

## • 药剂与工艺 •

## 儿童友好型小儿复方鸡内金速溶散的设计与评价

刘 惠<sup>1</sup>, 仇 敏<sup>1</sup>, 刘 潜<sup>2</sup>, 林俊芝<sup>3</sup>, 陈振彩<sup>2</sup>, 郭治平<sup>4</sup>, 杨 明<sup>2\*</sup>, 张定堃<sup>1,5\*</sup>

1. 成都中医药大学药学院 西南特色中药资源国家重点实验室, 四川 成都 611137
2. 江西中医药大学 经典名方现代中药创制全国重点实验室, 江西 南昌 330004
3. 成都中医药大学附属医院 代谢性疾病中医药调控四川省重点实验室, 四川 成都 610072
4. 四川厚德医药科技有限公司, 四川 成都 610041
5. 成都中医药大学天府中医药创新港 四川省经典名方二次创新开发工程研究中心, 四川 成都 611930

**摘要:** 目的 针对小儿复方鸡内金散腥臭气、苦味等口感不佳问题, 采用粉体改性技术改良创新为儿童友好型小儿复方鸡内金速溶散。方法 通过志愿者视觉模拟评分法、溶化性评价方法等, 筛选速溶散的掩味剂、分散剂种类与用量。采用常规粉体性质测量方法比较小儿复方鸡内金散与小儿复方鸡内金速溶散的粒径、比表面积、密度、休止角、接触角、微观形态、吸湿性等粉体学性质差异。采用近红外脑功能成像技术和志愿者感官评价方法对比评价2种散剂气、味、砂粒感、溶化性等口感差异。结果 添加处方量0.85%的 $\beta$ -环糊精可显著掩蔽鸡内金的腥臭气与苦味, 添加处方量49.15%的木糖醇可使速溶散在15s内快速溶化, 溶化效果最好。传统散剂改良为速溶散后, 粒径显著降低, 粒径累积分布90%时对应粒径( $D_{90}$ )从311.539  $\mu\text{m}$ 降低至58.389  $\mu\text{m}$ , 比表面积从0.0658  $\text{m}^2/\text{g}$ 增加至1.0182  $\text{m}^2/\text{g}$ , 振实密度由0.8212  $\text{g}/\text{mL}$ 减小至0.6107  $\text{g}/\text{mL}$ , 休止角由47.6°增大至55.3°。口感多模态评价结果表明, 志愿者对速溶散的依从性更佳, 速溶散几乎无苦味, 仅具轻微腥臭味、砂粒感, 明显甜味, 溶化时间(14.8 $\pm$ 6.3) s; 而传统散剂具有较弱苦味、腥臭味, 明显砂粒感, 甜味较淡, 溶化时间(26.7 $\pm$ 8.5) s。结论 小儿复方鸡内金散的速溶化改良实现了“口腔速溶、无水服药”功能, 显著提升了服药口感, 为中药儿童药或传统散剂的现代改良提供了新的思路和方法。

**关键词:** 中药速溶散; 鸡内金; 掩味; 粉体改性; 口感评价

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2024)14-4670-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.14.005

## Design and evaluation of children-friendly Child Compound Endothelium Corneum Instant Powder

LIU Hui<sup>1</sup>, QIU Min<sup>1</sup>, LIU Qian<sup>2</sup>, LIN Junzhi<sup>3</sup>, CHEN Zhencai<sup>2</sup>, GUO Zhiping<sup>4</sup>, YANG Ming<sup>2</sup>, ZHANG Dingkun<sup>1,5</sup>

1. State Key Laboratory of Southwestern Chinese Medicine Resources, School of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China
2. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, National Key Laboratory of Classic and Famous Prescriptions for Modern Chinese Medicine Creation, Nanchang 330004, China
3. TCM Regulating Metabolic Diseases Key Laboratory of Sichuan Province, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China
4. Sichuan Houde Pharmaceutical Technology Co., Ltd., Chengdu 610041, China
5. Sichuan Provincial Engineering Research Center of Innovative Redevelopment of Famous Classical Formulas, Tianfu TCM Innovation Harbour, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611930, China

收稿日期: 2024-01-10

基金项目: 国家自然科学基金项目(82173991); 四川省科技支撑计划项目(2022YFS0442); 四川省科技支撑计划项目(2022YFS0429)

作者简介: 刘 惠, 硕士研究生, 研究方向为中药制剂研发。E-mail: lh3281583808@163.com

\*通信作者: 张定堃, 教授, 硕士生导师, 从事中药新药制剂研发与质量评价、新剂型、新技术研究。E-mail: zhangdingkun@cduetcm.edu.cn  
杨 明, 教授, 博士生导师, 从事中药新剂型、新技术、新工艺研究。E-mail: yangming16@126.com

**Abstract: Objective** In order to solve the problems of poor taste such as fishy odor and bitterness in Child Compound Endothelium Corneum (CCEC, 小儿复方鸡内金) Powder, the powder modification technology was used to improve and prepare a children-friendly CCEC instant powder. **Methods** The types and dosage of masking agent and dispersants were investigated by volunteer visual simulation score method and self-established solubility evaluation method. The differences in powder properties such as particle size, specific surface area, density, angle of rest, contact angle, scanning electron microscopy images and moisture absorption between CCEC powder and instant powder were compared by conventional powder property measurement methods. Using near-infrared brain function imaging technology and volunteer sensory evaluation method to comparatively evaluate taste differences such as odor, taste, gritty sensation and solubility between the two powders. **Results** Adding 0.85% of the prescription amount  $\beta$ -cyclodextrin could significantly mask the fishy odor and bitterness of Jineijin (*Galli Gigerii Endothelium Corneum*, GGEC), and adding 49.15% xylitol of the prescription could make the instant power quickly dissolve within 15 s, with the best dissolution effect. The improved instant powder's particle size was significantly reduced compared to traditional powder, the corresponding particle size when the cumulative distribution of particle size is 90% ( $D_{90}$ ) from 311.539  $\mu\text{m}$  decreased to 58.389  $\mu\text{m}$ . The specific surface area increased from 0.065 8  $\text{m}^2/\text{g}$  to 1.018 2  $\text{m}^2/\text{g}$ , the compacted density decreased from 0.821 2  $\text{g}/\text{mL}$  to 0.610 7  $\text{g}/\text{mL}$ , and the angle of rest increased from 47.6° to 55.3°. The results of multimodal evaluation of taste indicated that volunteers had better compliance with instant powder. Instant powder had almost no bitterness, with a slight fishy odor and gritty sensation, with a clear sweet taste and the dissolution time was (14.8  $\pm$  6.3) s. While traditional powder had a weak bitterness and fishy odor, a clear gritty sensation, a light sweetness and the dissolution time was (26.7  $\pm$  8.5) s. **Conclusion** The oral rapid dissolution improvement of CCEC powder has achieved the function of "oral rapid dissolution and anhydrous taking medicine", significantly improving the taste of medication, and providing new ideas and methods for the modern improvement of traditional Chinese medicine for children or traditional powders.

**Key words:** traditional Chinese medicine instant powder; *Galli Gigerii Endothelium Corneum*; masking taste; powder modification; evaluation of taste

儿童为“稚阴稚阳”之体，脏腑易虚易实、易寒易热，容易发生食积或消化不良，影响儿童的健康成长。小儿复方鸡内金散（Child Compound Endothelium Corneum, CCEC）由鸡内金、六神曲组成，是小儿常用消食化积药，可有效治疗因饮食不当引起的各种消化障碍问题<sup>[1-2]</sup>。临床观察证实，儿童连续 2 周服用 CCEC，食欲提高、食量增加、体质量上升，总有效率达 96.15%<sup>[3]</sup>。小儿复方鸡内金咀嚼片可辅助治疗小儿消化不良、小儿腹泻等，与枯草杆菌二联活菌颗粒联用能显著增长体质量、恢复食欲<sup>[4]</sup>，与多潘立酮联用可显著改善胃肠激素水平，促进胃排空<sup>[5]</sup>。

CCEC 是传统散剂，鸡内金、六神曲分别粉碎成细粉，加入白砂糖粉、淀粉，混匀，过筛，即得。该制剂因鸡内金含有苦味氨基酸而呈现一定的苦味，热水冲服时还伴随显著而特殊的腥臭气<sup>[6-7]</sup>。作为传统散剂，服用时砂粒感明显，口腔残留量多，不利于儿童愉快服药。如何实现传统散剂的“适儿化”改良，亟待探讨，这也被列入 2023 年度中医药重大科学问题、工程技术难题和产业技术问题<sup>[8]</sup>。

中药速溶散是结合中药粉体改性技术、中药矫味技术、原药前处理技术所制备的一种在口腔中能快速溶化、具有良好口感的新型中药粉末类制剂，

具有“口腔速溶、无水服药”的技术特点<sup>[9-10]</sup>。该剂型既具有固体粉末的形式特征，便于抑苦掩味；又能入口即溶，快速变形为液体，利于儿童吞服。针对 CCEC 存在的口感不佳、砂粒感强、口腔残留量多、小儿服用不便等问题，本研究采用中药速溶散的制备思路，筛选其掩味辅料、速溶辅料的种类与用量，采用多模态评价方法研究制剂处方与制备工艺对口感的影响，以期为 CCEC 的改良创新奠定基础，推动中药儿童药的高质量发展。

## 1 材料

### 1.1 仪器与设备

HX-200 型高速中药粉碎机，浙江省永康市溪岸五金药具厂；RC-3 型溶出度测试仪，天津天大天发科技有限公司；SYFM-8II 型振动式药物超微粉碎机，济南倍力公司；MS2000 型激光粒度仪，英国马尔文公司；HYL-1001 型多功能粉体物理特性测试仪，丹东市皓宇科技有限公司；OCA20 型视频光学接触角测定仪，德国 Dataphysics 公司；ASAP2460 型全自动比表面积及孔隙度测定仪，美国麦克公司；ZEISS Sigma 300 型扫描电子显微镜（SEM），德国卡尔蔡司光学有限公司。

### 1.2 药材与试剂

六神曲，批号 Z51021552，四川科星药业有限

公司, 经成都中医药大学药学院许润春副教授鉴定为六神曲 *Massa Medicata Fermentata* 是由鲜辣蓼、青蒿、鲜苍耳、赤小豆等中药加入面粉混合后经发酵而成的曲剂的炮制加工品; 鸡内金 *Gallus gallus domesticus* Brisson, 批号 20220615, 购自于四川新荷花中药饮片股份有限公司, 经成都中医药大学药学院许润春副教授鉴定为雉科动物家鸡的干燥沙囊内壁; 蔗糖, 批号 20230620, 广西八鲤生物制药有限公司; 木糖醇, 批号 123021901, 山东福田药业有限公司;  $\beta$ -环糊精, 批号 20220907, 山东滨州智源生物科技有限公司; 麦芽糖醇, 批号 20220315, 湖南九典宏阳制药有限公司; 乳糖, 批号 2023020121, 山东绿健生物技术有限公司; 甘露醇, 批号 112303037, 青岛明月海藻集团有限公司; 赤藓糖醇, 批号 20230203, 山东三元生物科技股份有限公司。

## 2 方法与结果

### 2.1 志愿者感官评价实验

**2.1.1 志愿者的筛选与训练<sup>[11]</sup>** 筛选志愿者条件如下: 年龄 22~28 岁, 无严重过敏、无遗传病史、无胆囊炎、无不良嗜好、近期无病史, 实验前 1 d 未饮酒, 未吸入刺激性气味气体。分别用白醋、白酒、水配制溶液, 志愿者随机选取 2 种溶液辨别其气味, 完全正确则通过嗅觉测试。分别用柠檬酸、蔗糖、硫酸奎宁、鞣酸、食盐配制酸、甜、苦、涩、咸味溶液, 志愿者随机选取 3 种溶液辨别其味道, 完全正确则通过味觉测试。两轮测试都通过后即进行正式感官评价实验, 共筛选合格志愿者 12 名, 实验前均自愿签订知情同意书。

#### 2.1.2 评价方法

(1) 溶液样品评价方法: 量取 20 mL 溶液样品, 志愿者含于口中 15 s, 此间口腔做漱口动作, 使舌头和口腔充分感受药物, 15 s 后吐出, 感受样品余味, 按照表 1 评价标准, 进行视觉模拟评分 (visual analogue score, VAS), 评价品尝过程中感受到的味道。评价结束后漱口休息, 待味觉完全恢复后评价下 1 个样品, 每组样品平行 3 次。

(2) 粉末样品评价方法: 称取适量粉末样品,

表 1 感官评定标准

Table 1 Sensory scoring standards and corresponding scores

评价程度	评价分值	评价程度	评价分值	评价程度	评价分值
无	0	较弱	(2, 4]	较强	(6, 8]
轻微	(0, 2]	明显	(4, 6]	剧烈	(8, 10]

置于志愿者鼻前方 2~3 cm 轻轻嗅闻; 取上述粉末样品 1 g, 志愿者放于口中含服, 按照表 1 评价标准, 记录含服过程中样品的气味、味道、口感、溶化时间。评价结束后漱口休息, 待嗅觉、味觉完全恢复后评价下 1 个样品, 每组样品平行 3 次。

(3) 功能性近红外光谱 (functional near-infrared spectroscopy, FNIRS) 脑成像评价方法: 称取适量粉末样品, 放于已佩戴好脑部 NIRS 数据采集设备的志愿者鼻前方 2~3 cm 轻轻嗅闻, 感受样品气味 30 s, 记录与嗅觉相关的脑区氧合血红蛋白 (oxyhemoglobin, HbO) 参数水平<sup>[12]</sup>。称取上述粉末样品 1 g, 放入志愿者口中含服, 品尝 30 s, 记录与味觉相关的脑区 HbO 参数水平<sup>[13]</sup>。评价结束后漱口休息, 待嗅觉、味觉完全恢复后评价下 1 个样品, 每组样品平行 3 次。

### 2.2 溶化性评价实验

参考《中国药典》2020 年版四部通则“0931 溶出度与释放度测定法”第一法篮法, 建立速溶性评价方法如下: 称取粉末样品 1 g, 平铺于转篮 [丝径为 (0.28±0.03) mm, 网孔为 (0.65±0.06) mm] 内; 溶出杯内加入适量水, 设置温度 37 °C; 溶出杯底部配置一束光, 便于观察溶化过程和转篮内的粉末残留情况 (图 1)。将转篮降入溶出杯, 粉体表面恰好水平面齐平, 以转速 200 r/min 开启转动, 计时转篮内粉体样品完全溶化的时间。

### 2.3 掩味剂用量筛选

CCEC 苦味主要来源于鸡内金<sup>[6]</sup>, 入口苦感较强且苦味滞留时间长。课题组前期预试发现,  $\beta$ -环糊精对鸡内金苦味掩蔽效果显著。选择  $\beta$ -环糊精作为掩味剂, 制备含  $\beta$ -环糊精 1%、2%、3%、4%、5% 的鸡内金样品。鸡内金原粉和上述样品分别加入 38 °C 温水配制成 0.1 g/mL 溶液, 评价小组对其进行苦

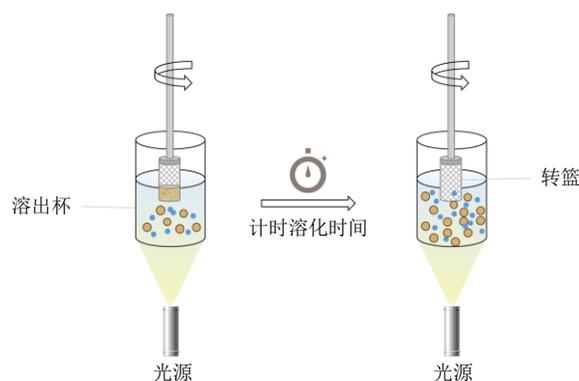


图 1 溶化性评价装置

Fig. 1 Solubility evaluation device

味评价,以入口苦味峰值和余味苦味峰值为评价指标,比较不同加入量β-环糊精对鸡内金苦味的掩蔽效果。不同用量β-环糊精掩蔽鸡内金苦味的结果如表2所示。β-环糊精加入量从0增加至5%时,样品的入口苦味从7.5分降低至2.5分,余味苦味从6.8分降低至2.2分,掩蔽效果显著。β-环糊精掩蔽效果与加入量相关,当掩味剂用量为5%时,入口苦味轻微,余味苦味明显减弱,志愿者普遍较能接受,综合考虑β-环糊精掩蔽效果和辅料的使用空间,选择鸡内金用量的5%作为β-环糊精的加入量。

表2 不同β-环糊精加入量的鸡内金样品入口苦味和余味苦味 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Table 2 Taste bitterness and aftertaste bitterness of GGEc containing different amounts of β-cyclodextrin ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

β-环糊精的 加入量/%	评分	
	入口苦味	余味苦味
0	7.46 ± 0.45	6.79 ± 1.01
1	6.83 ± 1.09	6.38 ± 1.43
2	6.33 ± 1.09	6.29 ± 1.23
3	5.29 ± 1.03	5.58 ± 1.16
4	4.00 ± 1.09	4.29 ± 1.23
5	2.46 ± 1.48	2.21 ± 1.21

## 2.4 分散剂种类筛选

分散剂是速溶散实现“速溶”的关键。选择允许在食品、药品中适量添加的6种常用糖醇类辅料蔗糖、乳糖、木糖醇、甘露醇、赤藓糖醇、麦芽糖醇<sup>[14]</sup>,按照原制剂处方药辅比例,设定药粉与糖醇类辅料比例为1:1,分别制备由以上分散剂组成的小儿复方鸡内金速溶散样品。上述样品各称取1g,参考“2.2”项下溶化性评价方法和“2.1.2(2)”项下志愿者感官评价方法,以溶化时间为评价指标,对上述样品进行溶化性评价。由不同分散剂所制备的小儿复方鸡内金速溶散的溶化时间评价结果如表3所示。不同分散剂制成的速溶散溶化时间差异明显,溶化时间从(2.1 ± 0.2) min到(8.8 ± 0.6) min不等;其中,木糖醇系样品溶化时间最短,仅2 min左右;赤藓糖醇、甘露醇、乳糖系样品溶化时间3~4 min;麦芽糖醇系样品溶化时间7 min左右;蔗糖系样品溶化时间(8.8 ± 0.6) min最长。不同分散剂系样品在口腔内的溶化时间差异不大,所有样品基本可以在30 s内实现“口腔速溶”,其中木糖醇系样品在口腔内溶化时间(14.7 ± 5.7) s最短,蔗糖系样品在口腔内溶化时间(28.6 ± 6.6) s最长。2种评

表3 自建溶化性评价方法和志愿者感官评价方法评价由不同分散剂所制备速溶散的溶化时间 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Table 3 Dissolution time of instant powder made from different excipients evaluated by self-established solubility evaluation method and volunteer sensory evaluation method ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

分散剂种类	自建评价法溶化 时间/min	感官评价法 溶化时间/s
木糖醇	2.13 ± 0.19	14.70 ± 5.66
赤藓糖醇	4.34 ± 0.10	21.40 ± 5.93
甘露醇	3.08 ± 0.24	20.90 ± 6.72
乳糖醇	3.99 ± 0.18	19.50 ± 6.35
麦芽糖醇	6.81 ± 0.36	23.10 ± 6.81
蔗糖	8.81 ± 0.61	28.60 ± 6.62

价方法都表明木糖醇系样品溶化性最佳,故选择木糖醇作为本制剂的速溶辅料。根据掩味剂用量、分散剂种类考察结果,确定本制剂的处方组成为鸡内金17.00%、六神曲33.00%、β-环糊精0.85%、木糖醇49.15%。

## 2.5 样品的制备

2.5.1 CCEC的制备 参照卫生部药品标准中药成方制剂第十四册(WS3-B-2656-97),将鸡内金34g、六神曲66g分别粉碎成细粉,加入白砂糖粉40g、淀粉60g,混匀,过筛,即得。

2.5.2 小儿复方鸡内金速溶散的制备 将鸡内金、六神曲干燥,粉碎成粗粉。取原药粗粉500g(鸡内金170g、六神曲330g),投入超微振动磨中,超微粉碎20min;再取β-环糊精8.5g、木糖醇491.5g投入超微振动磨中,和原药共同粉碎、混合3min。振动磨参数均为介质填充率80%,柱状不锈钢介质,振幅5.5mm,制得小儿复方鸡内金速溶散,密封保存,备用。

## 2.6 粉体学性质测定

2.6.1 粒径的测定 采用马尔文MS2000激光粒度仪干法测定样品的粒径分布,测定粒子体积累积分布达到10%、50%、90%所对应的粒径( $D_{10}$ 、 $D_{50}$ 、 $D_{90}$ )<sup>[15]</sup>。

2.6.2 密度的测定 按照《中国药典》2020年版四部通则“0993堆密度和振实密度测定法”,采用HYL-1001型多功能粉体物理特性测试仪测定样品的松密度、振实密度,振实频率300次/min,振幅3mm,平行测定3次。

2.6.3 休止角的测定 采用HYL-1001型多功能粉

体物理特性测试仪测定样品的休止角, 每次测量中取3个不同位置测定休止角, 平行测定3次。

**2.6.4 比表面积的测定** 取适量样品于待测管中, 在45℃下脱气8h, 采用Micromeritics ASAP 2460全自动比表面及孔隙度分析仪 N<sub>2</sub> 吸附测定样品的比表面积及单点吸附总孔体积。

**2.6.5 粒径、密度、休止角、比表面积及单点吸附总孔体积测定结果** 小儿复方鸡内金速溶散和传统散剂的粒径、密度、休止角、比表面积及单点吸附总孔体积测定结果如表4所示。在超微粉碎设备的高频震动下, 产生的研磨、剪切等作用力使得物料

细化、分散, 粒径、密度等粉体学性质发生不同程度的改变。2种散剂粒径差异明显, 速溶散的粒径基本控制在60 μm以下, 其D<sub>10</sub>、D<sub>50</sub>、D<sub>90</sub>分别为2.836、13.205、58.389 μm; 传统散剂的中值粒径在110 μm左右, 其D<sub>10</sub>、D<sub>50</sub>、D<sub>90</sub>分别为8.297、109.436、311.539 μm。结合图2可知, 速溶散粒径分布曲线呈单峰, 粒径分布较稳定; 而传统散剂粒径分布曲线呈双峰, 粒径组成不均匀。在粉末制剂中, 粒径会影响药物与分散介质间的分散均匀性, 粒径越小, 药物与介质间的有效接触面积越大, 分散均匀性越好, 产品质量越高。

表4 粒径、密度、休止角、比表面积及单点吸附总孔体积的测试结果

Table 4 Determination of particle size, density, angle of repose, specific surface area and total pore volume

样品	粒径/μm			松密度/ (g·mL <sup>-1</sup> )	振实密度/ (g·mL <sup>-1</sup> )	休止角/(°)	比表面积/ (m <sup>2</sup> ·g <sup>-1</sup> )	单点吸附总孔 体积/(cm <sup>3</sup> ·g <sup>-1</sup> )
	D <sub>10</sub>	D <sub>50</sub>	D <sub>90</sub>					
速溶散	2.836	13.205	58.389	0.488 2±0.007 6	0.821 2±0.003 9	55.277 8±0.419 4	1.018 2	3.58×10 <sup>-3</sup>
传统散剂	8.297	109.436	311.539	0.405 2±0.011 5	0.610 7±0.000 0	47.611 1±0.855 3	0.065 8	3.18×10 <sup>-4</sup>

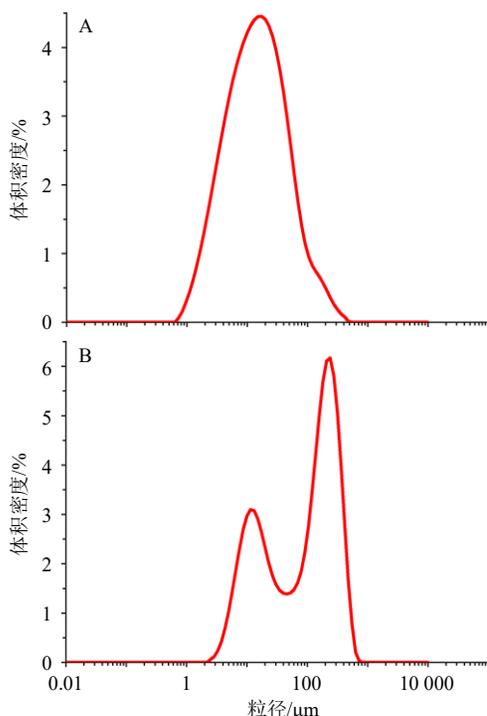


图2 速溶散(A)和传统散剂(B)的粒径分布

Fig. 2 Particle size distribution of instant powder (A) and traditional powder (B)

粒径的减小伴随着粉体密度增加、休止角增大。粉末粒径越小, 粉体堆积时形成的孔隙空间更小, 即密度更大, 粉体填充性更好, 也导致流动性变差。流动性与粒子形状、粒子间作用力、粉体表面性质等诸多因素有关, 主要与粒径相关<sup>[18]</sup>。速溶散流动

性差主要影响产品的剂量包装, 可采取添加助流剂或润滑剂来降低粉体间摩擦力; 或者对粉体适当干燥, 降低粉体间吸湿作用; 也可在封装时对粉体适当充气或抖动下料, 以降低粉体在封装管道中堵塞的可能性。

与传统散剂相比, 速溶散的比表面积、单点吸附总孔体积均增加, 速溶散的比表面积和单点吸附总孔体积分别约是传统散剂的15、10倍。比表面积和孔隙体积越大, 粉体的表面自由能更高、空隙容量更多, 遇水时能吸附更多水分子进入粉体内部, 更有利于“速溶”。

**2.6.6 接触角的测定<sup>[16]</sup>** 采用压片机, 将样品压制成片, 压片参数为片质量0.3g, 直径12mm, 硬度15N。选择片剂光滑面为测试面, 丙三醇为探测液, 探测液体积为15 μL, 速率为0.3 μL/s, 平行测定3次。小儿复方鸡内金速溶散和传统散剂的接触角测定结果如图3所示。接触角是衡量固体表面润湿性能的重要参数, 是固体表面化学成分与液体、气体共同作用至平衡的结果。由图3可知, 速溶散在丙三醇溶液中的接触角(71.6°)小于传统散剂(77.7°), 表明速溶散润湿性强于传统散剂, 亲水性更好, 遇水时更易快速润湿、溶散。实验过程发现, 探测液为去离子水时, 探测液接触速溶散后迅速渗入粉体内部, 空气、探测液、样品三者之间不能达到平衡, 未能形成接触角。丙三醇亲水性强, 质地黏稠, 接

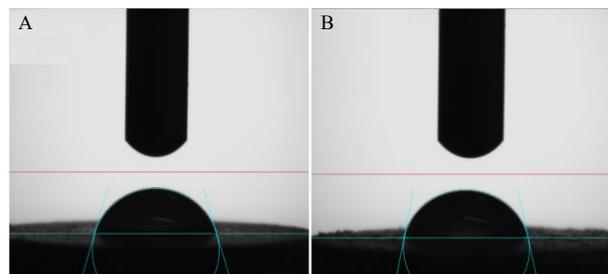


图3 速溶散 (A) 和传统散剂 (B) 的接触角  
Fig. 3 Angle of contact of instant powder (A) and traditional powder (B)

触样品后可与样品、空气相互作用至保持平衡，因此本实验选择丙三醇取代去离子水作为探测液。

**2.6.7 微观形态的观察** 取样品少许，置于离子溅射装置中，在粉末表面镀上 2 nm 厚金颗粒，加电压 10 kV，SEM 观察外观形态，并采集图像。小儿复方鸡内金速溶散和传统散剂的 SEM 测定结果如图 4 所示。2 种粉末粒径大小不等，均有粒径较大的不规则块状，可能是因为鸡内金主要由角蛋白组成，难以精细粉碎。与传统散剂相比，传统散剂的粒径差异大，块状物的体积更大、数量更多。中药高速粉碎机剪切作用力有限，难以细化物料，是传统散剂砂粒感明显的主要原因。物料在超微振动磨作用下完成超微粉碎、均匀分散，使得辅料小粒子分散在主药周围，增加粉体的比表面积，改善粉体的润湿性，这是速溶散实现口腔“速溶”的重要原因。

**2.6.8 吸湿性的测定<sup>[15]</sup>**

(1) 吸湿速率：取适量粉末样品，置于底部含有五氧化二磷干燥器内 24 h，平衡水分。将底部盛

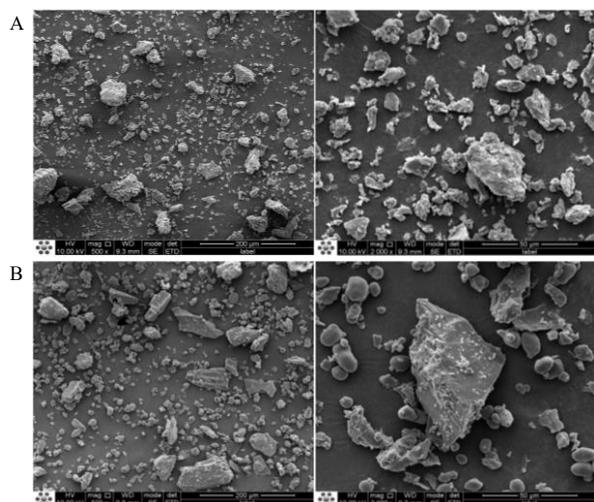


图4 速溶散 (A) 和传统散剂 (B) 的 SEM 图  
Fig. 4 SEM images of instant powder (A) and traditional powder (B)

有饱和氯化钠盐溶液的干燥器放入 25 °C 恒温培养箱中 24 h，平衡湿度。在已恒定质量的扁形称量瓶底部，均匀铺放厚度约 3 mm 的已平衡水分的样品，精密称定质量，再将称量瓶敞开放置于上述干燥器中，于 25 °C 恒温培养箱中存放，定时 (4、8、12、24、48、96 h) 称定质量，计算吸湿率，得吸湿曲线。

吸湿率 = (粉体吸湿后质量 - 粉体吸湿前质量) / 粉体吸湿前质量

(2) 临界相对湿度 (critical relative humidity, CRH)：配制饱和醋酸钾盐溶液 (RH 22.45%)、44.40% 硫酸溶液 (RH 37.10%)、饱和碳酸钾溶液 (RH 42.76%)、饱和溴化钠盐溶液 (RH 66.00%)、饱和氯化钠盐溶液 (RH 77.00%)、饱和氯化钾盐溶液 (RH 88.00%) 6 种不同湿度的溶液，置于 25 °C 恒温培养箱中 24 h，平衡湿度。

在已恒定质量的扁形称量瓶底部，均匀铺放厚度约 3 mm 的已平衡水分的样品，精密称定质量后置于分别盛有上述 6 种不同湿度的饱和盐溶液的干燥器中，在 25 °C 恒温培养箱中放置 7 d 后取出，精密称定质量，计算吸湿率。以相对湿度为横坐标、吸湿率为纵坐标作图，在吸湿曲线两端做切线，两切线交点的横坐标即为 CRH。

(3) 吸湿率及 CRH 小儿复方鸡内金速溶散和传统散剂的吸湿率及 CRH 测定结果分别如表 5 和图 5 所示。由表 5 可知，随着放置时间的增加，速溶散和传统散剂的吸湿率在不断增加。速溶散的吸湿百分率增长较快，传统散剂在 48 h 后吸湿率趋于平缓，且 96 h 时速溶散的吸湿率比传统散剂更大，且速溶散和传统散剂的 CRH 分别为 70.21% 和 70.83%，说明速溶散的吸湿性更佳，更易润湿、溶水，与其粒径、密度、接触角等粉体性质符合。

**2.7 多模态口感评价方法的建立**

采用志愿者感官评价和 FNIRS 脑成像评价，分别对小儿复方鸡内金速溶散和传统散剂溶液、粉末进行气味、味道、溶化性等多模态评价。评价小组参照“2.1.2 (1)”和“2.1.2 (2)”项下评价方法，

表5 吸湿率变化情况 (T = 25 °C, RH = 77%, n = 3)

Table 5 Determination of changes in moisture absorption rate (T = 25 °C, RH = 77%, n = 3)

样品	吸湿率/%					
	4 h	8 h	12 h	24 h	48 h	96 h
速溶散	2.29	3.77	4.90	9.10	12.80	17.00
传统散剂	3.80	5.73	6.83	10.16	11.42	11.81

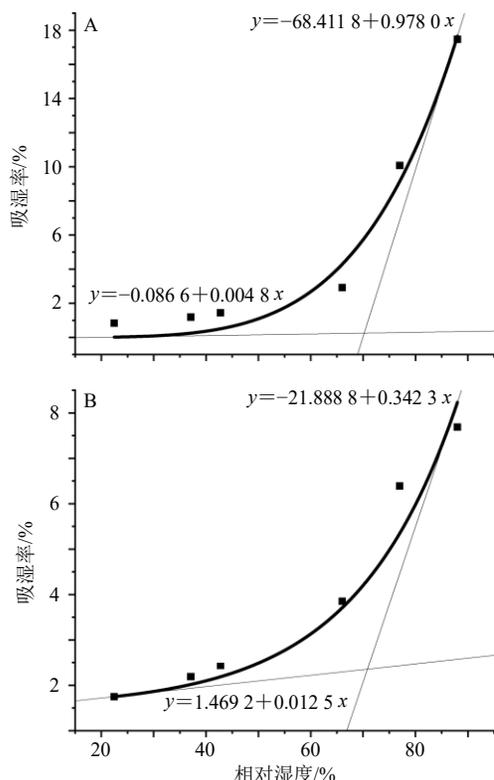


图5 不同相对湿度条件下速溶散 (A) 和传统散剂 (B) 的吸湿率

Fig. 5 Moisture absorption percentage of instant powder (A) and traditional powder (B) under different relative humidity conditions

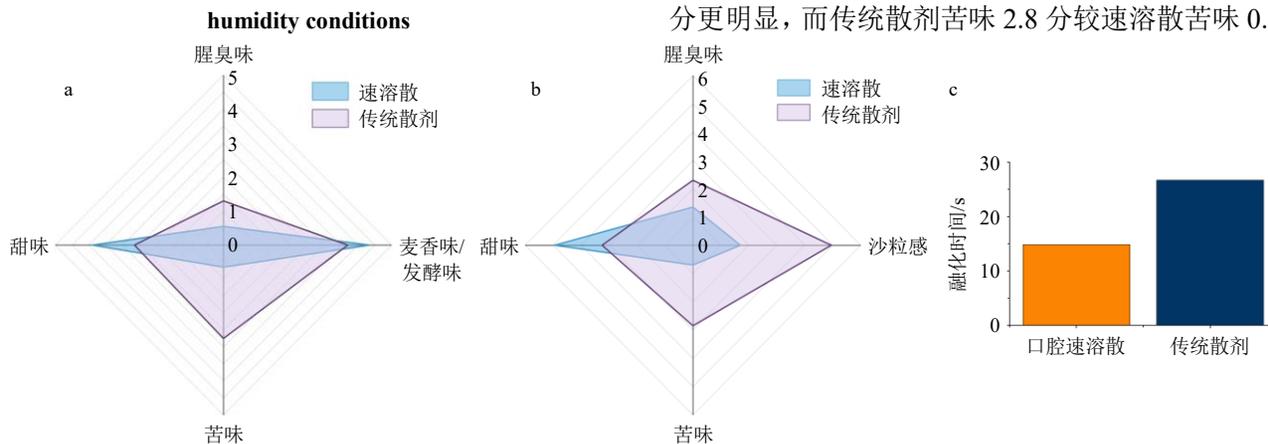


图6 速溶散和传统散剂的溶液气味和味道 (a)、粉末吞服的口感 (b) 和溶化时间 (c) 的感官评价

Fig. 6 Sensory evaluation of powder odor and solution taste (a), powder swallowing taste (b) and dissolution time (c) of instant powder and traditional powder

分更突出, 这与速溶散选用β-环糊精对鸡内金进行抑苦处理, 选用木糖醇作为速溶分散剂有关。

粉末吞服感官评价结果显示, 小儿复方鸡内金速溶散几乎无苦味, 具轻微腥臭味、砂粒感, 明显甜味, 而传统散剂具有较弱的苦味、腥臭味, 明显砂粒感, 甜味较淡。速溶散的溶化性更佳, 溶化时间为(14.8±6.3)s, 传统散剂溶化时间约为(26.7±

对样品溶液、粉末进行腥臭味、麦香味/发酵味、苦味、甜味、砂粒感、溶化时间评价。参照“2.1.2(3)”项下评价方法, 采集评价小组嗅闻、品尝样品时的脑区局部HbO参数。将采集到的原始数据导入MATLAB 2022b软件进行数据分析<sup>[17]</sup>, 并使用HOMER3模块来处理数据。得到3次平行实验下腹外侧前额区18个通道上HbO的均值数据, 所得HbO均值数据在Surf Ice应用程序中绘制大脑皮层腹外侧前额区HbO参数图。

### 2.8 志愿者感官评价结果

小儿复方鸡内金速溶散和传统散剂的溶液气味和味道评价见图6-a, 粉末吞服口感评价结果见图6-b, 粉末含于口中的溶化时间见图6-c。气味感官评价显示, 速溶散和传统散剂的总体气味轮廓相似, 腥臭气均不明显, 速溶散偏向麦香味, 传统散剂偏向发酵味。原因可能是中药材在粒径细化、粉体混匀的过程中, 伴随着适当的粉体改性和粒子重组, 使得制剂腥臭味降低。六神曲是一种发酵制成的中成药, 不同粉碎程度对气味暴露的影响不同, 这可能是粉碎更细的口腔速溶散偏向于麦香味的原因。

溶液口感评价显示, 2种样品溶液均味甜, 小儿复方鸡内金速溶散甜味4.0分比传统散剂甜味2.7分更明显, 而传统散剂苦味2.8分较速溶散苦味0.7

8.5)s。这是因为小儿复方鸡内金速溶散在原处方基础上进行了辅料筛选, 针对鸡内金苦味增加了掩味剂, 为实现“速溶”选择了溶化性佳的木糖醇作为分散剂, 且利用粉体改性技术对药物进行合理程度的细化, 降低了砂粒感。

### 2.9 FNIRS 脑成像评价结果

小儿复方鸡内金速溶散和传统散剂的 FNIRS

脑成像评价结果如图7所示。依据FNIRS脑成像原理<sup>[19-20]</sup>,脑区功能活动活跃度增加,脑神经元代谢过程中耗氧量增加,HbO浓度降低<sup>[21]</sup>。嗅闻速溶散和传统散剂的脑区激活图见图7-A、B。与传统散剂相比,速溶散的脑区HbO无负激活,HbO激活程度更高,这说明志愿者在嗅闻速溶散气味时几乎无不良气味感受,大脑代谢需求更少。口尝速溶散和传统散剂的脑区激活区见图7-C、D,2种样品均引起脑区HbO正、负激活。与传统散剂相比,口尝速溶散的脑区HbO负激活程度更低(图7-C的负激活区域以蓝色为主,图7-D的负激活区域以绿色为主),正激活程度更高(图7-C的正激活黄红色区域面积比图7-D多),即速溶散的脑区HbO激活程度更高,说明志愿者在品尝速溶散时的大脑代谢需求更少,速溶散对味觉不良刺激更少。

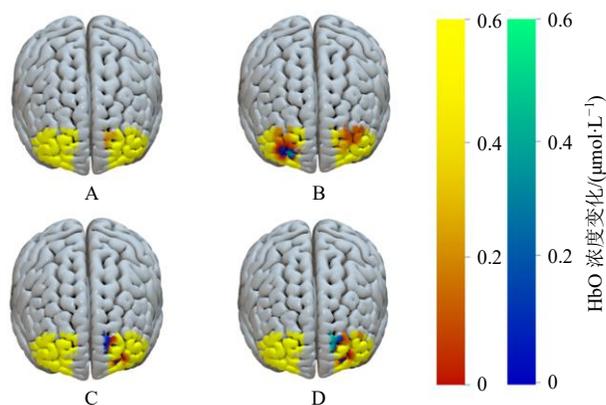


图7 嗅闻速溶散(A)、传统散剂(B)和口尝速溶散(C)、传统散剂(D)的FNIRS脑区激活图

Fig. 7 FNIRS brain activation maps of odor of instant powder (A) and traditional powder (B), as well as taste of instant powder (C) and traditional powder (D)

### 3 讨论

鸡内金含有的苯丙氨酸、赖氨酸、缬氨酸等L型氨基酸是CCEC的苦味来源<sup>[6]</sup>。本研究优选具有特殊空腔结构的β-环糊精掩蔽鸡内金苦味,环糊精对众多客体分子具有包合作用,基于此,本研究猜测其掩苦机制可能是β-环糊精与鸡内金游离的苦味氨基酸存在包合作用。β-环糊精内部亲水、外部疏水,苦味氨基酸侧链多具有暴露的疏水性基团,根据相似相容理论,推测苦味氨基酸侧链被β-环糊精外部吸附,苦味氨基酸则进入内部空腔,整个苦味氨基酸小分子被β-环糊精完全包合,导致味蕾接触到的苦味物质减少。此外,β-环糊精还可吸附鸡内金的腥臭气分子,在服药过程中减少腥臭气分子对

延髓的刺激<sup>[22]</sup>。基于口腔速溶散“无水送服”理念,从多种水溶性分散剂中筛选出溶化性好、口感佳的木糖醇作为本制剂的分散剂。木糖醇入口后遇唾液快速液化,“裹挟”着未溶解的药物粉末顺势入喉,减少药物粉末在口腔中的残留量和滞留时间,对甜味和溶化性具有重要贡献。鸡内金质硬,不易粉碎,由6种中药材加面粉混合发酵制成的六神曲口感粗糙。本研究利用超微振动磨细化中药材粒径,改善粉体理化性质、提高粉体粒度分布的均匀性,促进木糖醇的溶出行为和药物粉末的快速溶散,中药粉体改性技术是实现砂粒感减弱、适口性增加的重要原因。

本研究针对CCEC存在的气腥、苦味、砂粒感,设计了溶化性评价、感官评价、FNIRS脑成像评价的多模态评价方法,从溶化性、气味、味道、口感、溶化性多方面反映患者服药体验。志愿者口尝样品,正面反馈样品的腥臭气、甜味、苦味、砂粒感,真实表达患者服药过程的心理情绪。采集志愿者品尝样品过程中脑区血流动力学参数,反推脑区激活情况,侧面反映患者用药时的综合感受,客观反映患者服药依从性,避免志愿者无意识的“欺骗”行为。自建的溶化性评价方法利用转篮装置测定粉体的溶化时间,减少了人为因素的干扰,评价结果的客观性增加。

小儿复方鸡内金速溶散作为传统散剂的一种补充剂型,丰富了儿童药品剂型,满足了患者的易吞性和适口性要求,增加了儿童药物的友好性。中药速溶散是一种新型散剂,市场尚无此类产品。在国家大力推动中药改良型新药研究过程中,将传统散剂改良升级为速溶散剂,为其他同类产品的改良研究提供了新的思路与方法。下一步将对小儿复方鸡内金速溶散的药效学、生物利用度等展开研究,为其生物等效性、制剂安全性提供证据。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 高育林. 小儿复方鸡内金咀嚼片联合乳果糖口服液治疗小儿功能性便秘的效果探究 [J]. 当代医药论丛, 2019, 17(13): 98-100.
- [2] 王艳, 仲丹丹, 冀晓华, 等. 小儿复方鸡内金咀嚼片治疗小儿厌食症(脾胃不和证)多中心随机双盲对照研究 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(9): 2298-2303.
- [3] 姜春侠, 段大航, 孙丕东, 等. 小儿复方鸡内金散治疗小儿厌食临床疗效观察 [J]. 井冈山医学学报, 2006, 13(5): 30-31.

- [4] 靳红光. 小儿复方鸡内金咀嚼片联合枯草杆菌二联活菌颗粒治疗厌食症 74 例疗效分析 [J]. 医学理论与实践, 2019, 32(13): 2085-2087.
- [5] 程江. 小儿复方鸡内金咀嚼片联合多潘立酮对功能性消化不良患儿胃排空功能及胃肠激素水平的影响 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2020, 28(7): 523-526.
- [6] 孙冬梅, 邱韵静, 胡绮萍, 等. 鸡内金炮制前后化学成分变化研究 [J]. 按摩与康复医学, 2023, 14(8): 103-108.
- [7] 许润春, 黄伟, 刘倩, 等. 基于超临界 CO<sub>2</sub> 低温流体萃取的鸡内金去腥存效方法研究 [J]. 药学学报, 2022, 57(11): 3419-3428.
- [8] 程海波, 张磊, 付勇, 等. 2023 年度中医药重大科学问题、工程技术难题和产业技术问题 [J]. 中医杂志, 2023, 64(14): 1405-1421.
- [9] Yu J, Xie J, Xie H J, *et al.* Strategies for taste masking of orodispersible dosage forms: Time, concentration, and perception [J]. *Mol Pharm*, 2022, 19(9): 3007-3025.
- [10] 张定堃, 郭治平, 杨殿兴, 等. 新型中药口腔速溶散的设计原理与应用前景 [J]. 中草药, 2020, 51(14): 3617-3622.
- [11] 仇敏, 杨静, 王晓宇, 等. 中药汤剂伴侣用于经典名方抑苦掩味的适宜性研究 [J]. 中草药, 2022, 53(8): 2292-2301.
- [12] Muir E R, Biju K C, Cong L L, *et al.* Functional MRI of the mouse olfactory system [J]. *Neurosci Lett*, 2019, 704: 57-61.
- [13] Fulenwider H D, Nennig S E, Price M E, *et al.* Sex differences in aversion-resistant ethanol intake in mice [J]. *Alcohol Alcohol*, 2019, 54(4): 345-352.
- [14] 曹韩韩, 赵燕龙, 刘鸿越, 等. 糖醇类辅料的粉体学性质及直接压片工艺考察 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(5): 25-30.
- [15] 张定堃, 张芳, 林俊芝, 等. 乳糖研磨改性降低红景天提取物吸湿性的工艺与原理研究 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(8): 1413-1420.
- [16] 黄胜杰, 苏娟, 葛春丽, 等. 基于粉体表面改性的青黛干混悬剂制备与评价 [J]. 药学学报, 2023, 58(5): 1347-1353.
- [17] Yang J, Qiu M, Lu T, *et al.* Discovery and verification of bitter components in *Panax notoginseng* based on the integrated strategy of pharmacophore model, system separation and bitter tracing technology [J]. *Food Chem*, 2023, 428: 136716.
- [18] 何光华, 姜旭, 刘少莉, 等. 婴幼儿配方奶粉粉体流动性研究 [J]. 核农学报, 2023, 37(6): 1218-1226.
- [19] Pinti, Tachtsidis I, Hamilton A, *et al.* The present and future use of functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) for cognitive neuroscience [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2020, 1464(1): 5-29.
- [20] Sakai J. Functional near-infrared spectroscopy reveals brain activity on the move [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(25): e2208729119.
- [21] Liao L D, Tsytsarev V, Delgado-Martínez I, *et al.* Neurovascular coupling: *in vivo* optical techniques for functional brain imaging [J]. *Biomed Eng Online*, 2013, 12: 38.
- [22] 邓雨娇, 张定堃, 刘倩, 等. 动物药腥臭气味形成机制及掩味技术研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(10): 2353-2359.

[责任编辑 郑礼胜]