

[制剂工艺]

天麻素包衣微粉口服冻干片制备

王维婷^{1,2}, 熊智灵², 赵鑫¹, 刘志刚^{2*}

(1. 天津中医药大学, 天津 301617; 2. 华润三九医药股份有限公司, 广东 深圳 518110)

摘要: **目的** 制备天麻素包衣微粉口服冻干片。**方法** 流化床底喷法制备包衣微粉, 再进一步制成口服冻干片。在单因素试验基础上, 以甘露醇用量、普鲁兰多糖用量、黄原胶用量为影响因素, 外观性状、水分、崩解时间、沉降体积比的综合评分为评价指标, Box-Behnken 法优化处方, 考察其掩味效果、外观性状、水分、崩解时间、沉降体积比、含量均匀度、溶出度。**结果** 最佳处方为甘露醇用量 44.20 mg/片, 普鲁兰多糖用量 3.70 mg/片, 黄原胶用量 1.30 mg/片, 包衣微粉用量 66.67 mg/片, 三氯蔗糖用量 1.5 mg/片, 综合评分为 17.43 分。所得口服冻干片掩味效果、外观性状、含量均匀度良好, 崩解时间 3~5 s, 在模拟口腔环境中 (pH 6.8 磷酸盐缓冲液) 3 min 内溶出度低于 5%, 在模拟胃部环境 (pH 1.2 盐酸) 中 15 min 内溶出度高于 85%。**结论** 天麻素包衣微粉口服冻干片口感良好, 吞服方便, 制备工艺简便可行, 可为其他口服冻干片、气味不良原料药的口感改良提供一种新思路。

关键词: 天麻素; 包衣微粉; 口服冻干片; 制备; 流化床底喷法; Box-Behnken 法; 质量评价

中图分类号: R944

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2025)09-2856-07

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2025.09.005

Preparation of oral lyophilized tablets of gastrodin-coated micropowder

WANG Wei-ting^{1,2}, XIONG Zhi-ling², ZHAO Xin¹, LIU Zhi-gang^{2*}

(1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China; 2. Huarun Sanjiu Pharmaceutical Co., Ltd., Shenzhen 518110, China)

ABSTRACT: **AIM** To prepare the oral lyophilized tablets of gastrodin-coated micropowder. **METHODS** Fluidized bed bottom spray method was adopted in the preparation of coated micropowder, after which the oral lyophilized tablets were further prepared. With mannitol consumption, pullulan consumption and xanthan gum consumption as influencing factors, comprehensive score for appearance traits, moisture, disintegration time and the sedimentation volume ratio as an evaluation index, the formulation was optimized by Box-Behnken method, then the taste-masking effect, appearance traits, moisture, disintegration time, content uniformity and dissolution rate were investigated. **RESULTS** The optimal formulation was determined to be 44.20 mg/tablet for mannitol consumption, 3.70 mg/tablet for pullulan consumption, 1.30 mg/tablet for xanthan gum consumption, 66.67 mg/tablet for coated micropowder, and 1.5 mg/tablet for sucralose micropowder, the comprehensive score was 17.43. The obtained oral lyophilized tablets demonstrated good taste-masking effect, appearance traits and content uniformity with the disintegration time of 3-5 s, whose dissolution rates were less than 5% within 3 min in the simulated oral environment (phosphate buffer solution at pH 6.8) and more than 85% within 15 min in the simulated gastric environment (hydrochloric acid solution at pH 1.2). **CONCLUSION** The oral lyophilized tablets of gastrodin-coated micropowder display good taste, ease of swallowing and simple and feasible preparation process, which can provide a new idea for the taste improvement of other oral lyophilized tablets

收稿日期: 2025-01-06

基金项目: 深圳市生物医药产业重大公共服务平台项目 (XMHT20220104051); 深圳高新区发展专项计划创新平台建设项目 (20230714G77045222)

作者简介: 王维婷 (1999—), 女, 硕士生, 研究方向为中药新制剂、新剂型、新技术。Tel: 17852626709, E-mail: WANGWEITING@999.com.cn

* 通信作者: 刘志刚 (1977—), 男, 硕士, 副主任中药师, 研究方向为中药新制剂、新剂型、新技术。Tel: 13510850945, E-mail: liuzhigang@999.com.cn

and unpleasant-smelling raw medicines.

KEY WORDS: gastrodin; coated micropowder; oral lyophilized tablets; preparation; fluidized bed bottom spray method; Box-Behnken method; quality evaluation

癫痫是一种临床常见的脑部疾病,影响全世界约7 000万人^[1],多发于儿童(5~9岁)和老年人(80岁左右)^[2],并且这2种人群均存在药物吞咽困难的问题。天麻素是天麻主要活性成分之一,具有抗癫痫作用,临床效果良好^[3-8],目前相关上市剂型包括片剂、胶囊剂与注射剂,其中片剂和胶囊剂体积较大,对于吞咽困难的人群存在难以服用问题;注射剂虽然适用于上述人群,但用药时会产生痛感,故三者依从性均较低。

口服冻干片是一种固体速释制剂,采用冷冻干燥法将制剂中的水分快速升华后,获得疏松多孔的骨架结构,遇到少量水即可快速崩解,故无需用水送服,仅凭唾液便能在口腔中崩散,尤其适用于吞咽困难患者^[9-13],但其崩解后会使得药物快速接触口腔,故对口感要求较高^[14-16]。天麻素本身具有强烈的苦味,将其制成口服冻干片后的口感会使大多数人无法接受,造成临床用药局限性。因此,本实验先对天麻素进行掩味处理,制成包衣微粉,再进一步制成口服冻干片,可为该成分临床用药剂型的选择提供参考,并为改善其他气味不良的原料药与冻干片提供思路。

1 材料

1.1 试剂 天麻素(批号20240108,江苏汉斯通药业有限公司)。微晶纤维素丸芯(批号ZS236011,珠海市东辰制药有限公司);Eudragit E100(批号B201201624,德国赢创工业集团);滑石粉(批号202402114,广西龙胜华美滑石开发有限公司);甘露醇(批号192100012,美国SPI Pharma公司);山梨醇(批号F303C240401,湖北葛店人福药用辅料有限责任公司);麦芽糊精(批号230402,天津信诚康达药业有限公司);乳糖(批号P220703,江苏道宁药业有限公司);蔗糖(批号20230215,广西糖业集团良圻制糖有限公司);普鲁兰多糖(批号2024060201,山东康纳馨生物科技股份有限公司);明胶[批号150LB8,罗赛洛(广东)明胶有限公司];黄原胶(批号20230904,江苏神华药业有限公司);羟丙甲纤维素E50(批号PDR543866,美国杜邦公司);三氯蔗糖(批号A0068500001100,江西阿尔法高科药业有限公司);磷酸(批号20230711,天津市科密

欧化学试剂有限公司);乙腈(批号F23NCE203,美国Fisher Chemical公司)。

1.2 仪器 FBDGC-20型流化床(石家庄奥星制药设备有限公司);CTFD-18S型冻干机(青岛永合创信电子科技有限公司);AX2202ZH型电子天平(常州奥豪斯仪器有限公司);XPE56型电子天平(瑞士Mettler-Toledo公司);Waters Arc HPLC型高效液相色谱仪(美国Waters公司);U3000型高效液相色谱仪(美国Thermo公司);JIT Phamar 5000型SEM/场发射扫描电子显微镜(日本Hitachi公司);BT-1001型智能粉体学测定仪(丹东百特仪器有限公司);Mastersize 3000型激光粒度分布仪(马尔文帕纳科公司)。

2 方法与结果

2.1 天麻素含量测定 采用HPLC法。

2.1.1 色谱条件 Kromasil 100-5-C₁₈色谱柱(4.6 mm×150 mm, 5 μm);流动相0.05%磷酸-乙腈(97:3);体积流量1 mL/min;柱温25℃;检测波长220 nm;进样量10 μL。

2.1.2 对照品溶液制备 精密称取天麻素对照品10 mg,置于200 mL量瓶中,流动相溶解并稀释定容,即得(50 μg/mL)。

2.1.3 供试品溶液制备 取口服冻干片1片,置于50 mL量瓶中,加入适量流动相,超声处理10 min以使其完全溶解,放冷至室温,流动相定容,精密量取5 mL,置于50 mL量瓶中,稀释定容,摇匀,即得。

2.1.4 专属性试验 取口服冻干片空白片1片,按“2.1.3”项下方法制成辅料空白溶液。取对照品、供试品、辅料空白溶液适量,微孔滤膜过滤,取续滤液,在“2.1.1”项色谱条件下进样测定。结果,空白辅料无干扰,表明该方法专属性良好。

2.1.5 线性关系考察 精密称取天麻素对照品适量,按“2.1.2”项下方法分别制备质量浓度为10、20、50、70、100、150、200 μg/mL的溶液,在“2.1.1”项色谱条件下进样测定。以对照品质量浓度为横坐标(X),峰面积为纵坐标(Y)进行回归,得方程为 $Y=19\ 589X+12\ 266(R^2=0.999\ 9)$,在10~200 μg/mL范围内线性关系良好。

2.1.6 检测限、定量限考察 将对照品溶液逐级

稀释成不同质量浓度，在“2.1.1”项色谱条件下进样测定。结果，对照品质量浓度为 0.05 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时，信噪比为 3 : 1，即为检测限；对照品质量浓度为 0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时，信噪比为 10 : 1，即为定量限。

2.1.7 重复性试验 取同一批口服冻干片，按“2.1.3”项下方法平行制备 6 份供试品溶液，微孔滤膜过滤，取续滤液，在“2.1.1”项色谱条件下进样测定，测得天麻素含量 RSD 为 1.87%，表明该方法重复性良好。

2.1.8 中间精密密度试验 由不同人员在不同时间采用不同仪器，按“2.1.3”项下方法平行制备 6 份供试品溶液，微孔滤膜过滤，取续滤液，在“2.1.1”项色谱条件下进样测定，并与“2.1.7”项下 6 份供试品溶液进行比较，测得天麻素含量 RSD 为 1.48%，表明该方法中间精密密度良好。

2.1.9 稳定性试验 精密吸取对照品、供试品溶液适量，微孔滤膜过滤，取续滤液，于 0、2、4、8、12、24 h 在“2.1.1”项色谱条件下进样测定，测得天麻素峰面积 RSD $\leq 0.5\%$ ，表明溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.1.10 加样回收率试验 按“2.1.3”项下方法制备供试品溶液，加入处方量空白辅料，置于 9 个量瓶中，分为 3 组，每组 3 份，分别加入天麻素对照品 20、25、30 mg，流动相溶解并定容，分别制成 80%、100%、120% 水平，微孔滤膜过滤，取续滤液，在“2.1.1”项色谱条件下进样测定，计算回收率。结果，天麻素加样回收率为 96%~100%，RSD 为 0.17%~0.84%。

2.2 包衣微粉制备及质量评价

2.2.1 制备方法 称取天麻素原料药适量，加入纯化水制成 250 mg/mL 溶液。将处方量微晶纤维素丸芯（100~200 μm ）置于流化床中，在风量 50 m^3/h 、进风温度 55~65 $^\circ\text{C}$ 、雾化压力 100~150 kPa、物料温度 38~45 $^\circ\text{C}$ 条件下进行底喷上药，待空白丸芯增重 100% 时干燥，得到上药微粉。称取 Eudragit E100 适量，加入 70% 乙醇至完全溶解，置于磁力搅拌器上，边搅拌边加入滑石粉，制成 5% 包衣混悬液。称取上药微粉适量，置于流化床中，在风量 40 m^3/h 、进风温度 33~47 $^\circ\text{C}$ 、雾化压力 150~240 kPa、物料温度 28~29 $^\circ\text{C}$ 下进行底喷包衣，增重至 25%，干燥，即得。

2.2.2 评价指标

2.2.2.1 粒径 采用激光粒度分布仪测定粒径，

以空气为介质，将样品加入干法分散系统的进料斗中，分别测定累积粒度分布数 10%、50%、90% 时所对应的粒径 D_{10} 、 D_{50} 、 D_{90} 及其分布范围和分布宽度，平行 3 次，取平均值，公式见（1）和（2）。结果， D_{10} 为 252 μm ， D_{50} 为 309 μm ， D_{90} 为 379 μm ，粒径分布范围为 127 μm ，粒径分布宽度为 0.41，切面微观结构见图 1。

$$\text{粒径分布范围} = D_{90} - D_{10} \quad (1)$$

$$\text{粒径分布宽度} = (D_{90} - D_{10}) / D_{50} \quad (2)$$

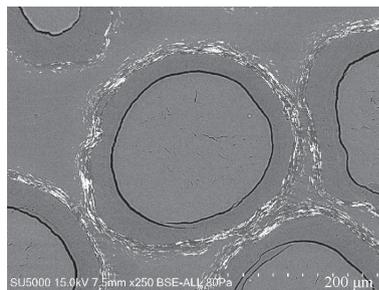


图 1 天麻素包衣微粉切面微观结构

Fig. 1 Section microstructure of gastrodin-coated micropowder

2.2.2.2 掩味性能 体外溶出法：模拟口腔 pH 环境（约 5.5~7.0）^[17]，设定转速 30 r/min，溶出介质 pH 6.8 磷酸盐缓冲液，介质体积 900 mL，结果见图 2。由此可知，包衣增重 25% 的药物 10 min 内容出量低于 1.5%，60 min 内不超过 20%，而包衣增重 40% 以上时 1 h 内几乎无溶出，表明制剂掩味效果较好，符合要求。

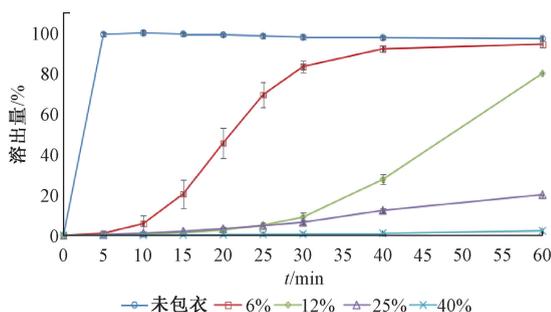


图 2 天麻素包衣微粉溶出曲线 ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

Fig. 2 Dissolution curves for gastrodin-coated micropowder ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

感官评价法：采用随机单盲方式，安排 6 名志愿者分别对掩味处理的包衣微粉（增重 25%）及无掩味处理者进行口尝，分别取 0.1 g 置于口腔中含服 1 min 后吐出，评价味道。结果，经掩味处理的包衣微粉在口腔中几乎无苦味，而无掩味处理者入口即有强烈苦味，难以忍受。

2.3 口服冻干片制备及质量评价

2.3.1 制备方法 称取纯化水适量，加入辅料，搅拌至溶解后加入包衣微粉制成混悬液，精密称定质量后分装至冻干模具中，在-80℃下预冻2h，即得。

2.3.2 评价指标 由6名志愿者进行评分，包括外观性状、水分、崩解时间、沉降体积比，每个指标5个等级，对应0~5分，总分20分，分值与口服冻干片质量呈正比。再计算综合评分Y，公式^[18]为Y=外观性状分数+水分分数+崩解时间分数+沉降体积比分数。

2.3.2.1 外观性状 观察口服冻干片颜色、成型、粘壁情况。颜色均一，片型完整，摔打后不掉粉，粘壁总面积占铝窝面积不超过10%，得5分；颜色不均匀，1种颜色占片剂比例80%~90%，取出片型完整，边缘不整齐，摔打后轻微掉粉，轻微粘壁，粘壁总面积占铝窝面积不超过10%~20%，得4分；颜色不均匀，1种颜色占片剂比例70%~80%，取出片型不完整，边缘不整齐，摔打后掉粉，中度粘壁，粘壁总面积占铝窝面积不超过20%~30%，得3分；颜色不均匀，1种颜色占片剂比例60%~70%，取出片型易碎，摔打后裂开，较严重粘壁，粘壁总面积占铝窝面积不超过30%~40%，得2分；颜色不均匀，1种颜色占片剂比例50%~60%，取出片型易碎，摔打后破碎伴碎渣，严重粘壁，粘壁总面积占铝窝面积不超过40%~50%，得1分。

2.3.2.2 水分 采用使用快速水分测定仪检测，水分不大于5%，得5分；水分5%~7%，得4分；水分7%~9%，得3分；水分9%~10%，得2分；水分大于10%，得1分。

2.3.2.3 崩解时间 取口服冻干片6片，在同一高度置于装有40 mL 37℃纯化水的培养皿中，直至完全崩散，记录崩解时间^[18]。崩解时间5s以内，得5分；崩解时间5~10s，得4分；崩解时间10~30s，得3分；崩解时间30~60s，得2分；崩解时间60s以上，得1分。

2.3.2.4 沉降体积比 将混悬液倒入50 mL量筒中，考察15 min内沉降情况，计算公式为沉降体积比=包衣微粉沉降后高度/包衣微粉原始高度。5 min内沉降体积比≥0.97，15 min内≥0.95，得5分；5 min内沉降体积比≥0.95，15 min内≥0.90，得4分；5 min内沉降体积比≥0.90，15 min内≥0.60，得3分；5 min内沉降体积比≥0.6，15 min

内≥0.3，得2分；5 min内沉降体积比≥0.3，15 min内≥0.1，得1分。

2.3.3 单因素试验

2.3.3.1 骨架剂种类、用量 表1~2显示，以甘露醇为骨架剂制备的口服冻干片外观性状良好，崩解时间短，并且其用量越大，片型越好，但崩解时间也越长，故最终确定为50 mg/片。

表1 骨架剂种类筛选结果

种类	外观性状	崩解时间
甘露醇	片型完整,颜色均一,表面光洁,轻微粘壁	9.2 s
山梨醇	片型塌陷,颜色分布不均,表面粗糙,严重粘壁,无法完整取出	>1 min
麦芽糊精	片剂表面有裂纹,颜色分布稍不均,粘壁严重	6.1 s
蔗糖	片型塌陷,颜色分布不均,表面粗糙,严重粘壁,无法完整取出	>1 min

表2 甘露醇用量筛选结果

甘露醇用量/mg	外观性状	崩解时间/s
10	片型松软易散,颜色均一,表面光洁,几乎不粘壁	3.2
30	片型松软易散,颜色均一,表面光洁,几乎不粘壁	4.5
50	片型完整,颜色均一,表面光洁,轻微粘壁	6.1
70	片型完整,颜色均一,表面光洁,轻微粘壁	9.2
90	片型完整,颜色均一,表面光洁,严重粘壁	10.0
140	片型完整,颜色均一,表面光洁,严重粘壁	16.5

2.3.3.2 粘合剂种类、用量 表3~4显示，以普鲁兰多糖为粘合剂制备的口服冻干片外观性状良好，崩解时间短，并且其用量越大，片型越好，但崩解时间也越长，故最终确定为5 mg/片。

表3 粘合剂种类筛选结果

种类	外观性状	崩解时间
普鲁兰多糖	片型完整,颜色均一,表面光洁,轻微粘壁	8.6 s
明胶	片型完整,颜色均一,表面略粗糙,轻微粘壁	>1 min

表4 普鲁兰多糖用量筛选结果

普鲁兰多糖用量/mg	外观性状	崩解时间/s
1	片型边缘不整齐,颜色均一,表面光洁,少许粘壁	10.3
5	片型完整,颜色均一,表面光洁,轻微粘壁	9.2
9	片型完整,颜色均一,表面光洁,轻微粘壁	10.8
15	片型完整,颜色均一,表面光洁,轻微粘壁	12.0
20	片型完整,颜色均一,表面光洁,几乎不粘壁	14.2

2.3.3.3 助悬剂浓度 黄原胶以其良好的助悬效果而广泛应用于口服混悬液等制剂中，故本实验选择其作为助悬剂。表5显示，黄原胶浓度越低，崩

解时间越短，但混悬体系越不稳定，导致含量均匀度差；黄原胶浓度越高，崩解时间越长，同时过黏混悬液注样精确度降低，导致含量均匀度变差，故最终确定为0.15%，并且混悬液黏度为110 cp。

表5 黄原胶浓度筛选结果

Tab. 5 Results for xanthan gum concentration screening

黄原胶浓度/%	黏度/cp	沉降体积比			崩解时间
		5 min	10 min	15 min	
0.05	31	0.05	0.05	0.05	5.3 s
0.10	58	0.20	0.13	0.13	7.3 s
0.15	110	0.98	0.94	0.90	9.0 s
0.20	177	1	0.98	0.94	>1 min
0.25	251	1	1	1	>1 min
0.30	301	1	1	1	>1 min
0.50	684	1	1	1	>1 min

2.3.4 Box-Behnken法 在单因素试验基础上，以甘露醇用量(A)、普鲁兰多糖用量(B)、黄原胶用量(C)为影响因素，综合评分(Y)为评价指标，采用Design Experts 13软件进行三因素三水平考察，因素水平见表6，结果见表7。

表6 Box-Behnken法因素水平

Tab. 6 Factors and levels for Box-Behnken method

因素	水平		
	-1	0	1
A 甘露醇用量/mg	30	50	70
B 普鲁兰多糖用量/mg	1	5	9
C 黄原胶用量/mg	0.8	1.2	1.6

表7 Box-Behnken法设计与结果

Tab. 7 Design and results for Box-Behnken method

试验号	A 甘露醇用量/mg	B 普鲁兰多糖用量/mg	C 黄原胶用量/mg	Y 综合评分/分
1	30	1	1.2	16.51
2	70	1	1.2	16.00
3	30	9	1.2	16.40
4	70	9	1.2	14.75
5	30	5	0.8	13.55
6	70	5	0.8	13.76
7	30	5	1.6	16.45
8	70	5	1.6	13.60
9	50	1	0.8	14.26
10	50	9	0.8	14.65
11	50	1	1.6	16.50
12	50	9	1.6	16.10
13	50	5	1.2	17.18
14	50	5	1.2	17.58
15	50	5	1.2	17.15
16	50	5	1.2	17.50
17	50	5	1.2	17.60

通过Design Experts 13软件对表7数据进行拟合，得方程为 $Y=17.4-0.6A-0.1712B+0.8038C-$

$0.285AB-0.765AC-0.1975BC-1.26A^2-0.2248B^2-1.8C^2$ ($R^2=0.9833$)，方差分析见表8。由此可知，各因素均有显著影响($P<0.01$)，影响程度依次为 $C>A>B$ ；模型 $P<0.01$ ，具有高度显著性；失拟项 $P>0.05$ ，表明模型拟合效果良好，可用于预测分析。

表8 方差分析结果

Tab. 8 Results for analysis of variance

来源	离均差平方和	自由度	均方	F值	P值
模型	33.18	9	3.69	45.86	<0.0001
A	2.88	1	2.88	35.83	0.0006
B	0.2346	1	0.2346	2.92	0.1313
C	5.17	1	5.17	64.29	<0.0001
AB	0.3249	1	0.3249	4.04	0.0843
AC	2.34	1	2.34	29.12	0.0010
BC	0.1560	1	0.1560	1.94	0.2062
A ²	6.71	1	6.71	83.45	<0.0001
B ²	0.2127	1	0.2127	2.65	0.1479
C ²	13.64	1	13.64	169.66	<0.0001
残差	0.5627	7	0.0804	—	—
失拟项	0.3694	3	0.1231	2.55	0.1940
误差	0.1933	4	0.0483	—	—
总离差	33.74	16	—	—	—

响应面分析见图3，得到最优处方为甘露醇用量44.17 mg/片，普鲁兰多糖用量3.67 mg/片，黄原胶用量1.32 mg/片，综合评分为17.64分，结合实际情况，将其修正为甘露醇用量44.20 mg/片，普鲁兰多糖用量3.70 mg/片，黄原胶用量1.30 mg/片。天麻素包衣微粉用量66.67 mg/片(相当于天麻素25 mg/片)，三氯蔗糖用量1.5 mg/片。

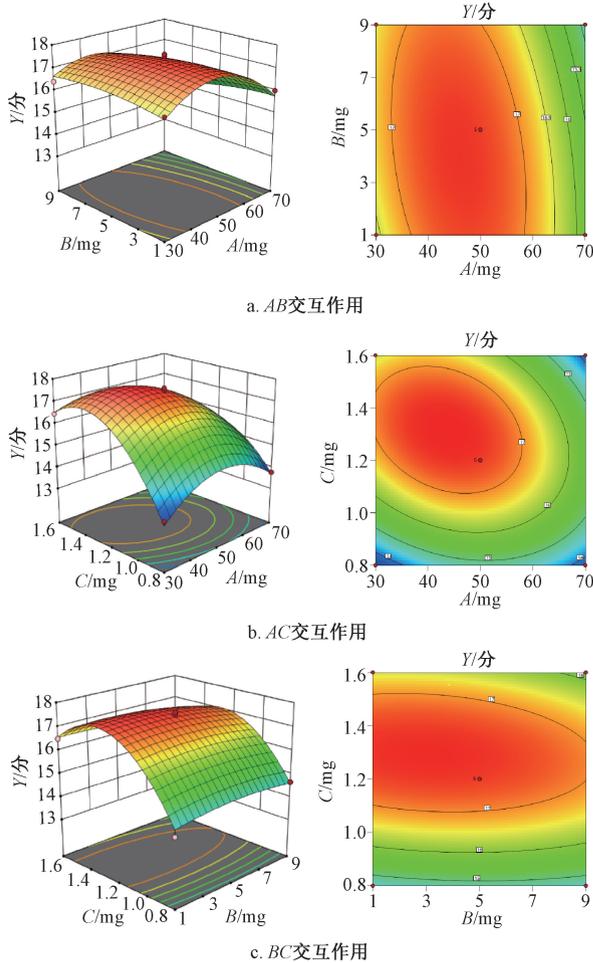
按照上述优化处方制备3批口服冻干片，测得综合评分分别为17.24、17.53、17.54分，平均值为17.43分，与预测值17.64分接近(相对误差1.19%)，表明模型预测性良好。

2.3.5 口服冻干片质量评价

2.3.5.1 掩味效果 体外溶出度：按“2.2.2.2”项下方法操作，发现经掩味处理的口服冻干片3 min内容出量低于5%，而无掩味处理者均大于85%，表明前者在模拟口腔环境中的溶出度较低，具有良好的掩味效果。

感官评价：按“2.2.2.2”项下方法操作，发现经掩味处理的口服冻干片甜度适中，无明显苦味和沙砾感，整体口感良好，而无掩味处理者虽然入口无沙砾感，但具有浓烈的苦味，并且与矫味剂的甜味冲突，味道怪异，难以忍受。

2.3.5.2 外观性状、水分、崩解时间、沉降体积比 按“2.3.4”项下优化处方制备3批口服冻干



注：A、B、C、Y分别为甘露醇用量、普鲁兰多糖用量、黄原胶用量、综合评分。

图3 各因素响应面图

Fig. 3 Response surface plots for various factors

片，考察其外观性状、水分、崩解时间，同时对中间体包衣微粉混悬液在15 min内的沉降体积比进行测定，结果见表9，切面微观结构如图4。

表9 外观性状、水分、崩解时间、沉降体积比测定结果 (n=3)

Tab. 9 Results for appearance characteristics, moisture, disintegration time and settling volume ratio determination (n=3)

试验号	外观	水分/%	崩解时间/s	沉降体积比
1	片型完整,表明光滑,颜色均一,成型性好	3.35	5.00	0.98
2	片型完整,表明光滑,颜色均一,成型性好	3.02	4.67	0.97
3	片型完整,表明光滑,颜色均一,成型性好	3.00	3.83	0.98

2.3.5.3 含量均匀度 随机取“2.3.4”项下3批口服冻干片各10片，按“2.1.3”项下方法制备供试品溶液，测定含量均匀度，发现均小于12，表明该指标良好。

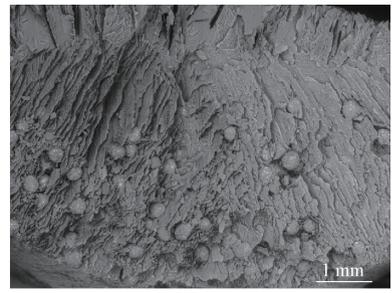


图4 天麻素包衣微粉口服冻干片切面微观结构

Fig. 4 Section microstructure of oral lyophilized tablets of gastrodin-coated micropowder

2.3.5.4 溶出度 根据普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则，选择pH 1.2盐酸缓冲液作为溶出介质，模拟胃部pH环境，取口服冻干片6片，检测其30 min内溶出度，结果见图5。由此可知，经掩味处理的口服冻干片15 min内溶出量大于85%，与无掩味处理者接近，表明制剂在胃部可快速溶出，掩味基本不影响药物溶出和吸收。

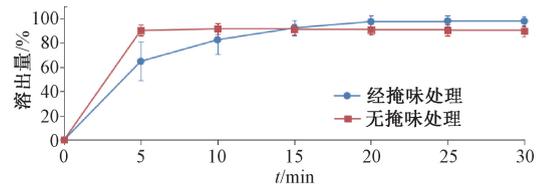


图5 天麻素包衣微粉口服冻干片溶出曲线 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Fig. 5 Dissolution curves for oral lyophilized tablets of gastrodin-coated micropowder ($\bar{x} \pm s, n=6$)

3 讨论

3.1 掩味方式选择 目前，常见的药物掩味方式主要通过添加矫味剂来改善制剂口味，但不能覆盖后者本身苦味，仍可能存在口味不佳的问题。本实验在矫味剂的基础上结合粉末包衣技术改善天麻素气味，发现经包衣处理的天麻素包衣微粉口服冻干片在口感方面远优于未经包衣处理者，表明该技术具有良好的掩味效果，并且其适用范围广，载药量大，易工业化生产，是较成熟的一种手段^[9,19-24]。

3.2 掩味评价方式选择 关于药物适口性的评价方法尚无统一标准，主要包括体外溶出、感官、电子舌等^[25]，其中体外溶出操作简单，重复性好。因此，本实验通过配制温度适宜、pH值相近的介质溶液来模拟口腔环境，分别以振摇、静置的方式来模拟舌头蠕动、静置的状态，最终根据溶出量高低判断药物在口腔中的释放情况，评估制剂掩味效果^[25-26]，同时以志愿者感官评价辅助判断。但口腔是较复杂的环境，介质溶液无法完全模拟唾液特

征,而且本实验所使用介质的体积远高于口腔中实际分泌唾液的,可能会与制剂在口腔中的实际溶出行为存在一定差异,需在今后加以改进。

3.3 辅料选择 各辅料影响程度依次为黄原胶>甘露醇>普鲁兰多糖,其中黄原胶与甘露醇交互作用显著,并且前者用量主要影响制剂崩解和含量均匀度,后者用量主要影响冻干片硬度和外观,而普鲁兰多糖作用不显著。因此,后续可进一步优化处方,减少普鲁兰多糖用量。

参考文献:

[1] Ngugi A K, Bottomley C, Fegan G, *et al.* Premature mortality in active convulsive epilepsy in rural Kenya: causes and associated factors[J]. *Neurology*, 2014, 82(7): 582-589.

[2] Falco-Walter J. Epilepsy—definition, classification, pathophysiology, and epidemiology[J]. *Semin Neurol*, 2020, 40(6): 617-623.

[3] 吴纪添,张永全,胡芷颖,等.天麻对癫痫的影响及潜在机制[J].*中国医学创新*, 2023, 20(2): 184-188.

[4] 夏烈新,陈立铭,彭晓艳,等.天麻素对癫痫大鼠海马神经元IL-1 β 、TNF- α 及IL-10的影响[J].*临床神经病学杂志*, 2017, 30(3): 209-212.

[5] 郑婷婷,金美玉,张莉.天麻素对幼鼠癫痫的改善及对海马区星形胶质细胞增生的抑制作用研究[J].*广州中医药大学学报*, 2021, 38(9): 1955-1962.

[6] 张旭,张永水.天麻素联合卡马西平治疗脑梗死继发癫痫的有效性及安全性[J].*临床医学研究与实践*, 2022, 7(17): 75-77.

[7] 陶琳.天麻素联合左乙拉西坦对癫痫患者TNF- α 、CRP、IL-6、IL-8水平的影响[J].*医学理论与实践*, 2021, 34(12): 2039-2041.

[8] 潘永丽,张涛,刘金之.天麻提取物的抗癫痫和神经保护作用[J].*神经病学与神经康复学杂志*, 2017, 13(3): 142-145.

[9] 李聘,檀丽萍,吴茜,等.冻干型口崩片的研究进展[J].*中国药师*, 2020, 23(11): 2253-2257.

[10] Chandrasekhar R, Hassan Z, Alhusban F, *et al.* The role of formulation excipients in the development of lyophilised fast-disintegrating tablets[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2009, 72(1): 119-129.

[11] 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.

[12] Ibrahim A H, Rosqvist E, Smått J H, *et al.* Formulation and optimization of lyophilized nanosuspension tablets to improve the physicochemical properties and provide immediate release of silymarin[J]. *Int J Pharm*, 2019, 563: 217-227.

[13] 张俊杰,王伟,李晨,等.口腔崩解片制剂新技术及其研究进展[J].*中国新药杂志*, 2020, 29(7): 738-743.

[14] 朱笑颜,戴俊东,郭鹏川,等.盐酸小檗碱树脂复合物冻干口崩片的制备及质量评价[J].*中国药学杂志*, 2024, 59(8): 724-731.

[15] 何朝星,杜宇坤,杨鑫,等.应用电子舌和感官评定方法考察孟鲁司特钠口崩片的掩味效果[J].*中国药学杂志*, 2020, 55(16): 1354-1357.

[16] 樊莉,曾媛,谢向阳,等.盐酸苯海拉明咖啡因口崩片的研究[J].*药学实践与服务*, 2023, 41(1): 45-49.

[17] 张威风,李国相,戚淑叶,等.体外溶出试验在药品适口性评价中的应用进展[J].*中国医药工业杂志*, 2024, 55(5): 637-644; 651.

[18] 吴雪纯,邱旖,吴婧楠,等.星点设计-效应面法优化盐酸多奈哌齐冻干型口崩片的制备工艺[J].*中南药学*, 2023, 21(4): 870-875.

[19] 赵祥君,秦焕云,邵冰梅,等.中药苦味呈现机制、掩味技术及其评价方法研究进展[J].*中成药*, 2024, 46(1): 170-176.

[20] 孔祥安妮,赵磊,展文珍,等.掩味用辅料及其应用[J].*药学学报*, 2023, 58(11): 3179-3184.

[21] 徐弋翀,张艺华,裴蕊,等.儿童微粉包衣制剂技术研究进展[J].*中国现代应用药学*, 2023, 40(22): 3090-3096.

[22] 赵磊,孔祥安妮,李畅,等.基于制剂工艺的掩味技术研究进展[J].*药学学报*, 2023, 58(11): 3185-3190.

[23] 肖珍,李周,孙杨杨,等.中成药掩味技术研究进展[J].*中国中药杂志*, 2021, 46(2): 333-339.

[24] 黄茜,季巧遇.中药苦味物质掩味技术及应用[J].*亚太传统医药*, 2017, 13(22): 74-76.

[25] 郭冬雪,胡风,韩园园,等.儿童中药制剂掩味及口感评价方法研究进展[J].*亚太传统医药*, 2023, 19(7): 189-194.

[26] 黄蓓莉,钱勇,林巧平.药物掩味技术及其评价方法研究进展[J].*中国医药工业杂志*, 2017, 48(11): 1559-1568.