

冻干型口崩片的研究进展

李聘¹ 檀丽萍² 吴茜¹ 李红鑫¹ 蔡程科¹ 王洪飞² (1.北京中医药大学中药学院 北京 102488; 2.北京量子高科制药科技有限公司)

摘要 冻干型口崩片是一种固体速释制剂,其采用冷冻干燥法制备可快速除去水分,获得疏松多孔的骨架结构,无需水送服仅凭唾液便可在口腔中快速崩解,生物利用度高,对胃肠道的刺激性低,且服药依从性良好,适宜于老年人、小儿及某些特殊疾病人群服用。基于以上特点,近年来众多药物以冻干型口崩片的形式应用于临床,治疗效果良好。本文通过查阅冻干型口崩片的相关文献,对其剂型特点、制备及临床应用进行梳理总结,为其后续研究与开发提供一定的参考。

关键词 口崩片;速释;冷冻干燥法;制备;临床应用

中图分类号:R944.4 **文献标识码**:A **文章编号**:1008-049X(2020)11-2253-05

Research Progress in Freeze-dried Orally Disintegrating Tablets

Li Pin¹, Tan Liping², Wu Qian¹, Li Hongxin¹, Cai Chengke¹, Wang Hongfei² (1. School of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China; 2. Beijing Quantum Hi-tech Pharmaceutical Technical Co. Ltd.)

ABSTRACT Freeze-dried orally disintegrating tablet is a kind of solid quick release dosage form. It can quickly remove water and obtain porous skeleton structure by freeze-drying method. It can disintegrate rapidly in mouth without water delivery and only with saliva. Freeze-dried orally disintegrating tablet has the properties such as high bioavailability, low gastrointestinal irritation and good compliance. It is suitable for the elderly, children and people with special diseases. Based on the above characteristics, in recent years, many drugs in the form of freeze-dried orally disintegrating tablet have been used in clinic, and the therapeutic effects are promising. In this paper, the characteristics, preparation process and clinical application of freeze-dried orally disintegrating tablet were reviewed and summarized by referring to the relevant literature, so as to provide reference for its follow-up research and development.

KEY WORDS Orally disintegrating tablet; Quick release; Freeze-drying method; Preparation; Clinical application

口崩片(orally disintegrating tablets, ODT)是一种服用、携带方便的新型速释制剂^[1,2]。中国药典 2020 年版四部(通则 0101)对口崩片的定义为“在口腔内不需要用水即能迅速崩解或溶解的片剂”^[3];欧洲药典定义其为“吞咽前便在口腔中迅速扩散且在 3 min 内完全消失的无包衣片剂”^[4];美国食品药品监督管理局(FDA)对其定义为“置于舌上几秒钟便可迅速崩解的包含药物活性成分的固体制剂”^[5]。调查发现 30%~40%的老年患者及 18%~22%需长期照料的患者存在服药困难的情况^[6],尤其是易出现吐药、藏药现象的精神病患者及易呛药、拒药的儿童,口崩片对于改善此类患者用药依从性差的问题具有良好效果。同时,口崩片遇唾液后快速在口腔中溶散成悬浮液,部分药物可经口腔黏膜吸收,肝脏首关效应减少,对消化道黏膜的刺激性小,生物利用度高,基于以上特点,口崩片在固体制剂中的开发应用不断增加。口崩片的制备方法主要有直接压片法、冷冻干燥法以及模制法等^[7],然而,由于国外长期垄断口崩片的冻干核心技术或因难以突破专利问题,国内目前主要采用直接压片法进行口崩片的制备,对于冻干法制备口崩片的研究报道较少。本文就冻干型口崩片的特点、制备及相应的冻干技术、临床应用进行总结,以期国内冻干型口崩片的开发提供参考。

1 冻干型口崩片的特点

冻干型口崩片同其他方法所制备的口崩片相比具有其

独特优势:①崩解速度更快^[8],预冻过程已形成稳定的骨架结构,因此经真空干燥除去水分后,骨架原有结构基本保持不变。用扫描电镜(SEM)观察其微观形态,如图 1 所示,其成品疏松多孔似海绵状,具有明显的孔隙,因而能够在口腔中快速崩解且具有良好的复水性,崩解时限一般在 20 s 内,甚至可达 5 s^[9]。②辅料用量少^[10],无须添加大量填充剂与崩解剂,片重一般在 50 mg 以内,因此片型更小,可实现无水吞服,更适宜于吞咽困难或拒绝服药的患者给药。③稳定性好,冷冻干燥法能够快速除去 95%~99%的水分,适宜于活性成分的保存,如多晶型药物奥氮平,在水中极易形成难溶于水的二水合物^[11],故由 Catalent UK Swindon Zydis Limited 生产的进口奥氮平口崩片便是由冻干法制备。此外,还可减少微生物的污染,无需防腐剂或仅添加少量防腐剂便可长期保存。④适宜于热敏性药物的制备,如蛋白质、多肽类成分,采用冷冻干燥法制备,可减少温度对药物质量的影响。⑤口感更好,冻干法制备口崩片采用亲水性高分子材料作为基质,不易产生沙砾感,并且常在处方中加入适量矫味剂用以改善不良气味^[12]。

然而,冻干型口崩片也具有一定的劣势。首先,冻干型口崩片载药量较低,且对主药性质具有严格要求,理想药物应无不良气味、溶解性较低、稳定性良好、粒径 < 50 μm;其次该剂剂结构疏松多孔,虽可使其快速崩解,但机械强度较差^[13],目

基金项目:国家科技重大专项项目(编号:2011ZX09201-201);北京市科技计划专项研发项目(编号:Z16010101390)

通讯作者:蔡程科 Tel:(010)64286887 E-mail:cck98@126.com

王洪飞 Tel:(010)56457353 E-mail:bjwhf@vip.sina.com

前,中国药典 2020 年版四部(通则 0101)^[3] 规定采用冷冻干燥法制备的口崩片可不进行脆碎度的检查;再次真空冷冻干燥机由箱体、加热系统、真空系统、制冷系统以及控制系统组成,若要除去样品中的水分,则需不断地供给能量并排除产生的蒸汽,此过程耗时长、能耗高且设备维修费用高^[14]。

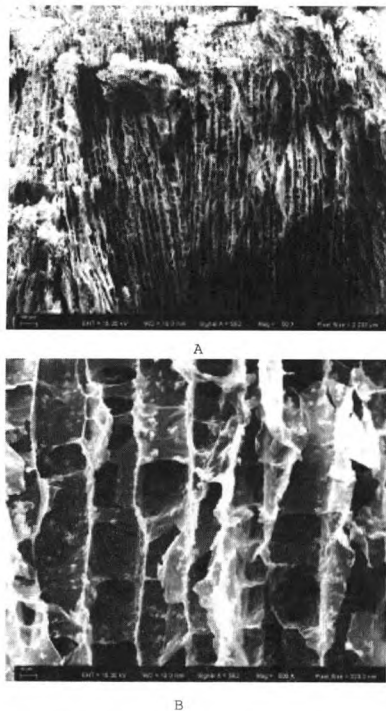


图 1 冻干型口崩片的 SEM 图(A. 50×;B. 500×)

2 冻干型口崩片的制备

冻干型口崩片的处方组成为主药、基质及其他辅料,常见的基质类型包括:多元醇类(甘露醇、山梨醇等)、多糖类(普鲁兰、蔗糖、乳糖等)、氨基酸类(甘氨酸等)、胶类(明胶、阿拉伯胶、黄原胶等)、聚合物类(右旋糖酐、聚乙烯吡咯烷酮等)。在实际生产中常选择其中一种或合适比例的几种混合物进行添加,用以保持药物混悬液的稳定性、支撑骨架结构、增加成品硬度^[10]。根据药物性质及处方需求还可加入适量防腐剂、矫味剂、pH 调节剂等辅料。冷冻干燥法制备口崩片的过程包括药物混悬液的制备、速冻、升华干燥、解析干燥等步骤,是将药物混悬液在低于共熔点 10℃ 左右的温度中冻结成固态,经升华干燥除去约 90% 的游离水分,再经解析干燥除去剩余结合水的过程^[4]。目前国外制备冻干型口崩片已产业化的冻干技术主要有四种,分别是英国谢勒公司(R. P. Scherer)的 Zydis[®] 技术、法国 Farmalyoc 公司的 Lyoc[®] 技术、比利时杨森制药公司(Janssen Pharmaceutica)的 Quicksolv[®] 技术及美国 Elan 公司的 Nano Crystal[™] 技术。国内采用冷冻干燥法制备口崩片并已实现产业化的仅有冻干闪释技术,但对此技术的相关报道较少。

2.1 Zydis[®] 技术

Zydis[®] 技术是首次运用冷冻干燥法制备口崩片的工艺,出现于 20 世纪 70 年代末。原理是将药物包裹在水溶性基质材料(通常为明胶)中,再将药物混悬液注入泡罩中,液氮速冻,升华除去水分。所得的产品疏松多孔且质轻,与唾液

接触后可迅速分散,同时为方便患者服用时取出片剂,采用易剥离的铝塑材料进行包装。此工艺条件较成熟,但仍存在局限性,如所制备的冻干片对湿度极为敏感,在湿度大于 65% 时易降解,或在取出片剂时,可能会受汗液影响而融化^[4]。目前实际上市的药品规格大多在 20 mg 以内,如奥沙西洋、兰索拉唑等^[15]。

2.2 Lyoc[®] 技术

Lyoc[®] 技术制备的冻干片以水包油型乳液为基础,主要由原料药、填充剂、黏合剂、表面活性剂、非挥发性香料、甜味剂等组成,相比于 Zydis[®] 技术制备的冻干片载药量更大、口感更好,且不含防腐剂。然而为保证乳液的均匀性,需要加入大量溶解性低的惰性填充剂,以增加药物混悬液的黏度,大剂量的填充剂使片剂的孔隙率降低,片型更加致密,但也因此制约了崩解速度^[4,16]。目前采用此技术制备的口崩片有法莫替丁、对乙酰氨基酚等^[15]。

2.3 Quicksolv[®] 技术

杨森制药公司为规避其他冻干工艺,所开发的 Quicksolv[®] 技术的原理是将药物成分分散于水中后冷冻,再与另一种可与水混溶但与药物成分不相溶的溶剂如乙醇、丙酮等接触后,置换除去水分,从而使骨架结构得以干燥。此技术制得的成品可快速崩解,但要求药物应不溶于第二种溶剂,且易产生溶剂残留问题^[16]。采用此技术制备的口崩片如利培酮口崩片,临床用以缓解胃部痉挛性疼痛^[15]。

2.4 NanoCrystal[™] 技术

NanoCrystal[™] 技术是将纳米级药物颗粒的胶体分散体与水溶性成分混合,再注入泡罩中进行冷冻干燥的过程,尤其适宜于难溶于水的药物制备,在几秒钟内便可快速崩解。此技术对于处理高强度或危险性材料具有独特优势,相比于压片法,可避免产生大量雾化粉末,且能大大降低药物在制备过程中的损失,片剂硬度较好,载药量可达 200 mg,但对药物粒径的要求较高,是纳米晶技术与冷冻干燥技术的结合^[16]。

2.5 冻干闪释技术

冻干闪释技术的原理是以专利药剂配方和真空冷冻干燥工艺为基础,借助超速冷冻与升华干燥,将功效成分保存于固体基质中。此过程中水分子以极快的速度进入到疏松骨架的每一个孔隙,因而药物微粒能够在瞬间崩解、溶出。速冻采用液氮或液体、固体二氧化碳喷淋制冷的的方式,在 -40℃ ~ -170℃ 范围内,迅速将药液冷冻成固体,冻干采用与粉针剂相同或相似的常规工艺,真空度在 0.5 mbar 左右,温度在 -40℃ ~ 30℃ 范围内。采用此专利工艺获得的产品结构呈疏松多孔状,因此在使用时可快速释放活性成分,即为“闪释”^[17,18]。

此工艺技术与 Zydis 技术具有较大的同源性。但在材料的选择上,冻干闪释技术与 Zydis 技术主要不同之处在于,以发酵或植物性来源的普鲁兰替代动物性来源的明胶,避免明胶可能携带的动物源性疾病,如疯牛病、口蹄疫等,且可提高素食主义者和部分宗教信仰者的依从性;其次,明胶需要溶胀溶解于热水,而普鲁兰在冷水中即可充分溶解,制备过程

更加简便;再次普鲁兰作为一种多糖性材料,与具有蛋白质质的明胶相比,属于广泛惰性材料,可适用于易与蛋白发生反应的、含有酚羟基的活性药物成分,扩大了药物的应用范围,且产品外观与崩解速度均不受影响^[9]。另外,此专利技术在包装方面采用揭背式复合铝包装,密封性能较好,可实现常温保存,单独包装,单片取用,药品携带服用方便。目前采用此技术已成功上市的药品有氟雷他定口崩片、盐酸格拉司琼口崩片、酒石酸唑吡坦口崩片、罗通定口崩片等。在食品领域也开发并上市了很多品种,如人参冻干闪释片、乳糖酶冻干闪释片、益生菌冻干闪释片、纳豆冻干闪释片、燕窝酸冻干闪释片、蛹虫草冻干闪释片等。

3 临床应用

3.1 在精神疾病方面的应用

患有精神分裂症、抑郁症等精神疾病的患者在服药过程中常发生藏药、吐药的情况,冻干型口崩片在口中遇唾液可快速崩解,用药依从性好。研究发现,奥氮平作为第二代抗精神病药物,口崩片的疗效和耐受性虽与普通片剂相似,但具有更好的依从性,更易被患者接受^[19]。Anup等^[20]分别采用电喷雾法与冷冻干燥法制备了奥氮平纳米晶口崩片,结果显示冻干法制备的片剂性状优于电喷雾法,且在5 min时的累积释放量已达84%。盐酸度洛西汀是一种抑郁症治疗药物,由于肝代谢,口服生物利用度低,Elsharawy等^[21]以1%壳聚糖为基质制备了盐酸度洛西汀冻干片,片型平整饱满,稳定性好,其 C_{max} 值与AUC值分别约为市售胶囊制剂的1.65倍、3.08倍,相对生物利用度可达308.17%,对药物吸收有明显的改善作用。此外,已上市的用于治疗精神类疾病的冻干型口崩片还有阿立哌唑、利培酮、司来吉兰等药物。

3.2 在急慢性疼痛方面的应用

针对各种原因所导致的急慢性疼痛,患者多采用解热镇痛抗炎药物,然而临床上的许多抗炎镇痛类药物水溶性较差,大大限制了其生物利用度。冻干型口崩片不仅可提高药物的溶解度,还可在到达胃肠道之前便溶散成细小颗粒,降低对胃肠道的刺激。吡罗昔康是一种非甾体抗炎药,为提高其溶解度,Lai等^[22]采用高压匀质法制备了吡罗昔康纳米晶,并分别以麦芽糖糊精、明胶作为基质制备了吡罗昔康纳米晶冻干片,溶出试验显示其溶解度分别为 $(17.02 \pm 0.45) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $(94.78 \pm 2.38) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$,而原料药溶解度仅为 $(14.33 \pm 0.60) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$,提示明胶更适宜作为吡罗昔康的水溶性基质材料。尼美舒利属于BCS II类药物,在水中的溶解度仅有 $0.01 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$,Shoukri等^[23]以明胶为主要基质制备了尼美舒利冻干片,相对标示量的百分含量均大于95%,15 min的累积溶出量接近100%,而原料药与普通片剂在同一时间段的溶出量仅为6.56%,42.3%,且口崩片相比于普通口服制剂可快速溶解并绕过肝脏进入到血液循环中。冻干型口崩片极大的解决了许多药物生物利用度差的问题,扩大了口腔给药的应用范围,适宜于急性炎症的临床治疗,众多研究者在此方面进行了研究,如布洛芬抗炎效果更强的酮洛芬^[24]、治疗偏头痛的盐酸那拉曲坦^[25,26]、佐米曲坦^[27]、琥珀酸舒马曲坦^[28]等。

3.3 在生殖系统疾病方面的应用

他达拉非可用于治疗男性勃起功能障碍,同时也可应用于心血管疾病中用于治疗肺动脉高压,Mahajan等^[29]以预糊化羟丙基豌豆淀粉作为可溶性基质制备了他达拉非冻干型口崩片,崩解时间为16.6 s,1 min内便有75%的主药溶出,且稳定性良好。非那雄胺可用于改善良性前列腺增生并对男性秃顶有良好的治疗效果,Ahmed等^[30]的研究中对非那雄胺冻干片、纳米乳型冻干片以及市售制剂进行了对比考察,其 C_{max} 值分别为 $(37.794 \pm 1.405) \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ 、 $(44.635 \pm 3.259) \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ 、 $(29.150 \pm 4.798) \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$, T_{max} 值分别为 $(2 \pm 0) \text{ h}$ 、 $(1.5 \pm 0.289) \text{ h}$ 、 $(3 \pm 1) \text{ h}$,表明冻干片可提高药物的吸收,并对冻干片在载药纳米系统中的开发提供了参考。Bae等^[31]以明胶、甘氨酸、山梨醇作为辅料,制备了一种七肽冻干型口崩片,用以治疗神经源性膀胱功能障碍,崩解时间小于30 s,15 min内的累积释放量可达97%,且冻干片舌下给药可使神经激肽-2受体介导的膀胱压力快速增加。

3.4 在真菌感染性疾病方面的应用

灰黄霉素是一种抗真菌药物,对表皮癣菌、毛癣菌以及小孢子菌等均有较强的抑制作用,临床上主要用于治疗头癣,但其水溶性差,生物利用度低,限制了其在口服给药方面的应用。Ahmed等^[32]制备了一种O/W型乳液冻干片,吸收速率较原料药大大提高,AUC值增加, C_{max} 显著提高, T_{max} 缩短了4 h,且稳定性增加,可见冻干型口崩片应用于抗真菌药物的制备过程中可显著提高吸收速度。

3.5 在心血管疾病方面的应用

阿托伐他汀钙是一种抗高血脂症的药物,可通过抑制3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶降低血胆固醇水平,按照生物药剂学分类,属于BCS II类药物,水溶性较差,生物利用度仅约有14%,Salama等^[33]制备了O/W型阿托伐他汀钙乳液冻干片剂,以明胶、甘露醇、甘氨酸作为基质材料,DSC与XRD分析显示药物呈无定形状态,溶出度显著提高。王金^[34]对于抗高血压药物吲达帕胺冻干片进行了研究,发现其崩解时限为 $(12.6 \pm 2.3) \text{ s}$,体外释药快,药物溶出量在10 min时即大于标示量的65%,AUC值大于市售制剂,生物利用度提高。以上研究提示临床上可将冻干法制备的口崩片应用于急性心血管疾病的治疗过程中,使得疾病治疗更加及时。

4 展望

近年来口崩片作为一种新型速释制剂,越来越受到广大研究者的青睐,具有广阔的发展前景,其中冻干型口崩片虽具有独特优势,但由于工艺难点,开发应用仍以国外为主,且多为化学药。随着制备技术的不断发展,目前已有研究者对于冻干法在中药口崩片中的应用进行了探讨,王鑫等^[35]采用冷冻干燥法,以明胶、麦芽糖糊精作为基质,制备了红景天冻干口崩片,崩解时间在10 s以内,且口感良好;Ibrahim等^[36]以聚乙烯醇(PVA)作为黏合剂、甘露醇为冻干保护剂,将纳米悬浮技术与冻干技术结合,制备了水飞蓟宾冻干片,溶解度大大提高,且通过舌下给药,避免胃降解,直接到达全身循环,有效提高了生物利用度。魏宝霞等^[37]以海藻糖作

为冻干保护剂,所制备的鲜鹿茸冻干片崩解良好,且可避免煮、炸等传统工艺过程中鹿茸活性因子与蛋白的损失,促进其吸收。陈三宝等^[38]同样采用此方法制备了蜂王浆冻干片,解决了其活性成分易损失的难题,且成品崩解迅速,便于具有吞咽困难的老年患者服用。由此可见,采用冷冻干燥法所制备的口崩片对于解决中药服用不便、生物利用度低的问题具有一定的优势,是对中药给药剂型的有效补充,应加强对中药冻干型口崩片的研究与开发。

其次,儿童服药依从性差也是当前剂型开发中的一大难点,普通固体片剂在吞咽时较为困难,且强行灌药时常会出现呛肺的状况,采用冻干法制备的口崩片可在口中迅速崩解分散,口感良好,能够有效改善儿童给药困难的状况。目前国内已有针对此类问题所制备的儿童益生菌冻干闪释片上市销售,其无需用水,入口5 s便可迅速崩解溶化。提示后续可采用此技术扩大对儿童类用药的开发。

参 考 文 献

- 易敏,吴旖,梁光平,等. 百部新碱口腔崩解片的制备及其质量评价[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(5): 578-582
- 胡雪莲,李英博,张恩娟. 口腔崩解片吸水动力学研究[J]. 中国药业, 2019, 28(11): 9-11
- 中国药典[S]. 2020年版. 四部. 2
- Badgajar B, Mundada A. The technologies used for developing orally disintegrating tablets: A review[J]. Acta Pharmaceutica, 2011, 61(2): 117-139
- Gulsun T, Cayli YA, Izat N, et al. Development and evaluation of terbutaline sulfate orally disintegrating tablets by direct compression and freeze drying methods[J]. Journal of Drug Delivery Science and Technology, 2018, 46: 251-258
- Han X, Shan XS, Du YX, et al. Development and evaluation of novel innovative multi-channel aripiprazole orally disintegrating tablets [J]. Journal of Drug Delivery Science and Technology, 2019, 55: 101446
- 金云隆,冯松浩,张铁军,等. 中药口腔崩解片的研究进展[J]. 中草药, 2018, 49(22): 5456-5462
- 孙军娣,张自强,何淑旺,等. 儿童口服给药固体新剂型研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2019, 50(6): 631-640
- 李和伟. 冻干片剂的研究[C]. 中国药学会:第三届国际药物制剂论坛论文集,2007: 263-278
- Hackl E, Ermolina I. Application of Texture Analysis Technique in Formulation Development of Lyophilized Orally Disintegrating Tablets Containing Mannitol, Polyvinylpyrrolidone and Amino Acids [J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2019, 20: 1-16
- Paisana MC, Wahl MA, Pinto JF. Role of moisture on the physical stability of polymorphic olanzapine[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2016, 509(1-2): 135-148
- 鞠晓莉,何军,杨亚妮,等. 新型速溶技术在速释制剂研究中的应用[J]. 中国医药工业杂志, 2017, 48(3): 434-441
- 陈丽. 口腔崩解片的技术发展与质量评价及临床应用[J]. 上海医药, 2018, 39(3): 73-76
- 王学成,伍振峰,李远辉,等. 低温干燥技术在中药领域的应用现状与展望[J]. 中国医药工业杂志, 2019, 50(1): 42-47
- 黄胜炎. 口内速释片新进展[J]. 中国医药情报, 2003, 9(6): 18-24
- 王晓玲,钟武. 新型口腔崩解用冻干片剂的研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2016, 43(04): 632-638
- 李和伟,王洪飞,王铭洲,等. 一种口腔速溶制剂及其生产方法: 中国专利, CN100366294 C[P]. 2008-02-06
- 李晓静,郭杏梅. 一种冻干口腔崩解片及其制备方法: 中国专利, CN109078004 A[P]. 2018-12-25
- Zhao JP, Ou JJ, Xue HB, et al. Clinical utility of orally disintegrating olanzapine in Chinese patients with schizophrenia: a review of effectiveness, patient preference, adherence, and other properties[J]. Neuropsychiatric Disease & Treatment, 2014, 10: 355-359
- Anup N, Thakkar S, Misra M. Formulation of olanzapine nanosuspension based orally disintegrating tablets (ODT); comparative evaluation of lyophilization and electrospraying process as solidification techniques[J]. Advanced Powder Technology, 2018, 29(8): 1913-1924
- Elsharawy AM, Shukr MH, Elshafeey AH. Optimization and in vivo evaluation of duloxetine hydrochloride buccoadhesive lyophilized tablets[J]. Journal of Drug Delivery Science and Technology, 2019, 52: 282-291
- Lai F, Pini E, Corrias F, et al. Formulation strategy and evaluation of nanocrystal piroxicam orally disintegrating tablets manufacturing by freeze-drying[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2014, 467(1-2): 27-33
- Shoukri RA, Ahmed IS, Shamma RN. In vitro and in vivo evaluation of nimesulide lyophilized orally disintegrating tablets[J]. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2009, 73(1): 162-171
- Ahmed IS, Nafadi MM, Fatahalla FA. Formulation of a fast-dissolving ketoprofen tablet using freeze-drying in blisters technique[J]. Drug Development and Industrial Pharmacy, 2006, 32(4): 437-442
- Omar SM, Abdalla FI, Abdelgawad NM. Preparation and optimization of fast-disintegrating tablet containing naratriptan hydrochloride using D-optimal mixture design[J]. AAPS PharmSciTech, 2018, 19(6): 2472-2487
- Stange U, Führling C, Gieseler H. Formulation, preparation, and evaluation of novel orally disintegrating tablets containing taste-masked naproxen sodium granules and naratriptan hydrochloride[J]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2014, 103(4): 1233-1245
- Mahmoud AA, Salah S. Fast relief from migraine attacks using fast-disintegrating sublingual zolmitriptan tablets[J]. Drug Development and Industrial Pharmacy, 2012, 38(6): 762-769
- Gugulothu D, Desai P, Pandharipande P, et al. Freeze drying: exploring potential in development of orodispersible tablets of sumatriptan succinate [J]. Drug Development and Industrial Pharmacy, 2015, 41(3): 398-405
- Mahajan HS, Kelkar YV. Pregelatinized hydroxypropyl pea starch as matrix forming material for lyophilized orodispersible tablets of tadalafil[J]. Journal of Drug Delivery Science and Technology, 2017, 41: 310-316
- Ahmed TA, El-Say KM, Hosny KM, et al. Development of optimized self-nanoemulsifying lyophilized tablets (SNELTs) to improve finas-

- teride clinical pharmacokinetic behavior[J]. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2018, 44(4): 652-661
- 31 Bae J, Johnston TA, Chaiittianan R, et al. Characterization and, in vivo, efficacy of a heptapeptide ODT formulation for the treatment of neurogenic bladder dysfunction[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2018, 536(1): 397-404
- 32 Ahmed IS, Aboul-Einien MH. In vitro and in vivo evaluation of a fast-disintegrating lyophilized dry emulsion tablet containing griseofulvin [J]. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2007, 32(1): 58-68
- 33 Salama AH, Basha M, El-Awdan S. Experimentally designed lyophilized dry emulsion tablets for enhancing the antihyperlipidemic activity of atorvastatin calcium: Preparation, in-vitro evaluation and in-vivo assessment[J]. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2018, 112: 52-62
- 34 王金. 吡达帕胺冻干口腔崩解片的研制[D]. 石家庄: 河北医科大学硕士学位论文, 2008
- 35 王鑫, 马继武, 李育伟, 等. 红景天冻干口崩片的制备[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2018, 5(59): 183-185
- 36 Ibrahim AH, Rosqvist E, Smått JH, et al. Formulation and optimization of lyophilized nanosuspension tablets to improve the physicochemical properties and provide immediate release of silymarin[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2019, 563: 217-227
- 37 魏宝霞, 戴俊东, 賡迪, 等. 鲜鹿茸全成分口崩片制备工艺研究[J]. *中草药*, 2014, 45(12): 1709-1713
- 38 陈三宝, 郭孟萍. 蜂王浆口崩片的制备工艺研究[J]. *中成药*, 2012, 34(1): 175-177
- (2020-05-09 收稿 2020-06-27 修回)