片剂崩解影响因素及崩解机制的研究进展

李婉婷[1]，宿军慧[1]，王雅雯[1]，赵晓庆[1]，徐 冰[1,2,3]*

（1. 北京中医药大学中药信息学系，北京 102400；2. 北京市科学技术委员会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. 中药制药与新药开发教育部工程研究中心，北京 102400）

摘要：文章对 2010—2021 年国内外发表的片剂崩解相关文献进行整理归纳，总结了片剂崩解过程的影响因素以及可能的崩解机制，为片剂设计中药用辅料筛选和配方优化提供参考。片剂崩解受原辅料性质、处方组成、工艺参数，以及崩解介质等多方面影响。片剂的崩解机制主要包括溶胀、形状恢复和芯吸等。常用的崩解功能性辅料中，淀粉及其衍生物、交联羧甲纤维素钠和羧甲淀粉钠主要通过溶胀发挥崩解作用，交联聚乙烯吡咯烷酮的崩解机制为形状恢复，纤维素及其衍生物则依靠较强的芯吸作用促进崩解。未来片剂崩解的研究方向包括：片剂工艺中关键物料属性、关键工艺参数和片剂崩解行为之间的关联建模；片剂崩解过程和行为的客观化、可视化和定量化表征；促进片剂崩解的新型药用辅料的开发与应用。

关键词：片剂；崩解机制；崩解剂；赋形剂

中图分类号：R944.4 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2023)08-1157-09

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.08.002

A review on Influencing Factors and Mechanisms of Tablet Disintegration

LI Wanting[1], SU Junhui[1], WANG Yawen[1], ZHAO Xiaoqing[1], XU Bing[1,2,3]*

(*1. Dept. of Chinese Medicine Informatics, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102400; 2. Beijing Key Lab. of Production Process Control and Quality Evaluation of Chinese Medicine, Beijing Municipal Commission of Science and Technology, Beijing 102400; 3. Engineering Research Center of Ministry of Education for Chinese Medicine Pharmacy and New Drug Development, Beijing 102400*)

ABSTRACT: This paper summarizes the relevant literature on tablet disintegration published at home and abroad from 2010 to 2021, and outlines the influencing factors and possible disintegration mechanisms of tablet disintegration process. The disintegration of tablets is affected by the properties of raw and auxiliary materials, formulation composition, process parameters and disintegration medium. The mechanisms of tablet disintegration mainly include swelling, shape recovery and wicking. Among the commonly used functional auxiliary materials for disintegration, starch and its derivatives, croscarmellose sodium and sodium carboxymethyl starch promote disintegration through swelling. The mechanism of polyvinylpolypyrrolidone promoting disintegration is shape recovery. Cellulose and its derivatives promote disintegration through strong wicking effect. Future research directions include: correlation modeling between critical material attributes, critical process parameters and tablet disintegration behavior in tablet technology; objective, visual and quantitative characterization of tablet disintegration process and behavior; development and application of new pharmaceutical excipients to promote tablet disintegration.

Key Words: tablet; disintegration mechanism; disintegrant; excipient

片剂口服后要经历片剂崩解以及药物的溶出、吸收、分布、代谢等一系列步骤，因此崩解是片剂处方优化设计的关键质量属性之一。生理液体与片剂接触后通过孔隙渗入，引发溶胀、应变恢复等行为，使片剂在内部应力的作用下分解成较小的凝聚体或初级颗粒，这些步骤的组合即崩解。虽然原料

收稿日期：2022-07-12

基金项目：国家自然科学基金项目(82074033)、创新药物与高效节能降耗制药设备国家重点实验室开放基金项目(GZSYS202007)、连云港市重大技术攻关“揭榜挂帅”项目(CGJBGS2101)

作者简介：李婉婷(1997—)，女，硕士研究生，专业方向：中药制剂智能设计。

通信作者：徐 冰(1985—)，男，副教授，从事中药质量与先进工艺控制研究。

E-mail：xubing@bucm.edu.cn

药是活性药物成分（API），但辅料在口服固体制剂的崩解过程中有不可替代的作用，也会直接影响药品的疗效[1]。对于大多数速释制剂来说，快速崩解是药物溶解和保证生物利用度的关键[2]。

2016 年，QUODBACH 等[3] 和 DESAI 等[4] 分别在对片剂可能的崩解机制及崩解过程的影响因素进行了综述，总结出片剂依据填充剂作用的不同，可依赖溶胀、排斥力、形状恢复（shape recovery）、芯吸（wicking）、相互作用热等机制进行崩解。QUODBACH 等[3] 还讨论了片剂制造工艺和贮存条件对崩解的影响，DESAI 等[4] 则还介绍了崩解剂的种类及其功能。2017 年，MARKL 等[5] 总结了用于模拟片剂崩解过程的数学模型，并介绍了太赫兹脉冲成像、拉曼光谱等评价崩解机制的新技术。2021 年，BERARDI 等[6] 总结了 2016—2020 年发表的、与片剂崩解机制及影响因素相关的研究。目前国内对片剂崩解的研究多集中在分散片和片剂处方优化方面，对片剂崩解机制的研究较少。因此，本研究以“tablet disintegration”“disintegration time”“disintegrant”“disintegration mechanism”为关键词在 Web of Science 数据库中检索，以“片剂崩解”为主题词在中国知网数据库中检索，对 2010—2021 年国内外报道的、与片剂崩解的影响因素和常见药用辅料的崩解机制相关的研究进行总结，为合理选用片剂的药用辅料提供参考。

1　片剂崩解影响因素的研究进展

片剂崩解受多种因素的影响，本研究分别从 API 性质、崩解剂、制备工艺和崩解介质等方面，综述影响片剂崩解的因素。

1.1　API 性质

API 的晶型、粒度、结晶水、黏度及溶解度等，对片剂的崩解存在一定影响[7]。蒋林波[8] 在研究不同厂家生产的舒必利片的崩解时限中发现，加速试验中有 1 批产品从迅速崩解变为缓慢溶蚀，进一步分析表明该批产品所用的舒必利原料药熔点偏低、熔距较长，可能存在混晶现象。中药提取物片剂的崩解行为与化药片剂不同，可能与载药量有一定关联，如余雅婷等[9] 报道通过降低载药量（≤ 50%）且加入适量（10%）崩解剂，或能解决苦参水提物片剂崩解迟缓的问题。

1.2　崩解剂

崩解剂促进片剂崩解的作用已得到广泛认可。崩解剂通过克服由压实力和黏结力引起的颗粒间的黏合，在短时间内使片剂转变成最小可能的颗粒。

1.2.1　崩解剂的种类

崩解剂分为普通崩解剂和超级崩解剂。普通崩解剂通常包括淀粉和纤维素类衍生物，如玉米淀粉、预糊化淀粉、微晶纤维素（MCC）和低取代羟丙纤维素等。另外，一些黏土、树胶和树脂等也被用作崩解剂[4]。常用的超级崩解剂包括羧甲淀粉钠（SSG）、交联羧甲纤维素钠（CCS）和交联聚乙烯吡咯烷酮（PVPP）[10]。近年来也有人在研究新的、可能作为崩解剂的物质[11—14]，该类物质在片剂中都能够以较低的用量发挥良好的促崩解作用。

1.2.2　崩解剂加入方式

对于包含制粒工艺的片剂，崩解剂可在制备过程中采用内加法、内外加法和外加法 3 种方式掺入。有研究表明[15]，在湿法制粒压片工艺过程中，崩解剂外加的片剂比内加的片剂显示出更短的崩解和溶解时间，因为外加的崩解剂不经历湿润和干燥，因此可保持良好的崩解性。丁京伟等[16] 在清热解毒分散片处方优化试验中同样发现，外加崩解剂所得片剂的崩解时间较短。

但有时内外加法也可产生较好的崩解效果。例如，EYJOLFSSON 等[17] 报道 PVPP 采用内外加法时促进片剂崩解的效果较好；徐彬滨等[18] 报道采用内外加法加入崩解剂羟丙纤维素获得的恩替卡韦片的崩解时间较短。产生上述情况的原因推测是：采用内外加法时，片剂的崩解既发生在颗粒的内部，又发生在颗粒之间，从而达到了较好的崩解效果。

1.2.3　崩解剂用量

一般来说，在合适的范围内，崩解剂用量增多，则片剂更易崩解[19]。而崩解时间与崩解剂用量间并不是简单的线性关系，要因具体处方而定[20—21]。如果崩解剂低于最佳浓度，则不能产生足够的毛细作用通道，导致崩解速度慢；如果高于最佳浓度，

则因 CCS、SSG、PVPP 以及淀粉类辅料的可压性较差，导致片剂的脆碎度存在不符合质量标准的风险。对于超级崩解剂，由于其促进崩解的作用强，推荐用量多为 1%～4% [19,22—26]。刘淑集等 [27] 在优化牡蛎糖原片剂处方组合时，将 SSG 的用量设置为 1%、3%、5%、7%和 8%，结果显示用量为 5%和 7%的片剂崩解时间较短。ABBAS 等 [28] 报道将 CCS 和 SSG 的添加量从 1%增加至 4%，片剂的崩解时间从 120 s 减少到 67 s。然而，对于超级崩解剂，添加范围存在上限，超过该上限时，增加用量并不能改善崩解或溶解，其原因尚不完全清楚，推测与制剂中其他成分之间的水竞争等机制有关 [29]。

1.2.4 崩解剂间的协同作用

将不同崩解剂组合使用时，片剂的崩解时间可能短于、也可能长于单用任何一种崩解剂。例如，DESAI 等 [10] 报道使用形状恢复型崩解剂 PVPP 和溶胀型崩解剂 SSG 的混合物时，所得片剂崩解速度较快。形状恢复型崩解剂与水接触后变形，颗粒恢复到原始形状，而 SSG 的溶胀和芯吸能力对形状恢复型聚合物 PVPP 具有积极的影响。并且，当 SSG 和 MCC 一起用作崩解剂时，也观察到了相似的协同性能 [10]。

1.3 崩解介质

片剂崩解的第 1 步是与介质接触并被润湿，继而引发颗粒间键的松动。在崩解试验中，崩解介质多为 (37.0±0.5)℃水 [21,30]，用于模拟人体温度和环境；但也有研究者分别使用 30 和 41 ℃的水模拟人体摄入冷饮和发烧状态的胃内温度 [31]。在考察片剂中的可溶性成分溶解后是否会对崩解产生影响时，可将崩解介质设置为处方中某可溶性成分的预饱和介质，例如 TOMAS 等 [32] 将含有乳糖的片剂置乳糖预饱和的溶液中，考察该介质对片剂崩解过程中颗粒间键的影响。结果显示，由制剂组分预饱和的介质对片剂崩解速率的影响很小，提示片剂内颗粒的溶解不是发生崩解的先决条件。此外，崩解介质的 pH 值 [23,33]、组成（如是否加入有机溶剂或表面活性剂等）[26,34]、类型（模拟胃液、模拟肠液等）[35—36]、黏度等因素也会对崩解产生一定影响。

1.4 制备工艺

片剂制备通常有湿法制粒、干法制粒和直接压片 3 种方式。PANDEY 等 [37] 通过比较流化床湿法制粒与高剪切湿法制粒后所得片剂的崩解时间，观察到使用流化床制粒所得颗粒压制成的片剂，其崩解时间明显快于高剪切制粒工艺制品。夏春燕等 [38] 在对天舒片素片崩解时间的预测研究中观察到，湿法制粒颗粒的振实密度和水分含量是影响片剂崩解时间的关键物料属性。

压片后片剂的孔隙率与片剂崩解性能也存在一定关联 [39]。一般认为孔隙率较高的片剂崩解速度更快。在孔隙率较低的片剂基质中，毛细管的直径非常窄，因而水渗透进入片剂的过程受到阻碍。例如，叶相印等 [40] 通过模型预测出孔隙率等性质与黄芪浸膏粉片剂的崩解时限存在相关性。然而，KONDO 等 [41] 报道，尽管随着压力的增大，片剂的孔隙率降低或抗张强度增加，但片剂中崩解剂的溶胀能力在压缩过程中却会增强，在某种程度上增加了其恢复为原始形状的能力；只有当压力继续增加、超过一定限度时，片剂孔隙率进一步降低，阻碍了水分渗透进入片剂，崩解时间才会延长。该结果与 SHAMJUDDIN 等 [42] 及 SINKA 等 [43] 的研究结果一致。

1.5 其他功能性辅料

稀释剂通常被纳入固体剂型中以调节片重。当药物剂量低时，稀释剂可占片重的 90%，可能会成为影响产品性能的高风险因素 [1]。稀释剂可通过吸附药物、改变颗粒表面性质、改变溶出介质的 pH 值或黏度等而影响口服固体制剂的崩解行为 [44]。制剂中的亲水性辅料有助于将水吸入基质中 [45]，促进片剂的崩解；疏水性辅料则可导致片剂崩解时间延长，如常用润滑剂硬脂酸镁可显著影响片剂表面的润湿性。LI 等 [46] 发现二氧化硅和中药提取物共研磨后可提高孔隙率，为水渗透提供了强大的静压，有助于实现快速崩解。马飞燕 [47] 发现 MCC 颗粒越接近球形，制得的片剂崩解时间越短。韩丽等 [48] 报道微粉硅胶经研磨改性，能使 4 种中药提取物粉末的比表面积增大、润湿性及吸水性增强，在不调

整辅料用量的情况下形成利于崩解的微环境，显著缩短崩解时间。

2　片剂崩解机制的研究进展

将片剂分解成较小颗粒是崩解过程的宏观描述，该宏观功能由片剂内部微观层面的崩解机制叠加实现。本项从片剂崩解机制和常见崩解剂的作用方式 2 个方面进行综述。

2.1　一般崩解机制

2.1.1　溶胀

PATEL 等 [49] 通过测定含有淀粉的片剂在水、乙醇和甘油中的崩解时间，观察到片剂仅在淀粉可以发生溶胀的介质中崩解，因此认为溶胀是含淀粉片剂的主要崩解机制。从那时起，溶胀也成为了被广泛接受的片剂崩解机制之一。颗粒与介质接触时，体积全方位膨胀，片剂中的空隙被很快填满，随即在片剂基质上施加力，一旦该力超过基质中粒子之间的内聚力时，就会发生片剂崩解 [3]。

溶胀过程通常受功能性辅料自身溶胀能力、片剂组成中可溶性成分以及片剂孔隙率等因素的影响。PATEL 等 [49] 证明，当使用难溶性 API 作为片芯材料时，淀粉构成的连续亲水性网络对于快速崩解是必要的。常见的溶胀型崩解剂为 SSG 和 CCS。但对于含有溶胀型和可溶性辅料的处方，可溶性辅料在液体渗透后迅速溶解，导致片剂的表观孔隙空间增加，从而会削弱溶胀型崩解剂的作用。然而，孔隙率低也可能会阻碍液体进入片剂，导致崩解时间延长或崩解失败 [4]。

此外，并非所有的膨胀材料都可以促进崩解，如具有强烈溶胀特性的树胶类物质，溶胀后会形成凝胶塞，不会导致片剂崩解。还有研究 [50] 表明，当片剂中含有较多可溶性成分时，与水接触后可溶部分迅速溶解，使得片剂周围的液体饱和，进而影响液体的进一步渗入，减慢崩解速度。

2.1.2　形状恢复

形状恢复也称为应变恢复。与溶胀相比，形状恢复的方向不是全方位的，而是沿压缩力的反方向恢复。形状恢复机制涉及 2 步过程 [51]：①压片过程中，颗粒变形并形成颗粒间的结合，压缩为高能状态，聚合物链缠结或局部结晶稳定；②当崩解介质与具有形状恢复潜力的颗粒接触后，储存的能量被释放，聚合物链的迁移率增强，颗粒沿着与压缩过程相反的方向膨胀。DESAI 等 [52] 详细研究了形状恢复机制，并总结提出 PVPP 主要通过该机制发挥崩解作用。

2.1.3　芯吸

芯吸是片剂中的亲水性成分通过毛细管作用将介质吸进片剂的多孔网络中，从而导致片剂崩解的过程 [29,53]。KRAUSBAUER 等 [54] 将芯吸效应描述为崩解剂颗粒为水穿透片剂创建的路径；MELIA 等 [55] 认为，芯吸是基于某种类型崩解剂的纤维结构形成的，该结构会传导水进入片剂中。芯吸过程本身并不是崩解，但片剂吸水后崩解剂颗粒的膨胀或形状恢复，会进一步引发片剂的崩解 [5,49]。Washburn 方程描述了芯吸机制，如式①所示，可解释不同物料的性质变化是如何改变片剂吸水效率的。

$$L^2 = \frac{\gamma \cos\theta}{2\eta} rt \qquad ①$$

式中：L 代表毛细管的长度；γ 代表固 - 液表面张力；θ 代表固 - 液接触角；η 代表液体黏度；r 代表孔半径；t 代表时间。

片剂中的其他成分也可影响片剂的芯吸。例如，MCC 在片剂中常被用作填充剂和崩解剂，其崩解机制之一即芯吸作用；硬脂酸镁过度润滑造成的崩解速度减慢也与其抑制了片剂芯吸作用有关。

2.1.4　其他

除以上研究较多的崩解机制外，还存在其他机制：颗粒间键的断裂 [56]、与水相互作用的物质显示出放热或吸热效应 [3—5]、气体释放 [3] 和酶作用等。

2.2　崩解剂的作用机制

2.2.1　淀粉及其衍生物

溶胀是淀粉类辅料的特性，天然淀粉作为崩解剂使用时，可能需要较高的添加量（10%～15%）[57]。某些天然淀粉通过物理和化学修饰进行改性，可提高崩解性能。例如，ODEKU 等 [58] 将 2 种从山药块茎中获得的酸改性淀粉作为对乙酰氨基酚片剂的崩解剂，观察到天然淀粉经酸水解改性后，制成片

剂的崩解时间明显比天然淀粉制品短。此外，压片工艺的参数可影响淀粉的崩解性能，如酸改性淀粉直接压制成片时显示出更快的崩解速度[59]。DESAI等[52]报道，对于含有淀粉的片剂，压缩力越大、崩解速率越低。在高压片力下制得的片剂，片剂孔隙率低，导致液体渗入受到限制，因此润湿淀粉颗粒所需的时间会更长。

2.2.2 纤维素及其衍生物

纤维素类中的MCC能够在相对较低的压力下发生塑性变形，在低压力下即可制备抗张强度较高的片剂[60]。作为崩解剂，圆柱形MCC颗粒可通过芯吸作用使液体渗入，进而破坏颗粒间的结合作用。处方中MCC的用量通常高达20%。低取代羟丙纤维素（L-HPC）是一种改性的亲水性、水不溶性纤维素，作为片剂崩解剂时用量通常为2%～10%[61]。

2.2.3 交联羧甲纤维素钠（CCS）

CCS属于改性的纤维素，分子中的羧基为其与水结合提供了更多的位置，因此与水的亲和力增加。CCS崩解的主要机制是溶胀[3,62—63]。CCS粉体颗粒通常呈近似圆柱形，吸水后半径增大，但长度变化不大；添加在片剂中作崩解剂时，由于其在片剂中的分布方向是随机的，所以崩解可能是非矢量的。MESNIER等[64]从宏观角度考察了CCS的膨胀性能，展示了滴加1滴含有色素的水后CCS颗粒颜色和形态的变化。结果显示，水被迅速吸收（小于1 s），颗粒体积发生全方位地快速膨胀。BISHARAT等[26]研究了由CCS压制成的片剂在水和40%乙醇中形态随时间的变化情况，同样表明溶胀是CCS诱导片剂崩解的主要机制；并且，在水和40%乙醇中均可见片剂在垂直方向上的膨胀。有研究[20,25]表明，一旦与水接触，CCS的线性链保持其构象，而在非晶区卷曲的聚合物链会被拉伸并引起膨胀，并且在膨胀时是透明的，这是水合凝胶的典型表现。

2.2.4 羧甲淀粉钠（SSG）

SSG的崩解机制是快速吸水而产生剧烈溶胀[62]。亲水性的羧甲基基团有助于将水吸引到聚合物上，磷酸酯基团限制了亲水性官能团的暴露，但也有助于将水保留在聚合物中[61]。因此，为了实现快速溶胀，SSG需要在取代度和交联程度之间达到最佳平衡。SSG颗粒一般呈球形，有研究[22]表明，三大超级崩解剂的溶胀能力为：SSG>CCS>PVPP，且SSG为全向溶胀。BISHARAT等[26]同样检测了用SSG制得的片剂在水和40%乙醇中的膨胀情况。结果显示，与CCS片剂相比，SSG片剂在水中的膨胀速率、膨胀体积（膨胀不仅限于垂直方向，水平方向上也可见扩大）明显大于CCS片剂；但在含有乙醇的溶液中，SSG片剂的溶胀特性则被大幅限制。

2.2.5 交联聚乙烯吡咯烷酮（PVPP）

PVPP的崩解机制为形状恢复。PVPP润湿后具有很高的压实诱导变形能力，可沿压力方向进行形状恢复[20,25]，可能是水分子对聚合链的塑化作用，导致储存的应变能被释放。与MCC和淀粉类崩解剂制备的片剂相比，含有PVPP的片剂没有表现出任何实质性的毛细作用。此外，外加的压缩力使PVPP聚合物基体变形，在一定范围内随着压缩力增大，崩解不会延缓，反而会使应变恢复的程度增大，促进崩解。在此基础上，DESAI等[52]提出了形状记忆聚合物（shape-memory polymers，SMPs）的应变恢复理论。SMPs能够在变形引起应变后恢复到原始形状[51]，BERARDI等[20]通过试验发现，PVPP压制成的片剂在轴向方向上显示出适度的单向膨胀，并在片剂中心逐渐形成2个相互远离的锥体，在膨胀时也没有明显的凝胶化。如BISHARAT等[26]报道，由PVPP颗粒制得的片剂在水中的膨胀程度明显小于SSG片剂与CCS片剂，推测原因是PVPP聚合物没有游离羟基，保水能力比纤维素低[65]。

3 片剂崩解性能的测试方法

目前，片剂崩解时间的测定多遵循各国药典规定的篮法，但该法缺乏对片剂崩解过程的动态、可视化观察。为深入理解片剂崩解过程，研究人员搭建了不同的崩解测试设备，根据测试原理可分为三类：①应力测试法，代表性的方法为质构仪测试法[19,32,66]，其特点主要是能可视化地呈现片剂崩解过程中的应力变化；②过程成像法，主要包括电荷耦合器件（CCD）成像、磁共振成像[67]、太赫兹脉

冲成像[68]和拉曼光谱成像[50,69]，可对片剂崩解过程进行实时图像采集并实现可视化呈现；③光散射粒子检测技术：主要包括“QicPic”粒子成像[70]、聚焦光束反射测量[71]和静态光散射[72]等。光散射技术通常需要与流通池、溶出或崩解装置联用，测量溶液中粒子的数量以及形状，进而寻找与崩解行为的相关性。通过发展新的崩解测试技术，可为崩解机制的研究提供支撑。

4 总结与展望

本研究对片剂崩解过程的影响因素、崩解机制以及常见崩解剂的崩解特性进行了总结。常释片剂的崩解可能不只基于一种机制，而是多种机制共同作用。对常见辅料崩解机制的深入理解，有利于指导片剂处方设计与开发中相关药用辅料和崩解剂的选择，并优化片剂的崩解性能。未来片剂崩解的研究方向包括：①片剂处方设计和优化多依赖于经验或实验设计，研究以数学模型表达片剂制备中关键物料属性、关键工艺参数和片剂崩解行为之间的多维组合与相互作用，有助于践行“质量源于设计”的理念[73]；②受片剂崩解评价方法和评价设备的限制，对片剂崩解过程中颗粒相的溶解、分散等变化规律研究不足，因此应加强片剂崩解评价设备的创新与应用，以助于更好地总结片剂崩解行为规律；③随着技术的发展，出现的新型辅料（如新型崩解剂或预混辅料等）越来越多，应进一步考察其在片剂崩解过程中发挥的作用。

参考文献：

[1] ZARMPI P, FLANAGAN T, MEEHAN E, *et al*. Biopharmaceutical aspects and implications of excipient variability in drug product performance [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2017, **111**: 1-15.

[2] 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.

[3] QUODBACH J, KLEINEBUDDE P. A critical review on tablet disintegration [J]. *Pharm Dev Technol*, 2016, **21**(6): 763-774.

[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] 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.

[7] PISHNAMAZI M, IQBAL J, SHIRAZIAN S, *et al*. Effect of lignin on the release rate of acetylsalicylic acid tablets [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, **124**: 354-359.

[8] 蒋林波. 舒必利片溶出度变化与原料的关联性研究[J]. 中国现代应用药学, 2015, **32**(8): 957-960.

[9] 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.

[10] DESAI P M, ER P X, LIEW C V, *et al*. Functionality of disintegrants and their mixtures in enabling fast disintegration of tablets by a quality by design approach [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2014, **15**(5): 1093-1104.

[11] SADEGHI M, HEMMATI S, SALEHI R, *et al*. Leucine-grafted starch as a new superdisintegrant for the formulation of domperidone tablets [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2019, **50**: 136-144.

[12] AZUBUIKE C P, UBANI-UKOMA U N, AFOLABI A R, *et al*. Evaluation of super-disintegrant potential of acid-modified starch derived from *Borassus aethiopum* (Aracaceae) shoot in paracetamol tablet formulations [J]. *Trop J Pharm Res*, 2020, **19**(3): 459-465.

[13] DRAKSIENE G, KOPUSTINSKIENE D M, LAZAUSKAS R, *et al*. *Psyllium* (*Plantago ovata* Forsk) husk powder as a natural superdisintegrant for orodispersible formulations: a study on meloxicam tablets [J]. *Molecules*, 2019, **24**(18): 3255.

[14] KHAMPENG S, OTSUKA M, PEERAPATTANA J. A novel tablet disintegrant from *Ocimum canum* seeds [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2019, **51**: 18-25.

[15] CARTER J C. The role of disintegrants in solid oral dosage manufacturing [J]. *Phys Rev Lett*, 2002, **7**: 682823.

[16] 丁京伟, 吴建明, 赵　准, 等. 清热解毒分散片辅料处方优选[J]. 中国药业, 2019, **28**(22): 18-21.

[17] EYJOLFSSON R. Crospovidone: position in granulate and disintegration [J]. *Pharmazie*, 1999, **54**: 945.

[18] 徐彬滨, 刘艳飞, 金 亮. 崩解剂的加入方法对恩替卡韦分散片分散均匀性的影响[J]. 中国医药指南, 2013, **11**(24): 68-69.

[19] 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.

[20] BERARDI A, BISHARAT L, BLAIBLEH A, *et al*. A simple and inexpensive image analysis technique to study the effect of disintegrants concentration and diluents type on disintegration [J]. *J Pharm Sci*, 2018, **107**(10): 2643-2652.

[21] DEMINA N B, BOBKOVA N V, SOLODUN E A, *et al*. Influence of various disintegrants on the quality of microcrystalline cellulose tablets [J]. *Pharm Chem J*, 2018, **52**: 781-785.

[22] SACCHETTI M, TEERAKAPIBAL R, KIM K, *et al*. Role of water sorption in tablet crushing strength, disintegration, and dissolution [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2017, **18**(6): 2214-2226.

[23] WREN S A C, ALHUSBAN F, BARRY A R, *et al*. Mechanistic understanding of the link between sodium starch glycolate properties and the performance of tablets made by wet granulation [J]. *Int J Pharm*, 2017, **529**(1/2): 319-328.

[24] ONUKI Y, KOSUGI A, HAMAGUCHI M, *et al*. A comparative study of disintegration actions of various disintegrants using Kohonen's self-organizing maps [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2018, **43**: 141-148.

[25] 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.

[26] BISHARAT L, ALKHATIB H S, MUHAISSEN S, *et al*. The influence of ethanol on superdisintegrants and on tablets disintegration [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2019, **129**: 140-147.

[27] 刘淑集, 许雅洁, 刘智禹, 等. 基于崩解时限的牡蛎糖原片剂配方组合优化研究[J]. 渔业研究, 2016, **38**(6): 453-459.

[28] ABBAS G, HANIF M, RASUL A, *et al*. Box-Behnken design: a statistical approach to evaluate the effect of crosslinked carboxymethyl cellulose and sodium starch glycolate on release kinetics of drug [J]. *Acta Pol Pharm Drug Res*, 2018, **75**(4): 965-975.

[29] MORETON R C. Disintegrants in tableting [M]// AUGSBURGER B L, HOAG S W. Pharmaceutical dosage forms – tablets. Rational design and formulation. 3rd Ed. Boca Raton: CRC Press, 2008.

[30] MARKL D, MACLEAN N, MANN J, *et al*. Tablet disintegration performance: effect of compression pressure and storage conditions on surface liquid absorption and swelling kinetics [J]. *Int J Pharm*, 2021, **601**: 120382.

[31] BASALEH S, BISHARAT L, CESPI M, *et al*. Temperature: an overlooked factor in tablet disintegration [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2020, **151**: 105388.

[32] TOMAS J, SCHÖNGUT M, DAMMER O, *et al*. Probing the early stages of tablet disintegration by stress relaxation measurement [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2018, **124**: 145-152.

[33] BERARDI A, BAUHUBER S, SAWAFTA O, *et al*. Alginates as tablet disintegrants: understanding disintegration mechanisms and defining ranges of applications [J]. *Int J Pharm*, 2021, **601**: 120512.

[34] LIU Y, LI P, QIAN R, *et al*. A novel and discriminative method of *in vitro* disintegration time for preparation and optimization of taste-masked orally disintegrating tablets of carbinoxamine maleate [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2018, **44**(8): 1317-1327.

[35] ZARMPI P, FLANAGAN T, MEEHAN E, *et al*. Biopharmaceutical understanding of excipient variability on drug apparent solubility based on drug physicochemical properties: case study-hypromellose (HPMC) [J]. *AAPS J*, 2020, **22**(2): 49.

[36] XI H, REN J, NOVAK J M, *et al*. The effect of inorganic salt on disintegration of tablets with high loading of amorphous solid dispersion containing copovidone [J]. *Pharm Res*, 2020, **37**(4): 70.

[37] PANDEY P, LEVINS C, PAFIAKIS S, *et al*. Enhancing tablet disintegration characteristics of a highly water-soluble high-drug-loading formulation by granulation process [J]. *Pharm Dev Technol*, 2018, **23**(6): 587-595.

[38] 夏春燕, 肖 伟, 徐 冰, 等. 天舒片素片崩解时间实时放行检验研究[J]. 中国中药杂志, 2020, **45**(2): 250-258.

[39] QUODBACH J, MOUSSAVI A, TAMMER R, *et al*. Assessment of disintegrant efficacy with fractal dimensions

from real-time MRI [J]. *Int J Pharm*, 2014, **475**(1/2): 605-612.

[40] 叶相印, 赵海宁, 王亚静, 等. 基于广义回归神经网络的中药片剂崩解时限预测[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, **27**(7): 121-126.

[41] KONDO K, NIWA T, DANJO K. Evaluation of disintegration properties of orally rapidly disintegrating tablets using a novel disintegration tester [J]. *Chem Pharm Bull* (Tokyo), 2012, **60**(10): 1240-1248.

[42] SHAMJUDDIN A, ANUAR M S, TAHIR S M. Characteristics of tableted roselle (*Hibiscus sabdariffa* Linn.) with addition of sodium starch glycolate [J]. *Part Sci Technol*, 2014, **32**(4): 384-391.

[43] SINKA I C, MOTAZEDIAN F, COCKS A C F, *et al*. The effect of processing parameters on pharmaceutical tablet properties [J]. *Powder Technol*, 2009, **189**(2): 276-284.

[44] TOSHEV K, STOJANOVSKA N A, UGARKOVIC S. Effect of binder, lubricant and compression force levels on hardness and disintegration time of immediate release tablets with a high-dose API – a 3^3 full-factorial design [J]. *Macedon Pharm Bull*, 2020, **66**(Suppl 1): 135-136.

[45] 丛佳亮, 杨白雪, 马一楠, 等. 表面活性剂对疏水片面润湿性的调节及其对崩解和药物释放的影响[J]. 沈阳药科大学学报, 2020, **37**(2): 106-112.

[46] LI P, FENG B, JIANG H, *et al*. A novel forming method of traditional Chinese medicine dispersible tablets to achieve rapid disintegration based on the powder modification principle [J]. *Sci Rep*, 2018, **8**(1): 10319.

[47] 马飞燕. 药用MCC质量与其片剂应用性能的相关性研究[D]. 西安: 陕西科技大学硕士学位论文, 2020.

[48] 韩　丽, 张定堃, 秦春凤, 等. 分散片常用辅料粉体学参数的测定及微粉硅胶对中药分散片崩解性能的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2013, **33**(11): 844-849.

[49] PATEL N R, HOPPONENT R E. Mechanism of action of starch as a disintegrating agent in aspirin tablets [J]. *J Pharm Sci*, 1966, **55**(10): 1065-1068.

[50] ČAPKOVÁ-HELEŠICOVÁ T, PEKÁREK T, SCHÖNGUT M, *et al*. New designed special cells for Raman mapping of the disintegration process of pharmaceutical tablets [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2019, **168**: 113-123.

[51] LENG J, LAN X, LIU Y, *et al*. Shape-memory polymers and their composites: stimulus methods and applications [J]. *Prog Mater Sci*, 2011, **56**(7): 1077-1135.

[52] DESAI P M, LIEW C V, HENG P W. Understanding disintegrant action by visualization [J]. *J Pharm Sci*, 2012, **101**(6): 2155-2164.

[53] DE SCHOENMAKER B, VAN DER SCHUEREN L, DE VRIEZE, *et al*. Wicking properties of various polyamide nanofibrous structures with an optimized method [J]. *J Appl Polym Sci*, 2011, **120**(1): 305-310.

[54] KRAUSBAUER E, PUCHKOV M, BETZ G, *et al*. Rational estimation of the optimum amount of non-fibrous disintegrant applying percolation theory for binary fast disintegrating formulation [J]. *J Pharm Sci*, 2008, **97**(1): 529-541.

[55] MELIA C D, DAVIS S S. Review article: mechanisms of drug release from tablets and capsules. I: disintegration [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 1989, **3**(3): 223-232.

[56] FERRARI F, BERTONI M, BONFERONI M C, *et al*. Investigation on bonding and disintegration properties of pharmaceutical materials [J]. *Int J Pharm*, 1996, **136**(1/2): 71-79.

[57] GORDON M S, CHATTERJEE B, CHOWHAN Z T. Effect of the mode of croscarmellose sodium incorporation on tablet dissolution and friability [J]. *J Pharm Sci*, 1990, **79**(1): 43-47.

[58] ODEKU O A, AKINWANDE B L. Effect of the mode of incorporation on the disintegrant properties of acid modified water and white yam starches [J]. *Saudi Pharm J*, 2012, **20**(2): 171-175.

[59] ODEKU O A, PICKER-FREYER K M. Characterization of acid modified *Dioscorea* starches as direct compression excipient [J]. *Pharm Dev Technol*, 2009, **14**(3): 259-270.

[60] AL-KHATTAWI A, ALYAMI H, TOWNSEND B, *et al*. Evidence-based nanoscopic and molecular framework for excipient functionality in compressed orally disintegrating tablets [J]. *PloS One*, 2014, **9**(7): e101369.

[61] OUGI K, OKADA K, LEONG K H, *et al*. Effect of the molecular mobility of water adsorbed by disintegrants on storage-induced hydrolytic degradation of acetylsalicylic acid incorporated into tablets under humid conditions [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2020, **154**: 105502.

[62] SOUNDARANATHAN M, VIVATTANASETH P, WALSH E, *et al*. Quantification of swelling characteristics of pharmaceutical particles [J]. *Int J Pharm*, 2020, **590**: 119903.

[63] TERUKINA T, TAKIZAWA T, IIOKA S, *et al*.

Characterization of the viscoelasticity of disintegrants by dynamic rheological analysis [J]. *Powder Technol*, 2021, **392**: 150-156.

[64] MESNIER X, ALTHAUS T O, FORNY L, *et al*. A novel method to quantify tablet disintegration [J]. *Powder Technol*, 2013, **238**: 27-34.

[65] JAIN S P, MEHTA D C, SHAH S P, *et al*. Melt-in-mouth pellets of fexofenadine hydrochloride using crospovidone as an extrusion-spheronisation aid [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2010, **11**(2): 917-923.

[66] SCHEUERLE R L, GERRARD S E, KENDALL R A, *et al*. Characterising the disintegration properties of tablets in opaque media using texture analysis [J]. *Int J Pharm*, 2015, **486**(1/2): 136-143.

[67] BROUWERS J, ANNEVELD B, GOUDAPPEL G J, *et al*. Food-dependent disintegration of immediate release fosamprenavir tablets: *in vitro* evaluation using magnetic resonance imaging and a dynamic gastrointestinal system [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2011, **77**(2): 313-319.

[68] AL-SHARABI M, MARKL D, MUDLEY T, *et al*. Simultaneous investigation of the liquid transport and swelling performance during tablet disintegration [J]. *Int J Pharm*, 2020, **584**: 119380.

[69] QUEIROZ A L P, WOOD B, FAISAL W, *et al*. Application of percolation threshold to disintegration and dissolution of ibuprofen tablets with different microcrystalline cellulose grades [J]. *Int J Pharm*, 2020, **589**: 119838.

[70] WILSON D, WREN S, REYNOLDS G. Linking dissolution to disintegration in immediate release tablets using image analysis and a population balance modelling approach [J]. *Pharm Res*, 2011, **29**(1): 198-208.

[71] KAIL N, MARQUARDT W, BRIESEN H. Process analysis by means of focused beam reflectance measurements [J]. *Ind Eng Chem Res*, 2009, **48**(6): 2936-2946.

[72] QUODBACH J, KLEINEBUDDE P. A new apparatus for real-time assessment of the particle size distribution of disintegrating tablets [J]. *J Pharm Sci*, 2014, **103**(11): 3657-3665.

[73] 石国琳, 徐 冰, 林兆洲, 等. 中药质量源于设计方法和应用: 工艺建模[J]. 世界中医药, 2018, **13**(3): 543-549.

广告索引

封二：《中国医药工业杂志》征订信息

封三：鲁南厚普制药有限公司

封底：苏州海顺包装材料有限公司

1173、1215 页：公益广告