基于关联规则分析口崩片辅料应用的研究进展

殷子夕[1,2], 林 晓[1,2], 洪燕龙[1,3], 赵立杰[1,4], 沈 岚[1,2*]

(1. 上海中医药大学中药现代制剂技术教育部工程研究中心, 上海 201203; 2. 上海中医药大学中药学院, 上海 201203; 3. 上海中医药大学中医健康服务协同创新中心, 上海 201203; 4. 上海中医药大学创新中药研究院, 上海 201203)

摘要: 关联规则是描述两个或多个事物之间的关联性的一种模型, 其中Apriori算法是用于从大规模数据集中发现频繁项集的经典方法。本文采用Apriori算法对28种市售与77种文献口崩片处方进行辅料使用规律分析, 并对口崩片处方的辅料使用频次、制备工艺、片重进行统计分析, 同时探究了甘露醇对口崩片口感的影响。结果表明, 市售口崩片侧重矫、掩味剂与着色剂的添加以提高依从性; 文献口崩片侧重添加助流、矫味、润滑剂等以提高口崩片片剂品质。粉末直压是目前主流的口崩片制备工艺, 在此工艺下, 甘露醇、微晶纤维素、硬脂酸镁是口崩片组成的核心辅料, 交联聚维酮为最常用的超崩剂, 阿司帕坦为最常用的矫味剂, 且甘露醇可在一定程度上改善口崩片口感并减少甜味剂的添加。最终展望了应用于口崩片的辅料的发展前景。通过统计、分析及归纳, 本文以期为口崩片的处方设计及口崩片辅料的应用、开发提供参考。

关键词: 口崩片; 关联规则; Apriori算法; 辅料; 甘露醇

中图分类号: R943 **文献标识码**: A **文章编号**: 0513-4870(2026)01-0135-12

Research progress on the application of excipients for orally disintegrating tablets based on association rule analysis

YIN Zi-xi[1,2], LIN Xiao[1,2], HONG Yan-long[1,3], ZHAO Li-jie[1,4], SHEN Lan[1,2*]

(*1. Engineering Research Center of Modern Preparation Technology of Traditional Chinese Medicine of Ministry of Education, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2. School of Pharmacy, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 3. Shanghai Innovation Center of Traditional Chinese Medicine Health Service, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 4. Innovation Research Institute of Traditional Chinese Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China*)

Abstract: The association rule analysis is a model that describes the correlation between two or more things. The Apriori algorithm is a classic method of association rule analysis used to discover frequent item sets from large-scale datasets. In this review, the Apriori algorithm was used to analyze the usage rules of excipients from 28 formulations of commercially available orally disintegrating tablets (ODTs) and 77 formulations of ODTs collected from literatures. Statistical analyses were conducted on the usage frequency of excipients, preparation processes, and tablet weight of the ODTs. Meanwhile, the influence of mannitol on the taste of ODTs was explored. The results show that commercially available ODTs focus on the addition of flavoring and taste-masking agents as well as colorants to improve compliance. ODTs in literatures focus on adding glidants and flavoring agents to improve the quality of ODTs. Powder direct compression is currently the mainstream process for preparing ODTs. Mannitol,

收稿日期: 2025-04-25; 修回日期: 2025-06-16.
基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82474089); 上海市自然科学基金资助项目 (23ZR1463500).
*通讯作者 Tel: 86-21-51323030, E-mail: alansusu@sina.com
DOI: 10.16438/j.0513-4870.2025-0474

microcrystalline cellulose, and magnesium stearate are the core excipients for the composition of ODTs prepared by this method. Crospovidone is the most commonly used super-disintegrating agent, and aspartame is the most commonly used flavoring agent. Moreover, mannitol can improve the taste of ODTs to a certain extent and reduce the addition of sweeteners. Finally, the development of excipients for ODTs was prospected. Through statistics, analysis and induction, this review aims to provide references for the formulation design of ODTs as well as application and development of excipients for ODTs.

Key words: orally disintegrating tablet; association rule; Apriori; excipient; mannitol

口崩片 (orally disintegrating tablets, ODTs), 2020年版《中华人民共和国药典》(以下简称《药典》) 描述其为在口腔内不需要用水即能迅速崩解或溶解的片剂, 并应口感良好、容易吞咽, 对口腔黏膜无刺激性[1]。难以获得水源的旅行患者、吞咽功能较差的老年人及儿童对易于吞咽的制剂需求较大, 故催生了口崩片这一剂型[2]。口崩片在我国市场较国外发展更慢。至2004年, 我国才出现第1种口崩片——沙丁胺醇口崩片, 由重庆康刻尔制药有限公司生产[3]。在2005～2009年, 国内口崩片上市情况活跃, 尤其是2008年上市了24种口崩片[4]。但是从2010～2019年, 口崩片上市情况较冷清, 直到近5年来又逐渐增多[4]。2023年全球口崩片市场销售额达945～1 008亿元, 预计2030年规模将增长至2 067～2 207亿元, 复合增长率约为10.98%～11.84%[5-7]。可见口崩片的市场份额呈增长态势, 这说明口崩片市场发展前景较广阔。

药用辅料是制剂的重要组分之一, 辅料功能紧密关系到药物作用的发挥[8,9]。口崩片主要由3种辅料组成: 填充剂、崩解剂、矫味剂[10], 这3种辅料分别对应片剂成型、快速崩解、掩蔽药物活性成分 (active pharmaceutical ingredient, API) 的不良气味的功能。有时为了便于生产会添加助流剂、润滑剂等辅料。共处理辅料具备赋形、崩解等多功能于一体, 可提升口崩片关键品质, 优化口崩片生产过程[11]。2020年版《药典》中规定, 预混与共处理药用辅料是将两种或两种以上药用辅料按特定的配比和工艺制成具有一定功能的混合物, 作为一个辅料整体在制剂中使用。既保持每种单一辅料的化学性质, 又不改变其安全性。由于处理方式不同, 分为预混辅料与共处理辅料。共处理辅料与预混辅料的区别在于其无法通过简单的物理混合方式制备。在本文中, 将预混辅料同样归为共处理辅料进行统计分析。目前, 已有大部分研究采用不同手段、算法对口崩片的关键质量属性、制备工艺以及体内外一致性评价等进行探究[12-14], 为口崩片的处方优化、质量控制提供了参考, 但对于形成口崩片的物料基础——辅料的相关研究却较少。故本文拟对口崩片的辅料使用规律进行探究。

关联规则分析是一种无监督学习型系统, 是数据挖掘的一种主要形式[15]。当不同项目集出现在同一个事件中, 关联规则分析可用于寻找其之间的关联性[16]。Apriori算法是主要的关联规则挖掘算法之一[17], 其核心是通过候选集生成和情节的向下封闭检测两个阶段来挖掘频繁项集[18]。该算法已被广泛用于移动通信、商业统计分析、医疗诊断等诸多领域。本文旨在通过关联分析中的Apriori算法分析并总结市售与文献口崩片的辅料应用规律, 以期对口崩片制剂技术的发展和口崩片处方设计提供参考。

本文以国家药品监督管理局数据查询网站、美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 药品橙皮书数据库、日本橙皮书数据库、欧盟药品局总部 (Heads of Medicine Agencies, HMA) 药品数据库、中国药品注册数据库、药智数据为数据来源, 检索关键词为“口崩片”、“口腔崩解片”、“orally disintegrating tablet”, 选取2002～2023年可获取处方组成的市售口崩片, 共获得28种口崩片处方组成。并以中国知网、PubMed、Elsevier ScienceDirect、Web of Science、上海中医药大学图书馆读秀学术搜索为数据来源, 检索关键词为“口崩片”、“口腔崩解片”、“orally disintegrating tablet”, 检索时间设置为2020～2025年 (至2025年3月), 共获得77种文献口崩片处方组成。并以2020年版《药典》以及辅料原物质名为参照标准进行药物名称和辅料名称规范, 如: 将共处理辅料“Parteck® ODT”规范为其组成原料甘露醇与交联羧甲纤维素钠, 将“Ac-Di-Sol®”规范为交联羧甲纤维素钠, 将“阿斯巴甜”规范为“阿司帕坦”等。

1 口崩片的制备工艺与片重

由于市售口崩片的生产技术与片重大部分无法获得, 故选择对文献口崩片的制备工艺与片重进行分析。部分文献中以掩味为目的对API制备包合物或制粒, 以防混淆, 凡不以改善物料流动性、压缩行为为目的的制粒在本研究中都记作粉末直接压片。片重统计如图1所示, 制备工艺统计如图2所示。大部分口崩片的片重被设置在101～200或201～300 mg, 其次为401～500 mg。

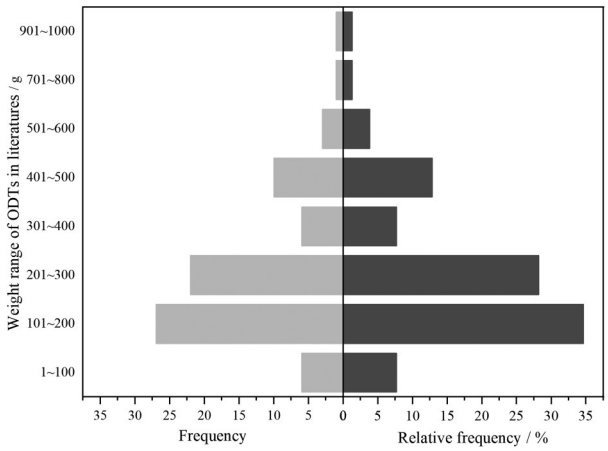


Figure 1 The weight statistics of ODTs in literatures. ODTs: Orally disintegrating tablets

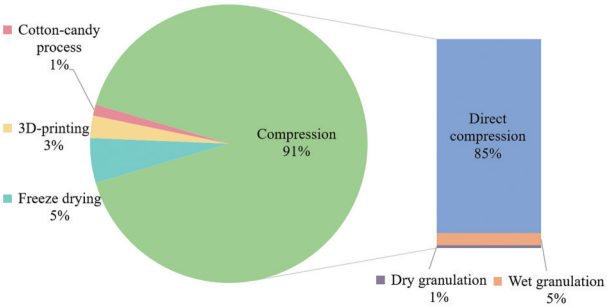


Figure 2 The technology statistics of ODTs

有91%的口崩片采用了压缩工艺进行生产, 其中粉末直接压片占85%。冷冻干燥和3D打印是较为常用的口崩片制备工艺, 共约占8%。

口崩片的制备工艺与片重分析中发现, 粉末直压已成为目前小试制备口崩片的主流技术。粉末直压技术是将物料混合均匀后直接压制成片的一种制片方法, 其操作简单, 经济和劳动成本低[19]。该法不仅工艺简单, 且可操作空间大, 应用矫味、掩味方法时更灵活。而3D打印可通过计算机调控打印参数, 侧重于实现制剂的个体化分剂量或者个性化给药, 在儿童口崩片中实现个性化给药与分剂量有较好应用前景[3,20]。冷冻干燥作为经典的口崩片制备方法, 可实现快速崩解, 但片剂机械强度不够理想, 所以应用范围有限。口崩片的片重大多集中在300 mg以内, 这可能是由于口崩片的崩解性质要求严苛, 故在保证载药量的情况下尽量减少片重以达到快速崩解的要求。而且, 口崩片在口腔内吸收唾液膨胀、崩解时仍需占用口腔内空间, 过大的片重不利于保证口感。较小的片重也更适合儿童服用。文献口崩片的处方设计在一定程度上能够投射于大规模生产和市场营销, 例如粉末直压作为大部分市售口崩片的生产技术有较大应用前景; 共处理辅料具有更优异的压缩、崩解、矫味等性能, 可逐渐代替单功能辅料应用于生产; 小试基础中所普遍选择的片重可为大规模生产时提供参考。

2 辅料使用频次统计

采用Microsoft Excel对文献与市售口崩片处方进行辅料使用情况初步统计。文献口崩片处方 (拆分共处理辅料) 中, 共涉及77种处方、89种辅料, 辅料使用总频次为489次, 6种辅料为最常使用的辅料数量, 其次为5、8、7种; 当不拆分共处理辅料时, 共涉及95种辅料, 辅料使用总频次为445次, 6种辅料仍为最常使用的辅料数量, 其次为5、7、3种。而在市售口崩片处方中, 共涉及28种处方, 80种辅料, 辅料使用总频次为247次, 大部分处方中主要使用10种辅料, 其次为8、12、11种辅料。数据可视化如图3所示。

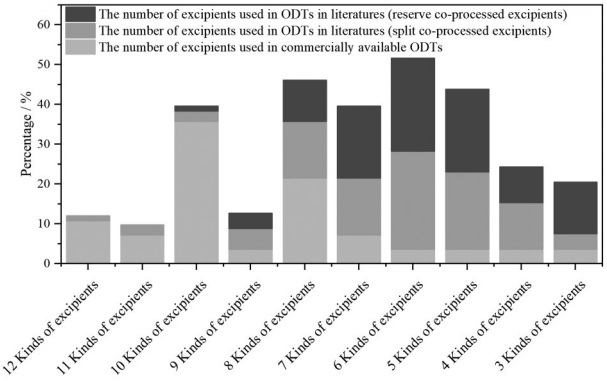


Figure 3 Statistics of the quantity of excipients used in ODTs

在文献口崩片处方中, 共有17个处方使用了共处理辅料, 占所有处方的22.08%。在市售口崩片处方中, 仅1个处方使用了共处理辅料。

市售口崩片处方、文献口崩片处方拆分及未拆分共处理辅料中辅料使用频次 ≥ 3的情况已统计在表1中。在市售口崩片中, 使用频率较高的: 填充剂为微晶纤维素、甘露醇, 崩解剂为交联聚维酮, 矫味剂为阿司帕坦, 润滑剂为硬脂酸镁。不同于市售口崩片, 文献口崩片中, 无论是否拆分共处理辅料, 高频使用的润滑剂包括硬脂酸镁与滑石粉; 还出现了高频使用的助流剂: 胶态二氧化硅。

在对口崩片处方的辅料使用情况进行初步统计时, 将文献口崩片处方中出现的共处理辅料进行组成成分的调研, 并进行了拆分和未拆分两种统计模式。当拆分共处理辅料后, 所涉及辅料数量减少、辅料使用总频次增加, 说明大部分共处理辅料的组成成分类似, 主要由填充剂 (甘露醇、微晶纤维素等)、超级崩解剂 (交联聚维酮、交联羧甲纤维素钠等)、助流剂胶态二氧化硅等辅料组成, 部分会搭配如木糖醇、麦芽糖醇等糖

Table 1 The frequency statistics of excipients used in formulations of ODTs (Frequency ⩾ 3)

Excipient	Frequency	Relative frequency/%	Source
Magnesium stearate	23	82.14	Formulations from commercially available ODTs
Microcrystalline cellulose	22	78.57	
Mannitol	19	67.86	
Aspartame	19	67.86	
Crospovidone	10	35.71	
Lactose	9	32.14	
Citric acid	8	28.57	
Croscarmellose sodium	8	28.57	
Sodium bicarbonate	8	28.57	
Silicon dioxide	5	17.86	
Hydroxypropyl cellulose	5	17.86	
Sodium starch glycolate	5	17.86	
Orange essence	4	14.29	
Low-substituted hydroxypropyl cellulose	4	14.29	
Glycine	4	14.29	
Ferric oxide (yellow)	4	14.29	
Sodium starch glycolate	4	14.29	
Carboxymethylcellulose calcium	4	14.29	
Colloidal silicon dioxide	4	14.29	
Mint essence	3	10.71	
Talc	3	10.71	
Sucralose	3	10.71	
Ethylcellulose	3	10.71	
Mannitol	59	76.62	Formulations of ODTs in literatures (split co-processed excipients)
Magnesium stearate	54	70.13	
Microcrystalline cellulose	49	63.64	
Crospovidone	32	41.56	
Colloidal silicon dioxide	24	31.17	
Aspartame	23	29.87	
Croscarmellose sodium	22	28.57	
Talc	21	27.27	
Lactose	16	20.78	
Sodium starch glycolate	14	18.18	
Povidone	10	12.99	
Sucralose	9	11.69	
Low-substituted hydroxypropyl cellulose	8	10.39	
Sodium stearyl fumarate	8	10.39	
Sorbitol	7	9.09	
Orange flavoring	6	7.79	
Citric acid	6	7.79	
Saccharin sodium	6	7.79	
Xylitol	5	6.49	
Acesulfame	4	5.19	
Hydroxypropyl betadex	4	5.19	
Aminomethacrylate copolymer	3	3.90	
Mint flavoring	3	3.90	
L-Menthol	3	3.90	
Betacyclodextrin	3	3.90	
Strawberry essence	3	3.90	
Starch	3	3.90	
Copovidone	3	3.90	
Cross linked cassia fistula gum	3	3.90	
Polyethylene glycol	3	3.90	
Maltitol	3	3.90	
Gelatin	3	3.90	
Sodium dodecyl sulfate	3	3.90	
Anhydrous calcium phosphate	3	3.90	
Magnesium stearate	54	70.13	Formulations of ODTs in literatures (reserve co-processed excipients)
Mannitol	46	59.74	
Microcrystalline cellulose	43	55.84	

Continued

Excipient	Frequency	Relative frequency/%	Source
Aspartame	23	29.87	
Crospovidone	23	29.87	
Talc	21	27.27	
Colloidal silicon dioxide	21	27.27	
Croscarmellose sodium	20	25.97	
Lactose	12	15.58	
Sodium starch glycolate	12	15.58	
Sucralose	9	11.69	
Povidone	8	10.39	
Sodium stearyl fumarate	8	10.39	
Orange flavoring	6	7.79	
Low-substituted hydroxypropyl cellulose	6	7.79	
Citric acid	6	7.79	
Saccharin sodium	6	7.79	
Acesulfame	4	5.19	
Hydroxypropyl betadex	4	5.19	
Sorbitol	4	5.19	
F melt® type c	3	3.90	
Lactopress®	3	3.90	
Parteck® ODT	3	3.90	
Aminomethacrylate copolymer	3	3.90	
Mint flavoring	3	3.90	
L-Menthol	3	3.90	
Betacyclodextrin	3	3.90	
Strawberry essence	3	3.90	
Cross linked cassia fistula gum	3	3.90	
Polyethylene glycol	3	3.90	
Gelatin	3	3.90	
Sodium dodecyl sulfate	3	3.90	

醇类物质用以矫味。共处理辅料的使用频率较低, 这说明共处理辅料在口崩片应用方面存在优化空间, 应用概念有待扩大。共处理辅料未来发展更应瞄准服药顺应性的提升, 在提供赋形、崩解等功能的同时改善口崩片气味、口感等性能。

市售口崩片的辅料使用数量普遍多于文献口崩片。这可能是由于年代不同。可接触到处方的市售口崩片的开发时间大多集中在2010～2020年, 而文献中的口崩片处方主要为近5年开发, 随着辅料的发展进步和更新换代, 许多单功能辅料的改进和共处理辅料的出现能够事半功倍, 减少辅料加入量、提高载药量。另外, 文献口崩片处方更注重片剂品质, 而市售口崩片更注重患者依从性, 故加入的矫味剂、着色剂更多, 导致辅料使用数量较多。

如表1所示, 排在前5名的高频使用辅料中, 有4种相同辅料: 甘露醇、硬脂酸镁、微晶纤维素、交联聚维酮。这说明无论是市售还是文献中的口崩片, 常用辅料是相同的。微晶纤维素和甘露醇用于口崩片成型, 交联聚维酮保证口崩片迅速崩解, 同时甘露醇对快速崩解也有一定贡献, 硬脂酸镁发挥润滑作用, 保证口崩片生产过程顺利。需要注意的是, 这些辅料主要出现在以压缩方法制备口崩片的工艺中。这也反映了压缩法是主流的口崩片制备工艺。

3 处方辅料使用规律分析

采用IBM® SPSS® Modeler 18.0数据分析软件对文献及市售口崩片处方进行关联规则分析。文献口崩片处方 (拆分共处理辅料) 中, 设置强链接下限为20, 弱链接上限为10, 得到如图4所示的关联规则分析网络图, 包括强、中、弱3种链接, 链接线越粗、颜色越深表示链接越强。强链接主要由使用较频繁的微晶纤维素、甘露醇、硬脂酸镁、交联聚维酮组成。在中等链接中, 还包括了不常用的填充剂如乳糖, 崩解剂如交联羧甲纤维素钠, 常用的助流剂胶态二氧化硅、矫味剂阿司帕坦等。弱链接中主要为各种不常用的矫味剂、掩味剂等。

运用Apriori算法构建相关模型, 设置最低条件支持度为25%, 最小规则置信度为50%, 最大前项数5, 共得到22条二项关联规则, 7条三项关联规则。由于数据量较大, 仅展示规则支持度在20%以上的数据于表2中。

关联规则中, 主要以规则支持度、置信度、提升度3个指标判断关联强弱[21]。规则支持度表示由前项与后项组成的项集出现的概率, 反映该规则在数据中的

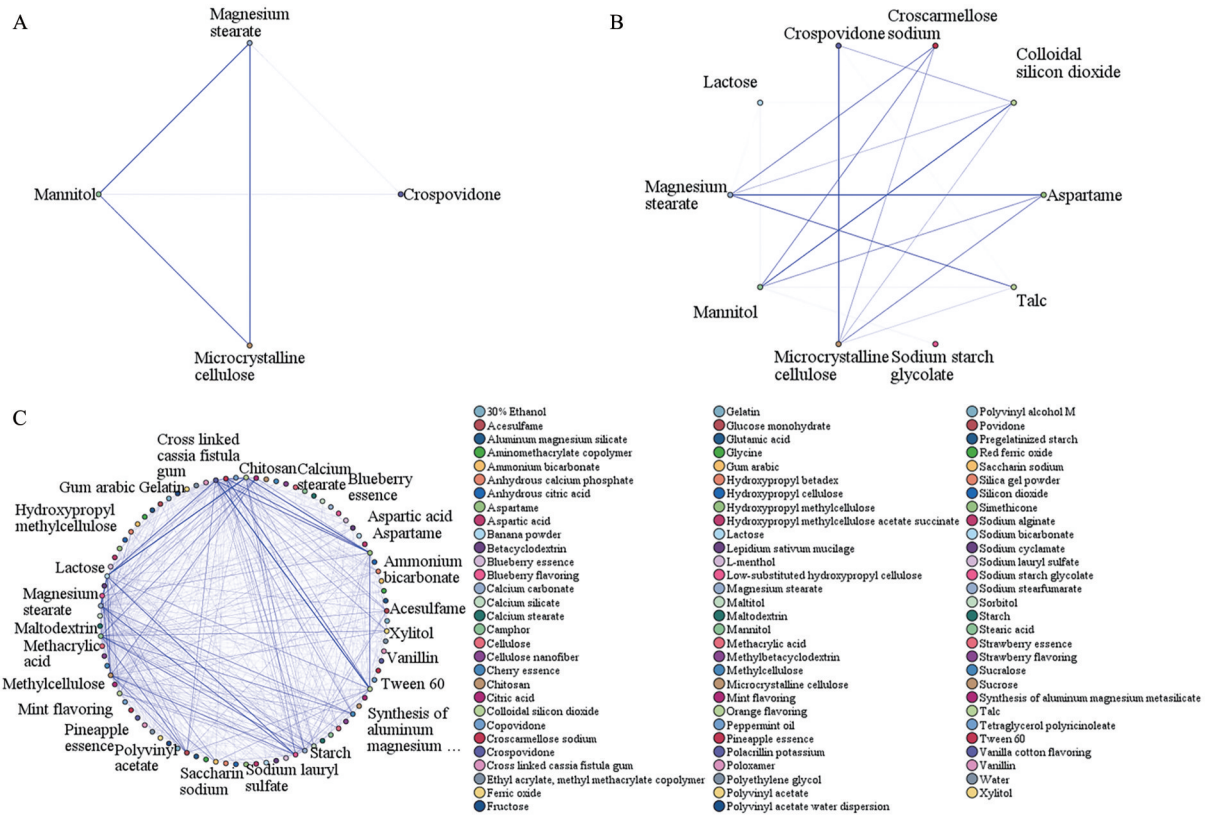


Figure 4 Association rule analysis network diagram of ODTs in literatures (split co-treated excipients). A: Strong link; B: Medium link; C: Weak link

Table 2 Association rules of ODTs in literatures (sorted by rule support). MCC: Microcrystalline cellulose; MgSt: Magnesium stearate; XPVP: Crospovidone

No.	Excipient	Rule support/%	Confidence/%	Lift
1	MCC→MgSt	50.649	79.592	1.135
2	MgSt→MCC	50.649	72.222	1.135
3	MgSt→Mannitol	50.649	72.222	0.943
4	Mannitol→MgSt	50.649	66.102	0.943
5	MCC→Mannitol	48.052	75.510	0.985
6	Mannitol→MCC	48.052	62.712	0.985
7	MCC-MgSt→Mannitol	37.662	74.359	0.970
8	MgSt-Mannitol→MCC	37.662	74.359	1.168
9	MCC-Mannitol→MgSt	37.662	78.378	1.118
10	XPVP→Mannitol	32.468	78.125	1.020
11	XPVP→MgSt	29.870	71.875	1.025
12	Aspartame→MgSt	24.675	82.609	1.178
13	Colloidal silicon dioxide→Mannitol	24.675	79.167	1.033
14	XPVP→MCC	24.675	59.375	0.933
15	Talc→MgSt	23.377	85.714	1.222
16	Aspartame→MCC	22.078	73.913	1.161
17	Croscarmellose sodium→MgSt	22.078	77.273	1.102
18	Croscarmellose sodium→Mannitol	22.078	77.273	1.008
19	XPVP-Mannitol→MgSt	22.078	68.000	0.970
20	XPVP-MgSt→Mannitol	22.078	73.913	0.965
21	Aspartame→Mannitol	20.779	69.565	0.908

普遍性; 置信度表示在前项出现的情况下, 后项出现的概率; 提升度, 也称增益, 反映前项与后项的相关性。提升度 > 1 且越高表明正相关性越高, 即前项的出现对后项的出现有促进作用; 提升度 < 1 且越低表明负相关性越高; 提升度 = 1 表明没有相关性。其中, 最小条件支持度和最小规则置信度由用户给定[16,21]。

在文献口崩片处方关联规则模型中, 规则支持度较高的几种辅料包括微晶纤维素、硬脂酸镁、甘露醇, 这 3 种辅料两两之间的规则支持度大部分可达到 50%, 置信度都保持在 60% 以上; 任意两种辅料作前项时, 规则支持度虽稍低, 但置信度较高, 说明这 3 种辅料不仅常用, 而且常同时出现。微晶纤维素和甘露醇协同作用为口崩片成型提供条件, 但由于甘露醇易黏冲, 硬脂酸镁可起到润滑作用, 减轻黏冲现象。甘露醇不仅可充当填充剂, 其优异的崩解性能还可协同超崩剂加速口崩片崩解。这 3 种辅料相互之间关联性强, 是组成文献口崩片处方的核心辅料。交联聚维酮与微晶纤维素、甘露醇、硬脂酸镁之间虽规则支持度稍低, 但置信度可达到 59% 以上, 表明交联聚维酮是常用的超级崩解剂。对于助流剂、矫味剂如胶态二氧化硅、阿司帕坦等辅料, 其功能主要定位在辅助提升口崩片片剂品质, 规则支持度较低, 与核心辅料的组合置信度普遍较高, 都可高于 69%, 且提升度大部分 > 1, 这表示在文献口崩片处方中, 这些辅料虽不是刚需辅料, 一旦使用常与核心辅料搭配使用。交联羧甲纤维素钠作为崩解剂, 与核心辅料的组合关联程度类似助流剂与核心辅料, 表明其不是最常用的超崩剂。胶态二氧化硅在提高物料流动性的同时可协同填充剂提高口崩片机械强度。由于甘露醇具有奶油质感、甜味和清凉感[22], 甘露醇也可协同矫味剂共同优化口崩片口感。

市售口崩片处方中, 设置强链接下限为 10, 弱链接上限为 5, 得到如图 5 所示的关联规则分析网络图, 同样包括强、中、弱 3 种链接, 链接线越粗、颜色越深表示链接越强。强链接主要由使用较频繁的微晶纤维素、甘露醇、硬脂酸镁、阿司帕坦组成。在中等链接中, 还包括了不常用的填充剂如乳糖, 崩解剂如交联羧甲纤维素钠以及发挥泡腾作用的碱源碳酸氢钠、酸源枸橼酸等。弱链接中主要为不同种类的矫味剂、掩味剂、着色剂等。

运用 Apriori 算法构建相关模型, 设置最低条件支持度为 25%, 最小规则置信度为 50%, 最大前项数为 5, 共得到 35 条二项关联规则, 57 条 3 项关联规则, 24 条四项关联规则, 3 条五项关联规则。由于数据量较大, 仅展示规则支持度在 25% 以上的数据于表 3 中。

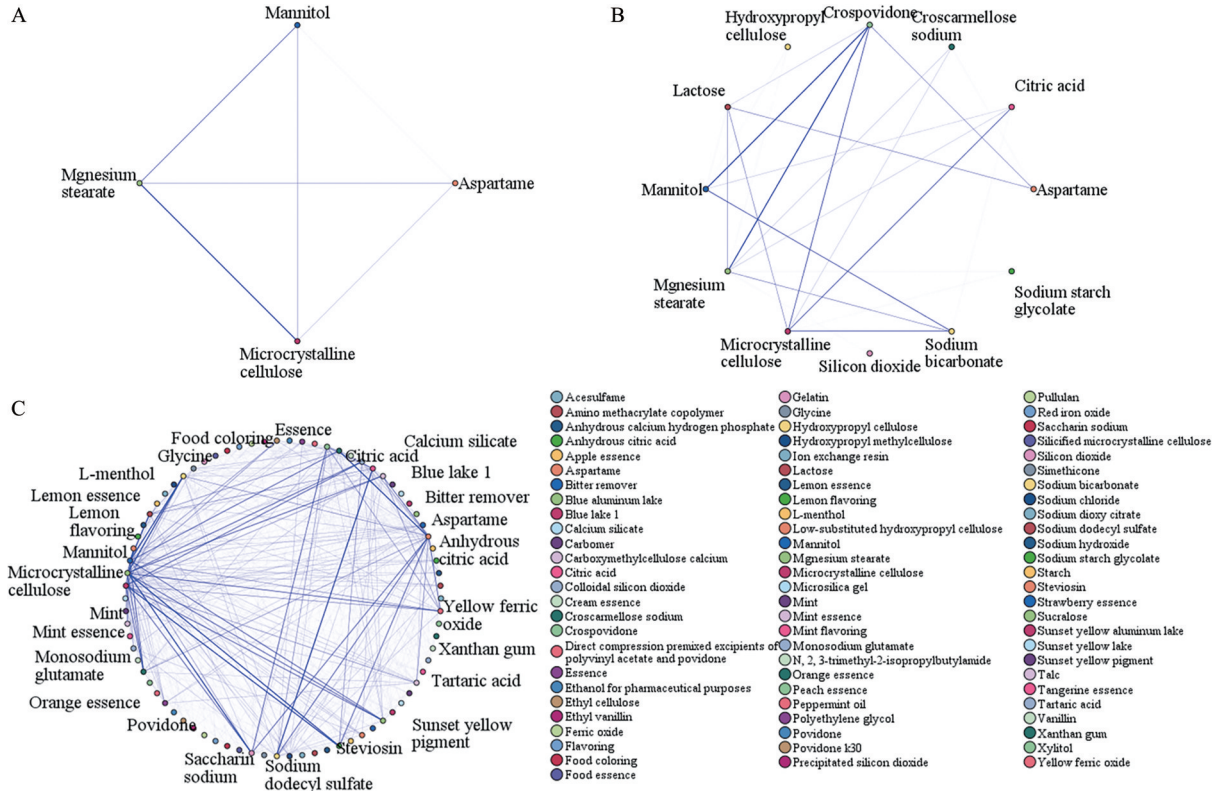


Figure 5 Association rule analysis network diagram of commercially available ODTs. A: Strong link; B: Medium link; C: Weak link

Table 3 Association rules of commercially available ODTs (sorted by rule support)

No.	Excipient	Rule support/%	Confidence/%	Lift
1	MCC→MgSt	67.857	86.364	1.051
2	MgSt→MCC	67.857	82.609	1.051
3	Mannitol→MgSt	60.714	89.474	1.089

Continued

No.	Excipient	Rule support/%	Confidence/%	Lift
4	MgSt→Mannitol	60.714	73.913	1.089
5	Aspartame→MgSt	53.571	78.947	0.961
6	MgSt→Aspartame	53.571	65.217	0.961
7	Mannitol→MCC	53.571	78.947	1.005
8	MCC→Mannitol	53.571	68.182	1.005
9	Aspartame→MCC	50.000	73.684	0.938
10	MCC→Aspartame	50.000	63.636	0.938
11	Mannitol-MCC→MgSt	50.000	93.333	1.136
12	MCC-MgSt→Mannitol	50.000	73.684	1.086
13	Mannitol-MgSt→MCC	50.000	82.353	1.048
14	Aspartame→Mannitol	42.857	63.158	0.931
15	Mannitol→Aspartame	42.857	63.158	0.931
16	MCC-MgSt→Aspartame	39.286	57.895	0.853
17	Aspartame-MCC→MgSt	39.286	78.571	0.957
18	Aspartame-MgSt→MCC	39.286	73.333	0.933
19	Aspartame-Mannitol→MgSt	35.714	83.333	1.014
20	Mannitol-MgSt→Aspartame	35.714	58.824	0.867
21	Aspartame-MgSt→Mannitol	35.714	66.667	0.982
22	XPVP→Mannitol	32.143	90.000	1.326
23	XPVP→MgSt	32.143	90.000	1.096
24	XPVP→MCC	28.571	80.000	1.018
25	Citric acid→MCC	28.571	100.000	1.273
26	Sodium bicarbonate→Mannitol	28.571	100.000	1.474
27	Sodium bicarbonate→MCC	28.571	100.000	1.273
28	Sodium bicarbonate-Mannitol→MCC	28.571	100.000	1.273
29	Sodium bicarbonate-MCC→Mannitol	28.571	100.000	1.474
30	Mannitol-MCC→Sodium bicarbonate	28.571	53.333	1.867
31	XPVP-Mannitol→MCC	28.571	88.889	1.131
32	XPVP-MCC→Mannitol	28.571	100.000	1.474
33	Mannitol-MCC→XPVP	28.571	53.333	1.493
34	XPVP-Mannitol→MgSt	28.571	88.889	1.082
35	XPVP-MgSt→Mannitol	28.571	88.889	1.310
36	Aspartame-Mannitol→MCC	28.571	66.667	0.848
37	Aspartame-MCC→Mannitol	28.571	57.143	0.842
38	Mannitol-MCC→Aspartame	28.571	53.333	0.786
39	Sodium bicarbonate→MgSt	25.000	87.500	1.065
40	Lactose→Aspartame	25.000	77.778	1.146
41	Lactose→MCC	25.000	77.778	0.990
42	Lactose→MgSt	25.000	77.778	0.947
43	XPVP→Aspartame	25.000	70.000	1.032
44	Sodium bicarbonate-Mannitol→MgSt	25.000	87.500	1.065
45	Sodium bicarbonate-MgSt→Mannitol	25.000	100.000	1.474
46	Sodium bicarbonate-MCC→MgSt	25.000	87.500	1.065
47	Sodium bicarbonate-MgSt→MCC	25.000	100.000	1.273
48	XPVP-MCC→MgSt	25.000	87.500	1.065
49	XPVP-MgSt→MCC	25.000	77.778	0.990
50	Sodium bicarbonate-Mannitol-MCC→MgSt	25.000	87.500	1.065
51	Sodium bicarbonate-Mannitol-MgSt→MCC	25.000	100.000	1.273
52	Sodium bicarbonate-MCC-MgSt→Mannitol	25.000	100.000	1.474
53	Mannitol-MCC-MgSt→Sodium bicarbonate	25.000	50.000	1.750
54	XPVP-Mannitol-MCC→MgSt	25.000	87.500	1.065
55	XPVP-Mannitol-MgSt→MCC	25.000	87.500	1.114
56	XPVP-MCC-MgSt→Mannitol	25.000	100.000	1.474
57	Mannitol-MCC-MgSt→XPVP	25.000	50.000	1.400
58	Aspartame-Mannitol-MCC→MgSt	25.000	87.500	1.065
59	Aspartame-Mannitol-MgSt→MCC	25.000	70.000	0.891
60	Aspartame-MCC-MgSt→Mannitol	25.000	63.636	0.938
61	Mannitol-MCC-MgSt→Aspartame	25.000	50.000	0.737

在市售口崩片处方关联规则模型中, 规则支持度较高的几种辅料包括微晶纤维素、硬脂酸镁、甘露醇, 这3种辅料相互之间规则支持度在50%～70%之间, 置信度保持在65%以上, 提升度 > 1; 交联聚维酮与这3种核心辅料的置信度都在50%及以上, 且大部分置信度在70%以上, 说明交联聚维酮是最常用的超级崩解剂。核心辅料和崩解剂的使用情况都与文献口崩片处方相同。并且阿司帕坦也是最常用的矫味剂, 也易与核心辅料搭配使用。值得注意的是, 碳酸氢钠与微晶纤维素、枸橼酸与微晶纤维素、碳酸氢钠与甘露醇、碳酸氢钠与填充剂 (甘露醇、微晶纤维素) 和润滑剂硬脂酸镁的组合置信度绝大部分高达100%、提升度 > 1, 但规则支持度稍低。这可能是由于部分市售口崩片处方来源于2010年左右, 当时存在以碱源和酸源的泡腾作用辅助崩解的现象, 故在酸碱源使用时必定出现核心辅料。

根据关联规则与辅料频次统计所得结果, 可总结出口崩片的辅料使用规律: 口崩片的核心辅料包含填充剂甘露醇、微晶纤维素及润滑剂硬脂酸镁, 微晶纤维素与甘露醇协同为口崩片赋形, 这3种辅料的组合难以满足口崩片的崩解要求, 故需加入超崩剂交联聚维酮作为常用的超崩剂, 常用矫味剂为阿司帕坦, 甘露醇可协同崩解剂、矫味剂共同加速崩解及优化口感。文献口崩片侧重于添加助流剂胶态二氧化硅、矫味剂阿司帕坦、润滑剂滑石粉以优化片剂品质; 市售口崩片侧重于添加多种着色剂、矫味剂以提高制剂依从性, 同时依靠碳酸氢钠与枸橼酸产生泡腾作用辅助崩解、掩味。

4 甘露醇对口崩片甜味剂使用情况的影响

甘露醇作为口崩片组成最核心的辅料, 在充当赋形剂的同时可作甜味剂提供矫味功能[23]。故对甘露醇存在与否的处方进行矫味剂的使用情况进行考察, 见图6, 绝大部分同一矫味剂在含有甘露醇的处方中出现频率低于不含甘露醇的处方。文献口崩片处方 (拆分共处理辅料) 中不含甘露醇的处方共18个, 含有甘露醇的处方共59个, 含甘露醇的处方中甜味剂的使用频率 (约66%) 显著低于不含甘露醇的处方 (约87%)。市售口崩片处方中含有甘露醇的处方共19个, 不含甘露醇的处方共9个, 含有甘露醇的处方中甜味剂的使用频率 (约44%) 低于不含甘露醇的处方 (约61%)。

甘露醇作为口崩片的核心组成辅料, 含有甘露醇的处方甜味剂的使用频率普遍低于不含甘露醇的处方, 这说明甘露醇有一定程度的矫、掩味功能, 可适量减少矫、掩味剂的添加。但由于文献口崩片中将共处理辅料拆分后再进行统计, 共处理辅料可能对口崩片的口感也有一定贡献。在该统计中可得出, 用于口崩片矫味的甜味剂大多为非营养型人工甜味剂: 如阿司帕坦、三氯蔗糖、安赛蜜等[24]。阿司帕坦是目前使用最为频繁的甜味剂。阿司帕坦提供的甜味高于蔗糖, 同时可减少能量摄入[25], 适合糖尿病患者[26], 虽然其代谢产物中含有苯丙氨酸, 不适用于苯丙酮尿症患者[27], 但高频使用说明阿司帕坦仍是目前性价比较高、效果较好的矫味剂。但非营养型人工甜味剂的大量摄入有可能引发心血管疾病、2型糖尿病等健康问题[28-30], 在口崩片的矫、掩味工艺发展中, 应尽量减少使用对人体健康有争议的矫、掩味剂, 尤其对于喜甜味的儿童患者, 例如, 糖精和磺胺类药物存在交叉反应, 故磺胺类药物过敏的儿童不能使用含糖精的药物治疗, 可能会导致荨麻疹、瘙痒症、皮炎等不良反应[31]。有研究发现, 孕期人工甜味剂的摄入会增加子代肥胖的风险[32,33]; 儿童的体重指数和体脂百分比的增加与含人工甜味剂的饮料摄入有关[33,34]。应在药品说明书中罗列可能由矫、掩味剂引发的不良反应及服药期间的饮食注意事项以防过量摄入矫、掩味剂而影响患者健康。相比于人工甜味剂, 天然甜味剂热量低, 无毒, 高甜, 可以对糖尿病患者作为人工甜味剂的替代品[35], 如木糖醇、麦芽糖醇、山梨醇等[36], 但这些天然甜味剂的使用频率较人工甜味剂更低, 有可能是由于添加后的矫味效果不如人工甜味剂或经济成本高等原因。不同甜度的天然甜味剂复配或天然与人工甜味剂复配, 既能提高口感, 又能减少对健康的影响[37]。

5 总结

甘露醇作固体制剂辅料时, 具有吸湿性低[38]、可辅助改善制剂口感[39]、制剂稳定性高[40]等优点; 微晶纤维素是常用的片剂成型辅料, 压缩成型性好[41], 该组合是片剂处方中常用的塑性结合脆性填充剂组合, 这两种辅料的组合可相辅相成, 既能提升片剂硬度又可以优化崩解时限及口感。其中, 微晶纤维素被压缩时主要产生塑性形变, 颗粒间键合强度高, 能促进片剂成型[42], 脆性物料甘露醇[43]与其相互搭配, 形成用于压缩法的口崩片的成型辅料尤为合适。但是, 市售辅料受原材料来源、制备工艺等因素影响, 不同规格型号辅料在其功能属性和物理属性上均存在着差异性[42], 并适用于不同的工艺场景。因此, 在使用过程中需要根据实际情况进行有效选择。目前, 研究较多的主要为化药口崩片, 载药量普遍较低, 故对片剂含量均匀性要求较高。微晶纤维素和甘露醇都为水分含量较低、不易吸湿结块且流动性较好的辅料, 微晶纤维素还具有一定吸附作用[44], 作为载体较理想。为了工业化规模生产, 更好平衡口崩片的崩解和硬度并优化口感, 需额外加入润滑剂、超崩剂、助流剂、矫味剂等辅料协同改善

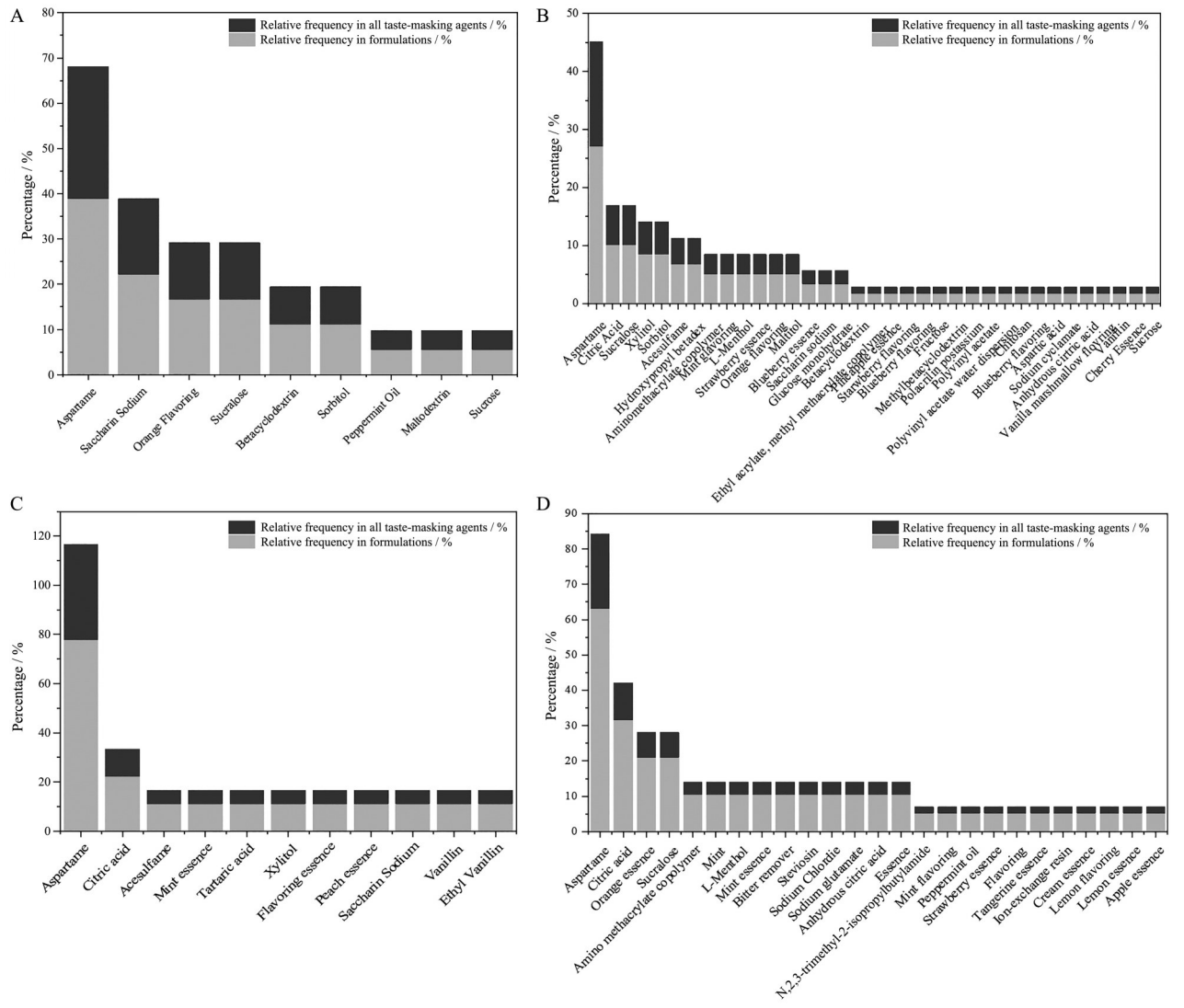


Figure 6 The usage of taste-masking agents in ODTs. A: ODTs without mannitol in literatures; B: ODTs containing mannitol in literatures; C: Commercially available ODTs without mannitol; D: Commercially available ODTs containing mannitol

口崩片片剂品质。

多种单功能辅料的添加虽然优化了各种片剂品质, 但易将处方复杂化、生产不便化, 还会提高经济成本, 增加辅料与药物相容性、辅料摄入量是否安全等潜在问题。目前已有多种共处理辅料在文献口崩片的处方中使用以改善固体辅料的流动性、可压性, 提升口崩片硬度、崩解等片剂品质。大部分共处理辅料在开发时主要针对其优良的物理性质及兼顾口崩片抗张强度与崩解时限等来宣传其高效的性能, 部分共处理辅料还有矫味功能, 但在实际应用中, 整体功能发挥有限, 仍需要协同部分单功能辅料辅助崩解、矫味及润滑, 可见共处理辅料的功能贡献主要集中在口崩片的成型和崩解。通过对共处理辅料拆分和未拆分处方的分析, 发现大部分共处理辅料的填充剂、超崩剂、助流剂、矫味剂等组成成分类似。共处理辅料的组成及有待提升的功能为未来的新型辅料开发和载药处方设计提供了思路和参考。新型共处理辅料应扩大应用概念, 不局限在粉末直压技术中使用, 可对不同的口崩片制备方法研发针对该方法痛点的共处理辅料以发挥不同制备方法的优点。随着辅料技术的不断发展, 可灵活运用多种口崩片制备方法, 有望扩大口崩片的剂型应用范围。从制备工艺而言, 粉末直压技术仍是最适用于大部分 API 的口崩片生产技术, 故应提升共处理辅料的功能性, 不仅要优化片剂品质、平衡崩解与硬度, 还应注重 API 的可成药性、制剂依从性的提升及经济成本的优化。但共处理辅料缺少改变辅料比例的自由度[45], 结合 3D 打印等技术, 有望打造个性化的辅料配比以真正实现个性化给药。

目前, 在生物医药领域已有多种语义分析、大语言模型对中医、中药等相关语言进行训练[46-49], 但对药用

辅料的相关数据库建立和模型训练较少。本文对口崩片辅料使用情况的挖掘有望为未来通过大语言模型、机器学习等人工智能技术进一步建立相关数据库或模型, 为开发新型辅料、改进口崩片制造工艺、优化口崩片处方设计夯实基础。从而达到改进口崩片生产过程、实现个性化给药或开发新品种口崩片的目的, 提高口崩片制药工业效率, 改善患者用药体验。

本文通过采用关联规则中的Apriori算法, 对收集的文献与市售口崩片处方进行分析, 概括和提炼了口崩片处方中的常用辅料、高度关联的辅料组合为甘露醇、微晶纤维素与硬脂酸镁, 交联聚维酮为最常用的超崩剂, 阿司帕坦为最常用的矫味剂; 揭示了文献和市售口崩片的处方组成区别在于文献口崩片注重生产过程与片剂品质而添加更多助流剂、矫味剂、润滑剂等, 市售口崩片则侧重着色剂及矫、掩味剂的使用以提高制剂依从性。并发现口崩片组成的核心辅料甘露醇对口崩片口感有改善作用, 可一定程度上减少处方中甜味剂的添加。统计了口崩片处方的辅料使用频次、制备工艺、片重选择, 阐明粉末直压法是目前最为主流、最有应用前景的口崩片制备工艺。通过分析统计及归纳讨论, 以期为口崩片的处方设计及口崩片辅料的应用、开发提供参考。

作者贡献: 殷子夕负责文献检索和筛选、数据的整理分析及撰写; 林晓、洪燕龙负责论文的审阅和修改; 赵立杰、沈岚负责文章的构思与设计、指导课题的框架和思路。

利益冲突: 本文所有作者声明不存在利益冲突关系。

References

[1] National Pharmacopoeia Committee, Chinese Pharmacopoeia: Volume 4 (2020) («中华人民共和国药典»: 四部 2020 年版) [M]. Beijing: China Medical Science Press, 2020: 1.

[2] Fu YR, Yang SC, Jeong SH, et al. Orally fast disintegrating tablets: developments, technologies, taste-masking and clinical studies [J]. Crit Rev Ther Drug Carrier Syst, 2004, 21: 433-476.

[3] Zhang JJ, Wang W, Li C, et al. Development of new preparation technology of orally disintegrating tablets [J]. Chin J New Drugs (中国新药杂志), 2020, 29: 738-743.

[4] National medical products administration [EB/OL]. Beijing: National Medical Products Administration, 2025 [2025-1-12]. https://www.nmpa.gov.cn/datasearch/home-index.html#category=yp.

[5] Consulting Beizhesi. Market size analysis and forecast report on the global and Chinese market size of orally disintegrating tablets industry [EB/OL]. Changsha: Beizhesi Market Moniter, 2024 [2025-4-6]. https://report.csdn.net/market/65f17b5a58e03c66a1b608e0.html.

[6] Baijianfanglüe. Global and Chinese orally disintegrating tablets market size analysis and industry development trend research report 2023-2030 [EB/OL]. Beijing: Zhihu, 2024 [2025-4-6]. https://zhuanlan.zhihu.com/p/670711761.

[7] Qyreasearch. Global market outlook forecast for orally disintegrating tablets in 2024 [EB/OL]. Beijing: Shangyexinzhi, 2024 [2025-4-6]. https://www.shangyexinzhi.com/article/18162594.html.

[8] Lu Y, Jin YB, Wang SM, et al. Property evaluation of co-processed excipient of mannitol and polyplasdone and its application in orally disintegrating tablets [J]. Chin Pharm J (中国药学杂志), 2016, 51: 715-722.

[9] Yang R, Sun HM, Yu LN, et al. The impact of pharmaceutical excipients on the drug safety [J]. Chin J Pharm Anal (药物分析杂志), 2012, 32: 1309-1314.

[10] Dai Q, Zheng X, Yao X, et al. Study on selection of excipients for orally disintegrating tablets [J]. Guide China Med (中国医药指南), 2013, 11: 463-466.

[11] Dai XR, Wang JM, Yan B, et al. A novel Lactose/MCC/L-HPC triple-based co-processed excipients with improved tableting performance designed for metoclopramide orally disintegrating tablets [J]. Pharmaceutics, 2024, 16: 959.

[12] Wang J, Hu L, Yang R, et al. Prediction of the disintegration time limit of olanzapine orally disintegrating tablets based on the physical fingerprint of crospovidone and its critical quality attributes [J]. Chin J New Drugs (中国新药杂志), 2022, 31: 942-949.

[13] Guo ZY, Zhou R, Feng W, et al. Application of computer modelling and the parallel artificial membrane permeability assay in the study of aripiprazole oral collapsing tablets formulation process [J]. Chin J Pharm Anal (药物分析杂志), 2023, 43: 982-990.

[14] Qin FC, Wan CC, Zhang YY. Computer-aided optimization of carbidopa/levodopa orally disintegrating tablets [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2024, 50: 331-340.

[15] Wang Y, Gui YY. Data mining based on association analysis used in CRM of health check [J]. J Chongqing Inst Technol (重庆理工大学学报), 2010, 24: 36-42.

[16] Shi MM, Li N, Hu JF. Application of association rules in analyzing the relationship between common chronic diseases [J]. J Prev Med (预防医学), 2018, 30: 766-770.

[17] Liu XB, Ma XH, Gao YX. Artificial Intelligence Machine Learning and Neural Networks (人工智能机器学习与神经网络) [M]. Beijing: Institute of Technology Press, 2023: 197.

[18] Meng XK. AI Storm the Commercial Use of Artificial Intelligence (AI 风暴人工智能的商业运用) [M]. Beijing: China Commercial Publishing House, 2022: 84-89.

[19] Li JZ, Feng JR, He T, et al. Application and research situation of direct powder tableting technology and excipients [J]. Chin J New Drugs (中国新药杂志), 2015, 24: 2467-2470, 2498.

[20] Ma Y, Pan H, Chen LJ. Research progress of 3D printing

technology in the field of solid tablet preparation [J]. Chin J Mod Appl Pharm (中国现代应用药学), 2023, 40: 2754-2760.

[21] Xu JL, Liu XQ, Chen MJ, et al. Analysis of cardiometabolic multimorbidity patterns and influencing factors based on association rules [J]. Chin J Hypertens (中华高血压杂志), 2024. DOI: 10.16439/j.issn.1673-7245.2024-0299.

[22] Peng C. Study on Property and Application of Mannitol for Oral Solid Dosage Development (基于口服固体制剂开发的甘露醇性质及应用研究) [D]. Shanghai: Shanghai Jiao Tong University, 2016.

[23] Mooradian AD, Smith M, Tokuda M. The role of artificial and natural sweeteners in reducing the consumption of table sugar: a narrative review [J]. Clin Nutr, 2017, 18: 1-8.

[24] Miao QH, Jiang YH, Chen WW, et al. Research progress on influence of non-nutritive artificial sweeteners on gut microbiota [J]. Food Ferment Ind (食品与发酵工业), 2025. DOI: 10.13995/j.cnki.11-1802/ts.041990.

[25] Zheng JX, Huang ES. The scientific and legal issues of the "Aspartame storm" [J]. Food Mach (食品与机械), 2023, 39: 1-5.

[26] Hu LD, Jia HQ. Research progress of oral drug masking methods [J]. China Pharm (中国药房杂志), 2007, 18: 552-554.

[27] Zheng XX, Chen JY, She YS, et al. Discussion on the application and development problems of sweeteners in oral liquid dosage forms of traditional Chinese medicine [J]. Guangdong Chem Ind (广东化工), 2024, 51: 99-100.

[28] Buerge IJ, Keller M, Buser HR, et al. Saccharin and other artificial sweeteners in soils: estimated inputs from agriculture and households, degradation, and leaching to groundwater [J]. Environ Sci Technol, 2011, 45: 615-621.

[29] Li ZQ, Gao JF, Guo Y, et al. Enhancement of antibiotic resistance dissemination by artificial sweetener acesulfame potassium: insights from cell membrane, enzyme, energy supply and transcriptomics [J]. J Hazard Mater, 2022, 422: 126942.

[30] Debras C, Deschasaux-Tanguy M, Chazelas E, et al. Artificial sweeteners and risk of type 2 diabetes in the prospective nutrinet-sante cohort [J]. Diabetes Care, 2023, 46: 1681-1690.

[31] Hai LL, Zhu L, Li ZP. Review of excipients safety in pediatric patients [J]. Chin Pharm J (中国药学杂志), 2019, 54: 1121-1125.

[32] Azad MB, Sharma AK, de Souza RJ, et al. Association between artificially sweetened beverage consumption during pregnancy and infant body mass index [J]. JAMA Pediatr, 2016, 170: 662.

[33] Ji CB. Food sweeteners and childhood obesity [J]. Chin J Child Health Care (中国儿童保健杂志), 2022, 30: 7-10.

[34] Laverty AA, Magee L, Monteiro CA, et al. Sugar and artificially sweetened beverage consumption and adiposity changes: national longitudinal study [J]. Int J Behav Nutr Phys Act, 2015, 12: 137.

[35] Sharififar F, Ashrafzadeh A, Khanaman KM. A review of natural peptide sweeteners [J]. Int J Pept Res Ther, 2022, 28: 1-10.

[36] Wang SR, Tong T. Progress of research on sweeteners and human health [J]. Food Ferment Ind (食品与发酵工业), 2024, 50: 371-379.

[37] Zhu D, Su LQ. Advancements in the functional activities and application of natural sweeteners [J]. J Food Sci Biotechnol (食品与生物技术学报), 2024, 43: 20-28.

[38] Wei QQ. Research progress in preparation and application of mannitol [J]. Sci Technol Food Ind (食品工业科技), 2010, 31: 401-404.

[39] Zhang Y, Liu HY, Zhong G, et al. Modulating hygroscopicity and compression performance in chewable mannitol-xylitol tablets: effects of relative humidity and magnesium stearate [J]. Adv Powder Technol, 2025, 36: 104816.

[40] Liu JY, Klinzing GR, Nie HC. Effect of material properties and variability of mannitol on tablet formulation development [J]. Pharm Res, 2023, 40: 2071-2085.

[41] Thoorens G, Krier F, Leclercq B, et al. Microcrystalline cellulose, a direct compression binder in a quality by design environment − a review [J]. Int J Pharm, 2014, 473: 64-72.

[42] Zhao HY. Functional Variation of Microcrystalline Cellulose and Its Influences on Direct Compression Tablets Quality of Traditional Chinese Medicine (微晶纤维素的功能性差异及其对中药直压片剂品质的影响规律研究) [D]. Shanghai: Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 2023.

[43] Lin LJ, Lin X, Shen L, et al. Mannitol in direct compression: production, functionality, critical material attributes and co-processed excipients [J]. Int J Pharm, 2025, 676: 125595.

[44] He H, Song LJ, Chen PP, et al. Effect of formulation and technology on blend uniformity and content Uniformity of rosuvastatin calcium tablets [J]. Chin J Mod Appl Pharm (中国现代应用药学), 2022, 39: 3256-3261.

[45] Liew KB, Hii SH, Chew YL, et al. Application of co-processed excipient as a novel method to compound orally disintegrating tablets [J]. Int J Pharm Compd, 2022, 26: 255-263.

[46] You ZY, Yang Q, Fu ZQ, et al. Application of transformer-based pretrained language models in the biomedical domain [J]. J Xiamen Univ Nat Sci (厦门大学学报 (自然科学版)), 2024, 63: 883-893.

[47] Li YQ, Tian WX, Xue AY, et al. Intelligent material classification of traditional Chinese medicine based on semantic analysis [J]. China J Chin Mater Med (中国中药杂志), 2024, 49: 587-595.

[48] Zhang Y, Zhang SQ, Tong L, et al. Study on the construction of TCM dominant disease term set based on TCMLS [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med (中国中医药信息杂志), 2024, 31: 36-41.

[49] Liu YY, Li YW, Wang J, et al. Efficacy semantic mining and safety analysis of Chinese patent medicine for headache treatment [J]. Chin J Pharmacovigil (中国药物警戒), 2025, 22: 674-679.