粒子分布在淀粉表面,从而改善了药物的溶出。

3 制备工艺

3.1 冷冻干燥工艺 冷冻干燥工艺制备口腔崩解片在国外已是一项成熟的技术,已有许多关于这方面的专利技术如 USP2166074, 3234091, 4371516, 4946684, 4302502 等以及产品如 Expidet, Lyoc, Rapidis, Wafer, Zydys 等。主要制备工艺如下:将不溶性药物或水溶性药物同水溶性基质(包括多糖、明胶、多肽等),及其它一些辅料(如混悬剂、润湿剂、着色剂等)的混悬液定量分装于一定模具中,冷冻成固态,再减压升温,通过升华作用除去水分,得到高孔隙率的制剂。这种工艺较成熟,产品临床效果理想,但成本高,需要大型冷冻干燥设备,生产周期长,产品空隙均一度较差,不能有效掩盖药物的不良味道,制剂中要严格控制条件。

3.2 喷雾干燥工艺^[8] 将含有静电荷的聚合物及增溶剂、膨胀剂等加入乙醇及缓冲液等,以喷雾干燥的方法制得的多孔性颗粒作为片剂的支持骨架,骨架中聚合物所带的静电荷与增溶剂和膨胀剂的静电荷相同。然后加入主药及黏合剂、填充剂、矫味剂等直接压片,也可以最后包一层薄膜衣。这种技术制成的口腔崩解片遇唾液后,水分可迅速进入片剂内芯,由于颗粒中同性静电荷的排斥而立即崩解,一般 20s 左右。这种工艺制备的片剂硬度大,完整性好,但药物选择有一定范围,辅料范围有限,工艺较复杂。

3.3 直接压片工艺 直接压片工艺的关键在于选择合适的崩解剂,多采用具有较强可压性和崩解性的 MCC 作为填充剂,再加入崩解性能较强的崩解剂,如 CCNa、交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP)、交联羧甲基淀粉钠(CCMS-Na)、低取代羟丙基纤维素(L-HPC)和处理琼脂等直接压片,使片剂在短时间内崩解。Bi^[9]等采用 80%~90% 的 MCC(Avicel pH12)与 L-HPC(LH-11)制备口崩片,在 10s 内即能完全崩解完全。Shu^[10]报道:首先用研磨法制备 D-甘露醇和 PVPP(9:1)的物理混合物,处方为 30%(W/W)的上述物理混合物,65.5% 的甘露醇,4% 的 PVPP,0.5% 的硬脂酸镁,用直接压片法制备

口崩片,硬度为 4.9kg,崩解时间 33s。实验中发现,处方中使用物理混合物比甘露醇和 PVPP 单其用片剂的硬度要大;分别选用水溶性药物维生素 C 和水微溶性药物硝苯地平做模型药,上述处方和工艺均适用。直接压片工艺的缺点是制备的药物的剂量不能过大,而且要控制辅料的流动性,口感问题尤为重要。

3.4 湿法制粒工艺 这种工艺用于那些可压性或流动性差的不能用直接压片的药物。国内有报道^[11]:处方为乳糖:MCC:甘露醇:淀粉(3:2:1:0.5),主药为药用剂量;制备工艺:将原辅料过六号(100目)筛,用 50% 乙醇湿法制粒,湿颗粒过二号(20目)筛后于 50℃ 干燥箱中干燥 1h,取出放凉,筛选二号~四号(20~60目)筛的颗粒,压片。制备的口腔崩解片能在 20s 内完全崩解,5min 的药物累积溶出度达 99%,说明采用国内现有的设备,运用适宜的辅料可以制备出合格的口崩片。Bi 的研究报道^[12]:用乳糖为赋形剂,水为润湿剂,采用湿法制粒,首先优化压片力、赋形剂乳糖的粒径、颗粒的湿度等影响片剂的崩解和硬度的因素,用优化处方和工艺制备口崩片,结果片剂硬度合格,崩解时间 < 15s,均符合要求。陈岚等^[13]选用 MCC 和 L-HPC 作为崩解剂,萘普生为模型药物,通过湿法制粒压片工艺制备口腔崩解片,得出结论当 MCC:L-HPC 的比例在 9:1 时,润湿时间最短,崩解时间最短(15s 内崩解)。

3.5 固态溶液技术^[14,15] Gole 等用明胶、果胶、大豆纤维等的混合物及含 2~12 碳原子的氨基酸如氨基乙酸等作为骨架材料,加入主药、抗氧化剂、防腐剂和矫味剂等溶于第 1 溶剂,然后将温度降低等于或低于第 1 溶剂的固化温度,这样第 1 溶剂就以固态存在。此时,加入第 2 溶剂,此溶剂与第 1 溶剂可互溶,但与骨架材料却不能互溶,则第 1 溶剂被第 2 溶剂从骨架中置换出来,然后挥发掉残留的第 2 溶剂,得到药物骨架。如果第 2 溶剂的挥发性不好还可以加入挥发性更好且与第二溶剂相容的第 3 溶剂,置换掉第 2 溶剂,再挥发掉残余的第 3 溶剂。骨架材料及药物等的混合物在第 1 溶剂内可以以溶液、混悬液、分散液、乳液等多种状态存在,得到的产品可在几秒内溶解,强度要大于冷冻干燥产品。

3.6 闪流技术 (flash flow)^[16] 闪流技术 (flash flow) 是 Fuisz 公司的专利技术。它利用一种热处理器上的闪热 (flash heat) 及闪切 (flash shear) 处理过程,将葡萄糖、蔗糖等载体物质制成棒状剪切骨架结构,此时载体物质以无定形形式存在,而后在结晶引发剂(多采用表面活性剂作为结晶引发剂,不仅使

其结构完整而且使其由无定形态转化为结晶态)的作用下使剪切骨架和添加助流剂形成流动性好、适合于直接压片的微小颗粒,再以较小的压力进行压片,达到口腔速溶的目的。

这种技术是先将赋形剂混合制备成类似“丝线”的物质,再与药物混合。“丝线”是一种纤维状物质,与棉花糖的纤维很相似,一般是由糖类制成,如蔗糖、葡萄糖、乳糖、果糖等。具体分以下 4 个步骤:①“丝线”混合:大约 80% 的蔗糖与甘露醇或葡萄糖及 1% 的表面活性剂混合用来制备“丝线”。表面活性剂作为结晶引发剂,保持“丝线”纤维的结构完整性,而且还能够使无定形糖转变为结晶。②“丝线”制备:通过热处理器上的闪热和闪流处理制备载体材料。制作“丝线”的机器的构造与制造棉花糖的机器相似,包括离心头和发热器。在闪热的过程,载体材料被充分加热,创造了一个内部流动的环境,在旋转离心力的作用下,通过离心头的猛冲而流动。离心头的转速大约是 2 000~3 600r/min,提供了足够大的离心力。热块是环绕在周围的一种装置,每个热块之间有一个狭缝,在机器内周围的顶端和加热器边缘的外面镶嵌了一系列凹槽,当需要增加正在处理的载体材料的长度时,就缩小孔径的宽度,这样就可制造出载体材料的纤维。当载体材料接触到加热器时,在离心力的作用下通过孔径迅速流出,即可得到又长又细的丝线纤维。③“丝线”的剪切和处理:“丝线”在高剪切混合制粒机中旋转被剪切成小片段。通过乙醇喷雾于丝线上然后挥发掉,使其部分结晶,结果,“丝线”具有了高流动性和黏着性。④压片:被剪切和处理过的丝线纤维和主药及其他片剂的赋形剂,如润滑剂、助流剂和矫味剂混合,压片。Fuisz 公司采用此技术已经开发了布洛芬、对乙酰氨基酚、喹诺酮类抗菌药以及止吐药和中枢神经系统药物等口服速溶新制剂。

3.7 其他技术^[17] Masaaki Sugimoto 等以羟苯酰苯酸替培定 (Tipepidine hibenzate, TH) 为模型药物制备口腔崩解片,采用甘露醇和无定形蔗糖混合以较低的压力直接压片,通过在 25℃,相对湿度 34% 的条件下在干燥器内贮存五天,贮存后的片剂不仅具有较高的孔隙率,而且其抗张强度也显著增加,崩解时间也符合口腔崩解片的要求而且大大改善了片剂的口感。通过热分析和 x-衍射分析是无定形蔗糖在贮存过程中发生了结晶。

4 辅料

制备口腔崩解片的关键在于寻找合适的辅料,以确保压片时流动性好、可压性强、崩解快。此外在

制备口腔崩解片时应注意口感问题,提高病人的服药依从性。常用辅料有:CCNa,CCMS - Na,PVPP,MCC,L - HPC 以及处理琼脂(TAG)、明胶、甘露醇、乳糖等辅料。

CCNa,CCMS - Na,PVPP 溶胀性能强,崩解性能十分优越,被人称之为超级崩解剂。MCC 为目前应用最广的一种辅料,但其溶胀性能弱,一般不单独作为崩解剂,往往和其他溶胀性能强的辅料如 L - HPC 联合应用。L - HPC 有强的吸湿性,遇水溶胀而不溶解,具有崩解和粘合的双重作用。琼脂常温下吸水膨胀,再干燥处理后使水分能快速渗透,加快崩解。

常用的矫味剂有麦芽糖醇、糖精钠、蛋白糖、蔗糖和薄荷脑等。Bi^[18] 等用具有良好流动性和可压性的 α - 乳糖 - 水合物聚合物 (Tablet - TT) 代替 α - 乳糖制备口腔崩解片取得了较好的效果。Koizumi^[19] 等用甘露醇为填充剂,与樟脑混合压片后加热使樟脑升华,得到孔隙率达 20% ~ 30% 的片剂,甘露醇在口中完全溶解,口感清凉,无沙砾感。Bi^[9] 等用 50% 的四丁醇 (erythritol ET) 为填充剂,口感清凉甜爽,也能基本克服沙砾感。

5 口腔崩解片处方筛选举例

5.1 布洛芬口腔崩解片的处方筛选^[20] 采用正交设计筛选处方,选择 PVPP (A)、CCNa (B)、枸橼酸 (C)、吐温 - 80 (D) 为考察因素,四个因素各取三个水平,采用 L₉(3⁴) 表设计实验,以硬度、崩解时间和外观为考察指标,结果筛选出最佳组合,即不含 PVPP,CCNa 为 6%,枸橼酸为 0.5%,吐温 - 80 为 0.02%。

5.2 对乙酰氨基酚口腔崩解片的处方筛选^[21] 采用均匀设计法优化处方。选用乳糖 (A) 和 MCC (B) 为填充剂,CCNa (C) 为崩解剂,微粉硅胶为助流剂 (为常量),采用 U₈(8³) 表设计实验,以硬度、崩解时间为指标筛选。结果进行统计处理,以 XA 和 XC

对崩解时间 (T) 做二阶回归,F 检验表明方程具有显著性,求得最短崩解时间为 6.9s。再以 XA 和 XC 对硬度 (H) 做二阶回归,F 检验表明方程具有显著性,求得,最大硬度为 87.3N (1kg = 9.8N)。调节硬度和崩解时间的权重,根据期望的要求,由回归软件计算得不同的综合最优解。结果表明,实测值与预测值符合较好,XA、XB、XC 分别在 30% ~ 50%,50% ~ 60%,3% ~ 8% 时,可得到硬度大于 60N,崩解时间在 15s 内的片剂。

5.3 萘普生口腔崩解片的处方筛选^[22] 以萘普生为模型药,选用 MCC,L - HPC 作为崩解剂进行配比筛选,考察当 MCC/L - HPC 的比例从 3 : 7 ~ 9 : 1 时片剂崩解时间的变化。分别进行 MCC/L - HPC 配比吸水率、润湿时间、崩解时间的相关性分析,得出结论 MCC/L - HPC 配比与以上各因素均呈线性相关,当 MCC/L - HPC = 9 : 1 时,其润湿时间最短,崩解时间也最短。

6 质量控制方法

国家药品审评中心对口腔崩解片的主要技术要求如下^[23]:在口腔内迅速崩解,无沙砾感、口感良好、容易吞咽,对口腔黏膜无刺激性;建立合适的崩解时限测定方法和限度;对难溶性药物应建立合适的溶出度测定方法和限度。因此口腔崩解片与普通片标准不同之处主要为崩解时限和溶出度。国内采用药典收载的测定方法,有的在此基础上改进,还有采用志愿者口服试验的方法测定崩解时间。国外则报道了一种测定口腔崩解片崩解时间的新装置^[23],该装置包括崩解浴、CCD 摄相机,配备有捕捉镜头装置和影像处理软件的电脑,该装置可以检测到不同处方口腔崩解片崩解时限的微小差别,同时还可以得到一些定性的信息,如片剂在崩解时形态的变化。因此,这种新装置不仅能用于研发口腔崩解片,也可以用于产品的质量检查。

表 1 美国上市的口腔崩解片品种及制备工艺

药品名称	商品名	辅料	制备工艺
氯雷他定	Clarity Rapitabs	枸橼酸、明胶、甘露醇、薄荷香精	冻干法
法莫替丁	Pepcid RPD	阿司帕坦、明胶、甘露醇、黄原胶、氧化铁红、薄荷香精	冻干法
苯甲酸利扎曲普坦	Maxalt MLT	明胶、甘露醇、甘油、阿司帕坦、薄荷香精	冻干法
昂丹司琼	Zofran ODT	阿司帕坦、明胶、甘露醇、草莓香精、尼泊金甲酯、尼泊金丙酯	冻干法
奥兰扎平	Zyprexa Zydis	明胶、甘露醇、阿司帕坦、尼泊金甲酯、尼泊金丙酯、	冻干法
佐米曲普坦	Zomig ZMT	甘露醇、微晶纤维素、交联聚维酮、阿司帕坦、碳酸氢钠、无水枸橼酸、微粉硅胶、硬脂酸镁、橘子香精微晶纤维素、交联聚维酮、阿司帕坦	直接压片法
米那普林	Remeron Soltab	甘露醇、微晶纤维素、交联聚维酮、阿司帕坦、碳酸氢钠、枸橼酸、硬脂酸镁、橘子香精	直接压片法

表2 国内口崩制剂常用辅料及工艺

主药	崩解剂	制备工艺
对乙酰氨基酚	MCC/PPVP/CCNa	直接压片法
镁加铝	MCC/甘氨酸	直接压片法
乙水杨酰胺	MCC/L-HPC	直接压片法
美克洛嗪	MCC/L-HPC	直接压片法
维生素C	MCC/L-HPC	直接压片法
乙水杨酰胺	MCC/CCNa	直接压片法
酮洛酚	EC/甘氨酸	湿法制粒

7 目前国内外口腔崩解片研发的品种

国家食品药品监督管理局已同意将“口腔崩解片”作为新剂型收审,目前已收审多个品种,已获得药品注册批准文号品种的是盐酸雷莫司琼口腔崩解片;进入临床研究的有SSD口腔崩解片、盐酸吡格列酮口腔崩解片、尼莫地平口腔崩解片、布洛芬口腔崩解片等;进口注册的有地氯雷他定口腔崩解片、氨苄西林丙磺舒口腔崩解片、苯甲酸利扎曲普坦口腔崩解片、马来酸依那普利口腔崩解片等。目前国内处于研发状态的有儿童双扑口腔崩解片、儿童用头孢克洛口腔崩解片、还有甘肃省科委资助项目“口腔速崩片”的研制,模型药为普鲁卡因和萘普生^[13,22],军事医学科学院的甲磺酸酚妥拉明速崩片的研究^[24],浙江大学尼可地尔口腔速溶片的研究^[25]等。上两表分别是美国上市的口腔崩解片品种及制备工艺(表1)和国内口崩制剂常用辅料及工艺(表2)的简介。

8 结语

老人及儿童用药,长期以来一直是医药工作者关注的焦点,因此口腔崩解片近年来在国内外药剂领域迅速崛起,尤其在日本发展很快。我国也步入老龄化社会,口崩片的出现为解决老年患者服药难的问题的解决提供了很大的便利。另外,该剂型能采用普通制片工艺,很大程度上降低了成本,而且有研究表明中药制剂制成口崩片也是可行的,因此口腔崩解片具有良好的市场前景。

参考文献:

- [1] Klancke J. Dissolution testing of orally disintegrating tablets[J]. *Dissolution Technologies*, 2003, 10(2):6.
- [2] Liang C, Chen LH. Fast-dissolving intraoral drug delivery systems [J]. *Expert Opin Ther Patents*, 2001, 11(6):981.
- [3] Morita Y, Tsusima Y, Yasui M, et al. evaluation of disintegration time of rapidly disintegrating tablets via a novel method utilizing a CCD Camera[J]. *Chem Pharm Bull.*, 2002, 50(9):1181.
- [4] Schiermeier S, Schmidt PC. Fast dispersible ibuprofen tablets [J]. *Eur J Pharm Sci.* 2002, 15(3):295.
- [5] 张建春,蒋雪涛,陈鼎继,等.法莫替丁口溶片的研制及体外

释放特性[J]. *第二军医大学学报*, 2001, 22(3):294.

- [6] 柘学军,周远大,何海霞. 硫酸沙丁胺醇口腔崩解片人体生物等效性研究[J]. *四川生理科学杂志*, 2004, 26(4):169.
- [7] 戚海亮,张汝华. 药物-预胶化淀粉研磨混合物体外溶出及提高溶出机理的研究[J]. *中国医药工业杂志*, 1991, 22(11):493.
- [8] Allen L, Wang BN, Davies JD. Rapidly dissolving orally dosage form [P]. *World Intellectual Property Organization*; 9520377, 1995-08-03.
- [9] Bi Y, Sunada H, Yonezawa Y, et al. Preparation and evaluation of a compressed tablet rapidly disintegrating in the oral cavity [J]. *Chem Pharm Bull.* 1996, 44(11):2121.
- [10] Shu T, Suzuki H, Hironaka K, et al. Studies of rapidly disintegrating tablets in the oral cavity using co-ground mixtures of mannitol with crospovidone [J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2002, 50(2):193.
- [11] 马萍,辛艳茹,高文静,等. 口腔速崩片的研究进展[J]. *中国药师*, 2004, 7(3):173.
- [12] Bi Y, Yonezawa Y, Sunada H. Rapidly disintegrating tablets prepared by the wet compression method; mechanism and optimization [J]. *J Pharm Sci.* 1999, 88(10):1004.
- [13] 陈岚,武新安,张国荣,等. 口腔速崩片的研制[J]. *中国药房*, 2001, 12(11):657.
- [14] Cole DJ, Wikinson PK, Davies JD. Pharmacestical and other dosage forms [P]. *World Intellectual Property Organization*; 9323017, 1993-11-25.
- [15] Cole DJ, Levinson RS, Carbone J, et al. Preparation of pharmaceutical and other matrix system by solid-state dissolution [P]. *United States*; 5215756, 1993-06-20.
- [16] Cherukur SR, Myers CL. Process for forming quickly dispersing comestible unit and product therefrom [P]. *United States*; 5896664; 1999-04-20.
- [17] Sugimoto M, Matsubara K, Kouda Y, et al. The Preparation of Rapidly Disintegrating Tablets in the Mouth [J]. *Pharma Deve and Technol.* 2001, 6(4):487.
- [18] Bi YX, Sunada H, Yonezawa Y, et al. Evaluation of rapidly disintegrating tablets prepared by a direct compression [J]. *Drug Dev Ind Pharm.* 1999, 25(5):571.
- [19] Koizumi K, Watanabe Y, Morita K, et al. New method of preparing high-porosity rapidly saliva soluble compressed tablets using mannitol with camphor, a subliming material [J]. *Int J Pharm* 1997; 152(1):127.
- [20] 龙晓英,杨帆,陈立豪,等. 布洛芬口腔崩解片的制备及质量检查[J]. *中国医药工业杂志*, 2004, 35(7):407.
- [21] 叶磊,王义明,罗国安,等. 混料均匀设计法优化对乙酰氨基酚口腔崩解片处方[J]. *中国医药工业杂志*, 2005, 36(1):24.
- [22] 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.
- [23] <http://www.ced.org.cn> 审评药学组四部, 发布时间:2002-5-22.
- [24] 单利,高春生,崔光华. 反相高效液相色谱法测定甲磺酸酚妥拉明速崩片的含量[J]. *药物分析杂志*, 2000, 20(1):41.
- [25] 金一,大熊英树,汪成发. 尼可地尔口腔速溶片的研究[J]. *药学学报*, 2001, 36(7):535.

收稿日期:2005-08-02