克拉霉素颗粒的掩味工艺及效果评价

吴玉欢，魏鑫华，程　勐，王灿坚*，张国松*
（江西中医药大学，中药固体制剂制造技术国家工程研究中心，江西南昌 330006）

摘要：该研究联合应用湿法制粒及流化床顶喷包衣工艺制备了克拉霉素掩味颗粒。通过扫描电镜、红外光谱、X 射线粉末衍射技术对掩味颗粒和共沉淀法制备的克拉霉素 -Eudragit EPO 固体分散体进行物理表征。结果表明，掩味颗粒外观圆整，其中的克拉霉素晶型未发生变化。此外，考察了不同包衣增重的掩味颗粒和固体分散体在不同 pH 介质中的溶出行为。结果显示，包衣增重达到 18%的颗粒在水中几乎不溶出，但在 pH 1.2 介质中 15 min 即完全溶出。最后，通过电子舌试验、动物偏好试验和人体感官试验，对掩味颗粒和固体分散体进行口感测评。结果显示，掩味颗粒较好地掩盖了药物苦味，而固体分散体的掩味效果较差。

关键词：克拉霉素；掩味颗粒；流化床包衣；电子舌；动物偏好试验
中图分类号：R944.2^{+}7　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2023)09-1345-09
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.09.010

Taste Masking Technology and Effect Evaluation of Clarithromycin Granules

WU Yuhuan, WEI Xinhua, CHENG Meng, WANG Canjian*, ZHANG Guosong*
(*National Pharmaceutical Engineering Center for Solid Preparation in Chinese Herb Medicine, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330006*)

ABSTRACT: Clarithromycin taste-masking granules were prepared by wet granulation and top-spray fluidized bed coating. The taste-masking granules and clarithromycin-Eudragit EPO solid dispersion prepared by co-precipitation were physically characterized by scanning electron microscopy, infrared spectroscopy, and X-ray powder diffraction. The results showed that the taste-masking granules had a rounded appearance, and the crystal form of clarithromycin in taste-masking granules had not changed. Furthermore, the taste-masking granules with different coating weights and solid dispersions in various pH media were investigated. The taste-masking granules with a coating weight gain of 18% were hardly dissolved in water but dissolved completely in a pH 1.2 medium within 15 min. Finally, electronic tongue, animal preference, and human sensory tests were applied to evaluate the taste masking effect. The results showed that the taste-masking granules well masked the bitter taste of clarithromycin, while masking effect of the solid dispersion was poor.

Key Words: clarithromycin; bitter taste masking; fluidized bed coating; electronic tongue; animal preference test

克拉霉素（clarithromycin，**1**）是新一代十四元环大环内酯类抗菌药[1]，具有组织渗透能力强、生物利用度高等优点，对革兰阳性菌、部分革兰阴性菌、厌氧菌等均具有良好的抗菌活性[2]。自日本 Taishio 公司首次研发的 **1** 儿童干糖浆剂（Clarith®）上市以来，其临床应用的安全性及有效性得到了广泛认同，特别适合儿童上呼吸道、胃肠道感染等疾病的防治[3—4]。临床上适于吞咽困难患者使用的剂型有颗粒剂、干糖浆剂等。然而，常规处方及工艺制备的 **1** 颗粒或干糖浆口感极苦，儿童患者难以接受。因此，采用特殊配方及工艺制备的 **1** 掩味颗粒是适宜儿童患者的理想选择。

收稿日期：2022-11-06
基金项目：国家自然科学基金项目(81960720)、江西省主要学科学术和技术带头人资助项目(20182BCB22023)、南昌市高层次科技创新人才“双百计划”项目
作者简介：吴玉欢(1996—)，女，硕士研究生，专业方向：药物新剂型与新技术。
通信作者：王灿坚(1985—)，男，博士，研究员，从事药物新剂型与新技术研究。
E-mail：wangcanjianabc@163.com
张国松(1981—)，男，博士，教授，从事药物新剂型与新技术研究。
E-mail：zhgs81411@aliyun.com

目前，关于 **1** 掩味的制剂研究已有报道，如掩味微囊、颗粒包衣等。鲁卫东等 [5] 用明胶作为囊材，采用单凝聚法制得的 **1** 微囊粒径为 5 ～ 106 μm，3 批微囊的平均包封率达 70.53%。但单凝聚法制备微囊时的酸性环境会影响 **1** 的稳定性 [6]，且缺少单凝聚法相关工业化设备，难以实现产业化。张甜等 [7] 采用热熔挤出联合流化床包衣工艺制备 **1** 颗粒，结果表明该工艺可控性好，无需有机溶剂，但对设备要求较高，工业化生产难度大。颗粒包衣是迄今为止较有效的制剂掩味技术。颗粒包衣通常采用的流化床底喷包衣工艺对颗粒粒径均匀性的要求较高：包衣时，粒径较大的颗粒沸腾效果较差，在底部接触包衣液的几率较高，若干燥不及时，特别容易产生粘连现象；粒径较小的颗粒在包衣时沸腾剧烈，表面接触的包衣液较少，难以获得理想的包衣效果。因此，颗粒粒径分布均匀是底喷包衣的重要前提。然而，湿法制粒工艺制得颗粒的粒径分布通常不如流化床制粒或离心制粒工艺所得制品，很难满足底喷包衣工艺的要求。为了解决这一问题，通常采用先流化床顶喷制粒后底喷包衣的工艺，可达到良好的包衣效果。但是，这种工艺路线通常批产量低、成品率低，特别是主药含量较少的品种，成品率通常为 80%～ 90% [8]，与湿法制粒 (98%～ 99% [9]) 相差较大。为获得理想的 **1** 掩味颗粒，本研究拟联合应用湿法制粒及流化床顶喷包衣工艺制备 **1** 颗粒，并与共沉淀法制备的 **1**- 聚丙烯酸树脂固体分散体对比，期望为 **1** 颗粒包衣技术的产业化提供试验基础。

1　仪器与试药

D8 Advance 型 X 射线衍射仪（德国布鲁克公司）；ASTREE 电子舌（法国 Alpha MOS 公司）；Quanta 250 型扫描电镜（美国 FEI 公司）；FTIR-650 型傅里叶变换红外光谱仪（天津港东科技股份有限公司）；HL SH2-6 型湿法混合制粒机（北京航空制造技术研究院）；YK-160 型摇摆式整粒机（南京鑫飞干燥设备厂）；FORMA 900 系列超低温冰箱（美国 Thermo Fisher 公司）；Vision Classic 6 型智能溶出试验仪（美国 Hanson 公司）；DPL-1 型多功能制粒 / 包衣机（重庆精工制药机械有限责任公司）；BSA2202S 型电子天平（瑞士 Mettler Toledo 公司）；LC-20AT 型高效液相色谱仪（日本 Shimadzu 公司）。

1 原料药（黄石世星药业有限责任公司，含量 98.8%，批号 Y022-170901）；穿心莲内酯对照品（含量 99.7 %，批号 110797-201609）和 **1** 对照品（含量 98.6 %，批号 130558-201904）（中国食品药品检定研究院）；甘露醇（青岛明月海藻集团有限公司，批号 361709026）；低取代羟丙纤维素（HPC-LF，批号 15368）和乙基纤维素（EC，型号 N7 Pharm，批号 NPC-0029）（美国亚什兰化工有限公司）；聚丙烯酸树脂（德国 Evonik Industries 公司，型号 Eudragit E100，批号 B160101506；型号 Eudragit EPO，批号 G170831612）。

SD 大鼠 [体质量 180 ～ 220 g，雄性，购于湖南斯莱克景达实验动物有限公司，实验动物许可证号 SCXK（湘）2019-0004]。本研究动物试验依照《中华人民共和国实验动物管理条例》，符合 WHO 的相关动物伦理要求（伦理号 BCTG-2016-18）。动物房室温控制在 (22±1) ℃，相对湿度 50%，光照 12 h，黑暗 12 h。笼中垫料每周更换 2 ～ 3 次。

2　方法与结果

2.1　1 颗粒的制备

2.1.1　流化床包衣法制备 1 掩味颗粒

以 95 % 乙醇为溶剂，配制 Eudragit E100 与 EC（质量比 70 ∶ 30）的包衣溶液，固含量为 6%。

将 **1**、甘露醇过筛（孔径 180 μm），备用。照表 1 中的处方 1 ～ 3 取 **1** 与甘露醇，置湿法混合制粒机中，低速搅拌混合 5 min，使混合均匀。高速搅拌状态下加入 5% HPC-LF 水溶液（作黏合剂）适量，高速剪切 30 s 制粒；所得湿颗粒置摇摆式整粒机中，过孔径 180 μm 的筛网整粒，再于流化床中干燥（进风温度设置为 50 ～ 60 ℃，干燥至水分≤ 3.0%）；干颗粒置摇摆式整粒机中，过孔径 425 μm 的筛网整粒，备用。随后，将所得颗粒置流化床中，顶喷 3% HPC-LF 水溶液适量，再顶喷包衣溶液进行颗粒包衣（包衣参数：物料温度 38 ～ 43 ℃；进风温度 50 ～ 60 ℃；雾化压力 0.1 ～ 0.2 MPa），按包衣增重为 5%、15% 和 18% 制备样品，分别标记为处方 1、处方 2 和处方 3，**1** 载药量均为 20%。

表 1　1 颗粒的处方组成 /g

Tab.1　Formulation Composition of **1** Granules/g

项目	处方1	处方2	处方3	处方4
1	100.00	100.00	100.00	20.00
甘露醇	361.20	319.80	308.80	—
HPC-LF	15.00	15.00	15.00	—
Eudragit E100	16.67	45.65	53.40	—
EC	7.14	19.57	22.80	—
Eudragit EPO	—	—	—	80.00
共计	500.01	500.02	500.00	100.00

2.1.2　共沉淀法制备 **1** 固体分散体

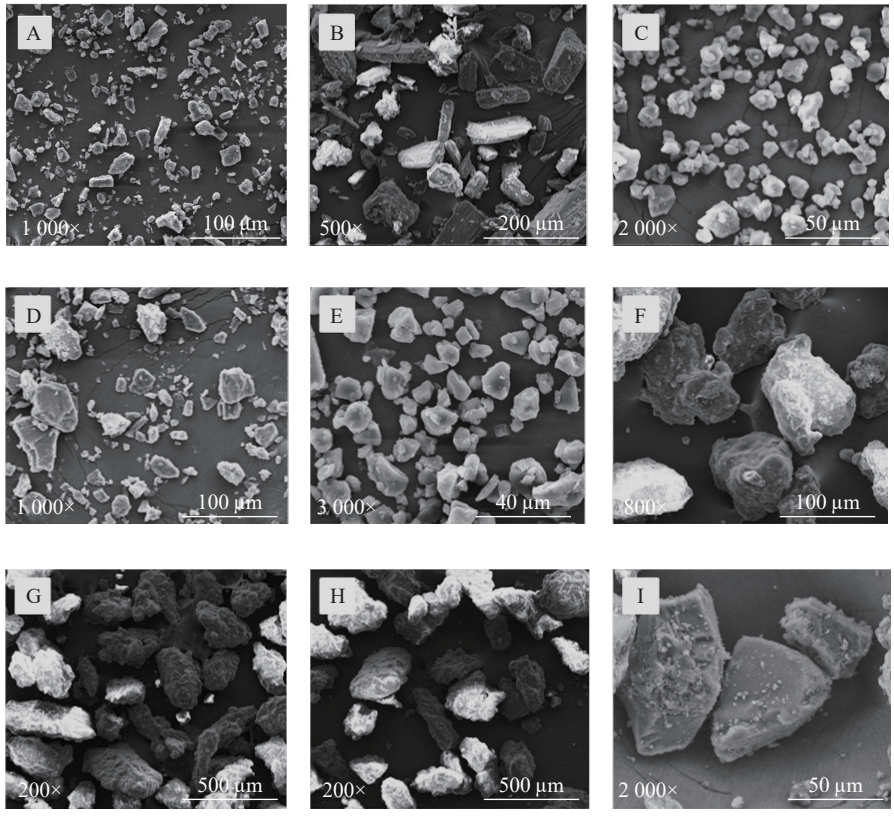
取表 1 中的处方 4 称取 **1** 与 Eudragit EPO（质量比 1 ∶ 4），分别溶于适量无水乙醇中，将 **1** 乙醇溶液缓慢加至 Eudragit EPO 乙醇溶液中，边加边搅拌，至溶液澄清。60 ℃水浴条件下继续搅拌以挥发溶剂，所得共沉淀物于鼓风干燥箱中 50 ℃干燥 24 h，取出后冷却至室温，置超低温冰箱中，于 －80 ℃冷冻 2 h，取出，粉碎，过孔径 180 μm 的筛网，得 **1**-Eudragit EPO 固体分散体，标记为处方 4。

2.2　**1** 颗粒理化性质表征

2.2.1　SEM

分别对 **1** 原料药、物理混合物 1（甘露醇、Eudragit E100 与 EC，质量比 10 ∶ 1 ∶ 1.5）、Eudragit EPO、物理混合物 2（**1** 与样品物理混合物 1 的混合物，质量比 1 ∶ 4）、物理混合物 3（**1** 与 Eudragit EPO，质量比 1 ∶ 4）、处方 1 颗粒、处方 2 颗粒、处方 3 颗粒、处方 4 固体分散体进行 SEM 扫描。扫描条件：电压 15.00 kV，工作距离 10.5 mm。结果如图 1 所示。

由图 1A 所示，**1** 原料药主要以菱形、方形等不规则结晶状存在。图 1B 中柱形结晶居多，为 D-甘露醇，少量碎块状颗粒为 Eudragit E100 或 EC。



A—**1** 原料药；B—物理混合物 1；C—Eudragit EPO；D—物理混合物 2；E—物理混合物 3；F—处方 1 颗粒；G—处方 2 颗粒；H—处方 3 颗粒；I—处方 4 固体分散体。

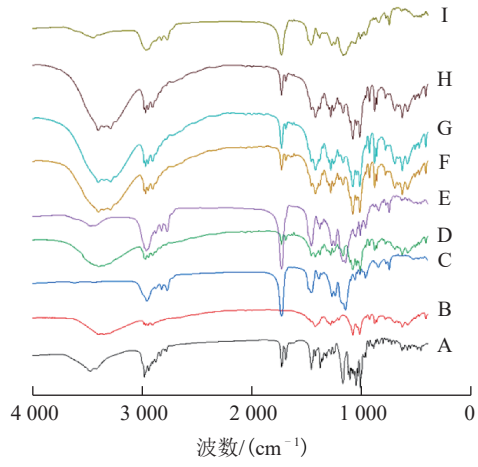
图 1　样品扫描电镜照片

Fig.1　SEM Images of Samples

Eudragit EPO 为 E100 的微粉化产物，主要为碎块状颗粒（图 1C）。图 1F ～ 1H 显示了流化床包衣所得的处方 1 ～ 3 样品的外貌，可见包衣颗粒都较均匀，主要呈不规则类球形，处方 1 样品粒径较小，粒径为 30 ～ 50 μm，处方 2 和处方 3 样品粒径为 80 ～ 120 μm。图 1I 显示共沉淀法制备的固体分散体样品的粒径为 20 ～ 30 μm，与 **1** 原料药和 Eudragit EPO 相比，形态发生了较大变化。

2.2.2　FT-IR 分析

分别对“**2.2.1**”项下的各样品进行红外光谱分析。分别取各样品适量，与溴化钾按质量比 1 ∶ 100 混合，压片，对样品进行红外光谱测定，考察药物与辅料或者载体之间是否存在相互作用，以及处方 1 ～ 4 样品中原料药的存在形式。工作参数：波数范围 4 000 ～ 400 cm^{-1}，分辨率 4 cm^{-1}。结果如图 2 所示。



A—**1** 原料药；B—物理混合物 1；C—Eudragit EPO；D—物理混合物 2；E—物理混合物 3；F—处方 1 颗粒；G—处方 2 颗粒；H—处方 3 颗粒；I—处方 4 固体分散体。

图 2　样品红外光谱图

Fig.2　Infrared Spectra of Samples

1 原料药的特征区共有 6 个强峰，分别为 3 470 cm^{-1} 处羟基的 O-H 伸缩振动峰，2 979 cm^{-1} 处甲基 C-H 伸缩振动峰，1 725 cm^{-1} 处酮基 C=O 伸缩振动峰，1 692 cm^{-1} 处酯基 C=O 伸缩振动峰，1 459 cm^{-1} 处甲基、亚甲基 C-H 弯曲振动峰，1 378 cm^{-1} 处甲基的 C-H 弯曲振动峰。流化床工艺所得的掩味颗粒红外光谱与物理混合物 2 的红外光谱一致，说明流化床包衣过程中，**1** 与辅料未发生相互作用。固体分散体的红外光谱与物理混合物 3 的图谱比较，3 470 cm^{-1} 处 **1** 羟基的 O-H 伸缩振动峰变宽、变钝，可推断 **1** 与 Eudragit EPO 之间可能以氢键结合。

2.2.3　XPRD 分析

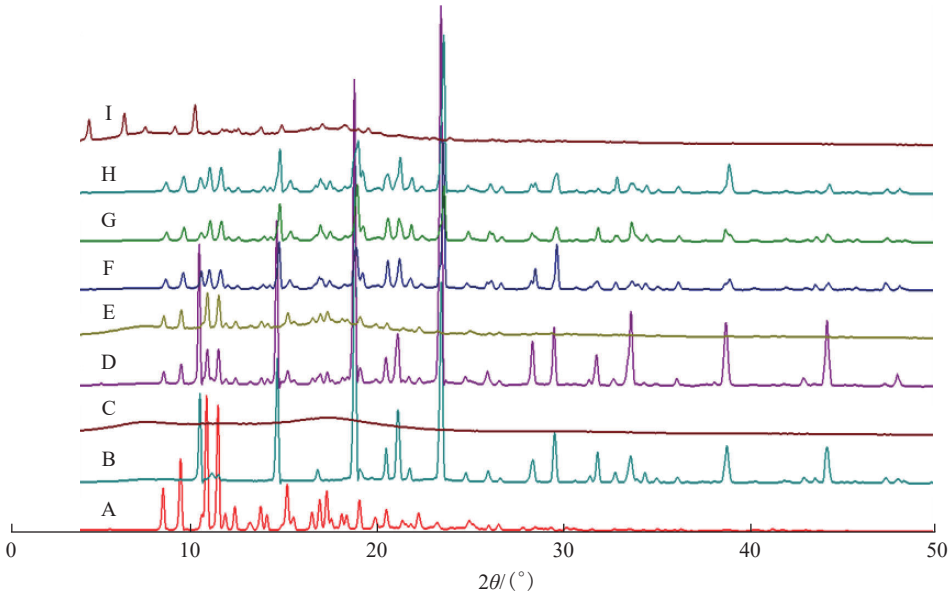
分别对“**2.2.1**”项下的各样品进行 XPRD 分析，以确定颗粒中 **1** 的存在形式。工作参数：光源 Cu 靶 / 石墨单色器；管压 40 kV；管流 40 mA；扫描速率 5 (°)/min；采样宽度 0.02°；扫描范围 4° ～ 50°。结果如图 3 所示。

1 原料药在 2θ 值为 8.5°、9.5°、10.9°、11.5° 处有 4 个尖锐的特征衍射峰，与粉末衍射卡片集（powder diffraction files）一致，表明该物质是 **1**，且以晶体形式存在。物理混合物 1 的图谱中，在 10.5°、14.7°、18.8°、23.4° 处有衍射峰，这 4 个峰可归属为 D- 甘露醇的衍射峰。因 Eudragit EPO 为无定形物，故其图谱中呈现一个半峰宽很大的馒头峰。**1** 颗粒与物理混合物 2 的 XRPD 图谱相似，没有新的衍射峰出现，且均可见 **1** 的特征衍射峰存在，说明本工艺所得掩味颗粒中 **1** 的晶型没有改变，也没有新的物相生成。与物理混合物 3 图谱相比，固体分散体图谱中出现了 2θ 值为 4.5° 和 6.5° 的 2 个新衍射峰，表明可能生成了新的物质或出现了新的 **1** 晶型。

2.2.4　体外溶出试验

取处方 1 ～ 4 样品进行体外溶出试验。溶出介质分别为 pH 1.2 盐酸、pH 5.0 枸橼酸缓冲液、pH 6.8 PBS、水。因 **1** 在 pH 1.2 条件下不稳定，约 15 min 完全降解，利用其降解产物与硫酸的显色反应，照《中华人民共和国药典》2020 年版（ChP 2020）四部通则 0401 紫外 - 可见分光光度（UV）法，在波长 482 nm 处测定吸光度，绘制溶出曲线。其他 3 种溶出条件下的溶出样品均采用 HPLC 法测定。

溶出样品制备：取本品适量（约含 **1** 50 mg），照 ChP 2020 四部通则 0931 第二法，在溶出介质



A—**1** 原料药；B—物理混合物 1；C—Eudragit EPO；D—物理混合物 2；E—物理混合物 3；F—处方 1 颗粒；G—处方 2 颗粒；H—处方 3 颗粒；I—处方 4 固体分散体。

图 3 XPRD 谱图

Fig.3 XPRD Patterns

900 mL、转速 50 r/min、温度 37 ℃条件下试验。经 5、10、15、30、45、60、90、120 min 时取溶出液 5 mL（及时补充同温等量相应介质），经 10 μm 微孔滤膜过滤，取续滤液作为供试品溶液。另精密称取 **1** 对照品约 25 mg，置 25 mL 量瓶中，加乙腈溶解并定容，作为对照品贮备液。

2.2.4.1 pH 1.2 溶出条件下的含量测定方法

精密量取对照品贮备液 1.4 mL，用 pH 1.2 盐酸稀释至 25 mL，作为 pH 1.2 条件下对照品溶液。精密量取供试品溶液与对照品溶液各 3 mL，分别精密加硫酸溶液（65 → 100）3 mL，混匀，放置 30 min，冷却后采用 UV 法在 482 nm 波长处测定吸光度，计算溶出率并绘制溶出曲线，结果如图 4 所示。

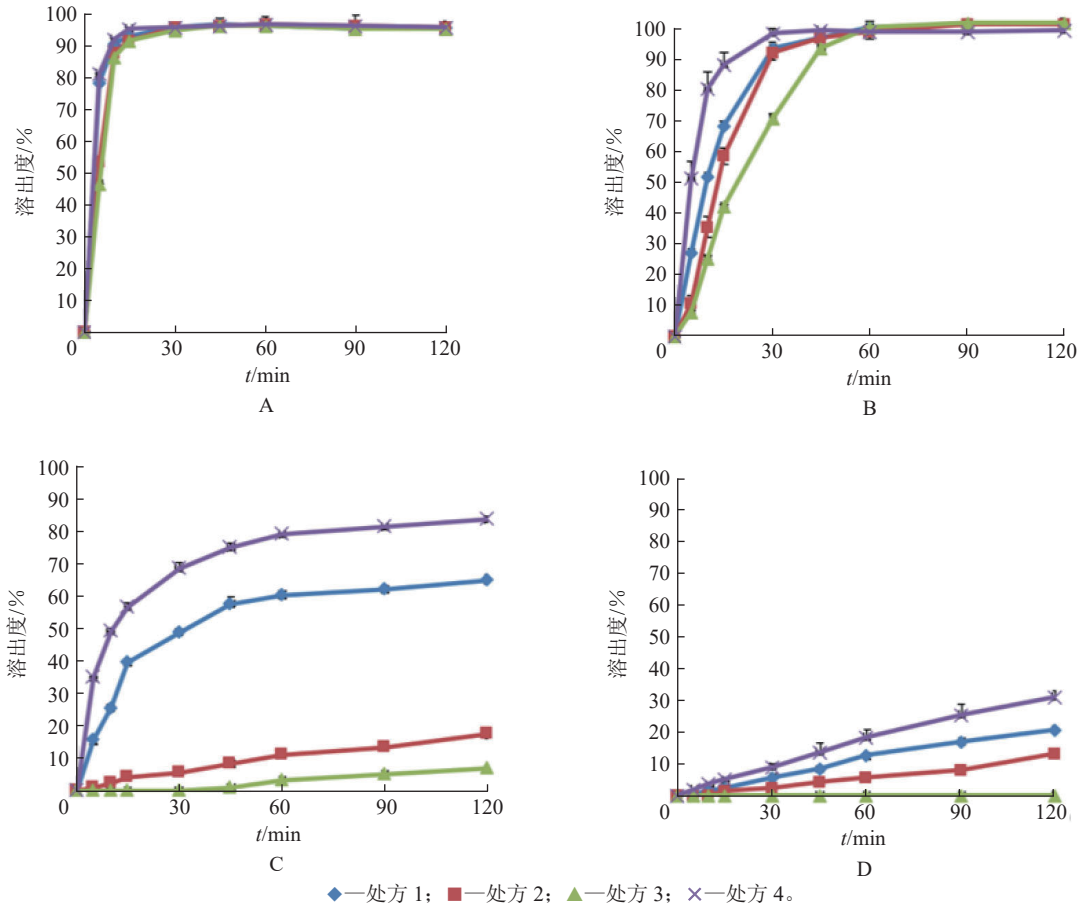
2.2.4.2 其他条件溶出度样品 HPLC 含量测定方法

色谱条件：色谱柱 C_{18} 柱（4.6 mm×150 mm，5 μm）；流动相 PBS（取磷酸二氢钾 9.11 g，加水溶解并稀释至 1 000 mL，加三乙胺 2 mL，用磷酸调至 pH 5.5）与乙腈混合溶液（体积比 600 ∶ 400）；检测波长 210 nm；柱温 45 ℃；流速 1.0 mL/min；进样量 100 μL。本色谱条件下，**1** 峰的拖尾因子不得 >2.0；**1** 峰与相邻杂质峰的分离度应符合要求。

溶出度测定：精密量取 **1** 对照品贮备液 1.4 mL，用相应流动相稀释至 25 mL，作为对照品溶液。精密量取供试品溶液与对照品溶液各 100 μL 进样测定，记录色谱图，按外标法以峰面积计算溶出率，绘制溶出曲线，结果如图 4 所示。

体外溶出试验表明，所有样品在 pH 1.2 溶出介质中均快速溶出，15 min 时溶出率大于 85%。在其他 3 种溶出介质中，溶出速率由快至慢均为：固体分散体 > 处方 1 颗粒 > 处方 2 颗粒 > 处方 3 颗粒，这表明处方 3 颗粒的苦味掩盖效果较好。各样品在不同 pH 介质中的溶出速率由快至慢均为：pH 1.2>pH 5.0>pH 6.8> 水。这与 Eudragit E100、Eudragit EPO、EC 在水及不同 pH 缓冲液中的溶解性能有关，这三者在水中均不溶解，Eudragit E100 及 EPO 在小于 pH 5.0 的溶液中溶解。

在水中，处方 3 颗粒（包衣增重 18%）在 120 min 时的溶出率为 0，说明苦味掩盖效果优异。处方 1 颗粒（包衣增重 5%）及固体分散体在 5 min 时溶出率为 0.5%和 1.8%，10 min 时为 1.4%和 3.5%，



A—pH 1.2；B—pH 5.0；C—pH 6.8；D—水。

图 4　处方 1 ～ 4 样品在不同溶出条件下的溶出曲线（*n*=6）

Fig.4　Release Profiles of **1** from Formulations 1 – 4 in Different Dissolution Media（*n*=6）

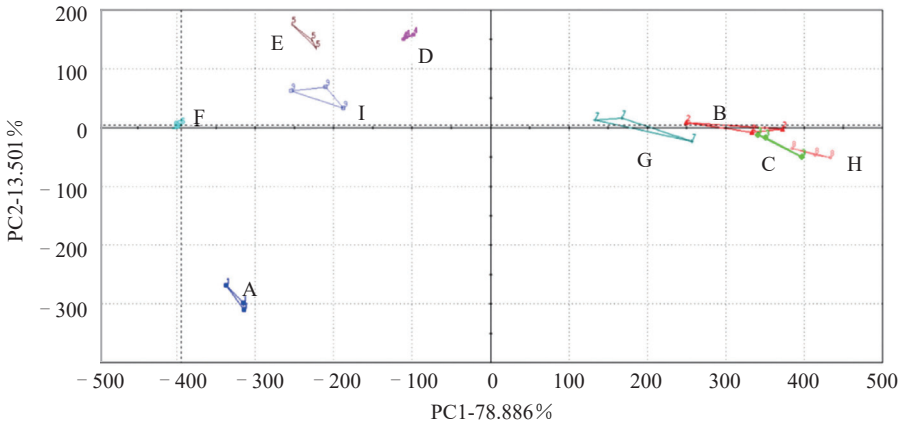
120 min 时则均大于 20%，说明 2 种制品中的 **1** 均会缓慢溶出，苦味掩盖效果较差。

2.3　1 颗粒苦味评价

2.3.1　电子舌

ASTREE 电子舌系统可基于直接接触液体的传感器测量电位差，比较多种产品和配方的味觉差异，常应用于产品的滋味分辨、滋味排序以及药物的苦味掩盖效果评价等分析中。ASTREE 电子舌上的数据均使用 Alphasoft V15.0 软件进行分析。传感器的信号被整合到可以通过多维统计工具计算的数据矩阵中，通过选择所有传感器的信号，生成基于主成分分析（PCA）的滋味分布图，从而评价每个样品味道的接近程度。本试验中，取样品适量（约含 **1** 50 mg）溶于 37 ℃的水 100 mL 中，搅拌 2 min，经滤纸滤过，取滤液进行测定，样品信号采集时间为 120 s，分析时间为 180 s，每个样品重复测定 6 次，样品电子舌主成分分析图如图 5 所示。

PCA 是一种基于数据降维的非监督多变量统计分析手段。使用 PCA 对电子舌数据进行总览，第一主成分（PC1）的响应值为 78.886%，第二主成分（PC2）为 13.501%，2 个主成分代表了样本中 92.387%的信息，表明该 PCA 模型可综合反映电子舌数据。在 PCA 图上，样品之间的距离越大，表示样品之间的整体滋味差异越大；距离越小，则表示滋味越相似。**1** 是苦味来源，所以在图中距离样品 A 越近，则苦度越大；距离越远，则



A—**1** 原料药；B—物理混合物 1；C—Eudragit EPO；D—物理混合物 2；E—物理混合物 3；F—处方 1 颗粒；G—处方 2 颗粒；H—处方 3 颗粒；I—处方 4 固体分散体。

图 5 基于 PCA 的各样品口味分布图

Fig.5 Flavour Distribution Maps of Samples Based on PCA

苦度越小。各样品间的相对距离值柱形图如图 6 所示。统计结果显示，各样品（图 5 中样品 B ～ I，下同）与 **1** 原料药的距离值由小到大依次为 F<I<E<D<G<B<C<H，除去空白辅料（样品 B 和 C），其他样品的苦度由大至小为 F>I>E>D>G>H，即处方 1 颗粒和固体分散体的苦味掩盖效果较差，处方 3 颗粒的掩味效果较好。

2.3.2 动物偏好试验

以雄性 SD 大鼠为试验对象，试验开始前使用双瓶去离子水（双瓶应带吸水管，管口伸入饲养笼 25 mm，使大鼠能够自由舔吸液体）喂水，适应 1 周。试验开始后将其中一瓶去离子水换成含不同质量浓度 **1**（含 **1** 0.5、1.0 和 2.0 mg/mL）的受试溶液（各样品加水溶解或分散，过滤，取续滤液进行测试），试验时间为 48 h；为避免位置引起误差，试验开始后 24 h 更换双瓶位置 [2]。每个处方、每个浓度随机分配大鼠 6 只，单笼、单只饲养，自由进食。照质量浓度从低到高给药，每个浓度试验结束后经过 2 d 洗脱期，不再换用新的大鼠。测试前和测试后分别记录双瓶中液体的体积，照下式计算大鼠偏好指数（preference index，PFI），结果如图 7 所示。

$$PFI=\frac{\text{48 h 药物液体摄入量}}{\text{48 h 药物液体摄入量}+\text{48 h 去离子水摄入量}}$$

结果表明 **1** 质量浓度为 0.5 ～ 2.0 mg/mL 时，

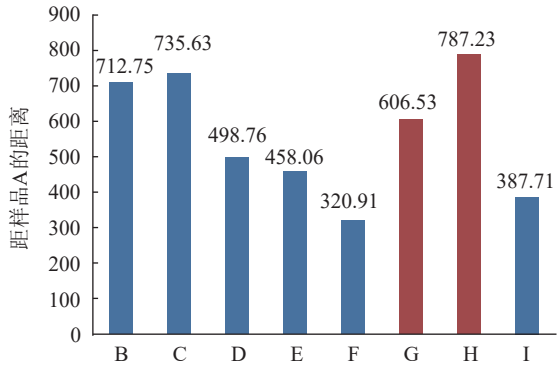


图 6 各样品相对于样品 A 的距离

Fig.6 The Distance Between Each Sample and Sample A

大鼠对各样品的偏好指数排序相同，由大至小依序为 H>G>F>D>E>I，按照偏好指数对样品口感排序，各样品的苦度由大至小则为 I>E>D>F>G>H。

2.3.3 人体感官试验

采用苦度值登记评价法，将药物可能产生的苦度分为几个等级，每个等级对应相应的分值，志愿者根据评分表作出相应的评分。试验对象为 12 名 18 ～ 40 岁的健康成年人，无严重过敏、遗传病史等。将不同质量浓度的穿心莲内酯对照品作为参照，规定为不同的苦度评分值（表 2），并随机打乱后让志愿者口尝 10 s 以熟悉相应的苦度值，当 3 次尝试不同浓度溶液并评分正确时，可以开始后续试验，这样可较好地避免不同个体之间的差异 [1]。

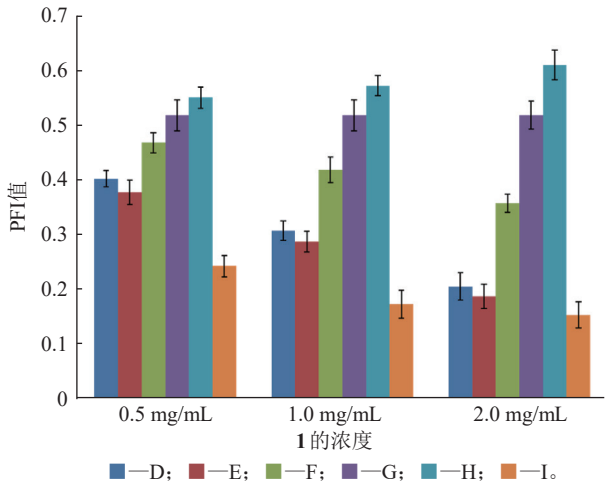


图 7　大鼠对各样品的偏好指数（*n*=6）

Fig.7　Rat Preference Index for Each Sample（*n*=6）

表 2　穿心莲内酯溶液苦味描述及相应苦度值

Tab.2　The Taste Description and Scores of Andrographolide Solutions

质量浓度/(μg·mL^{-1})	苦味描述	分值
0	无苦味	0～2
0.5	有轻微苦味	2～4
5	有苦味，较易接受	4～6
50	有苦味，勉强可接受	6～8
500	非常苦，不能接受	8～10

取样品适量（约含 **1** 50 mg），溶于 37 ℃的水 100 mL 中，搅拌 2 min，经滤纸过滤，将滤液含于口中 10 s，然后根据参照给出相应的评分值。测试不同样品前，志愿者应漱口 5 次以上，确保口中无残留苦味才进行下一样品测试，时间间隔应大于 5 min，结果如表 3 所示。按照评分对样品口感排序，苦度由大至小为：I>E>D>F>G>H。

以人体感官评分 *x* 为横坐标，**1** 为 0.5 mg/mL 时的动物偏好指数 *y* 为纵坐标进行线性回归，得回归方程为：$y=-0.033\ 4x+0.596$（$R^2=0.868\ 1$），说明 2 种苦度评价方法相关度良好。

3　讨论

目前药物掩味策略主要包括添加矫味剂[10]、调整药物溶解度（制成前药、调节酸碱度等）[11]、建立分子屏障（制成离子交换树脂、环糊精包合物等）[12]、建立物理屏障（包衣、固体分散体等）[13]，以及添加苦味阻滞剂[14]等，各种方法的掩味效果和适用范围不同。本研究开展了湿法制粒联合流化床顶喷包衣技术，以及固体分散体技术对 **1** 掩味效果的比较研究，并对不同掩味颗粒进行了物理学性质表征、体外溶出曲线研究、电子舌评价、动物偏好试验、人体感官评价等。结果表明对于苦度高、载药量大的 **1** 颗粒剂，流化床包衣技术的掩味效果较优。

湿法制粒联合流化床顶喷包衣技术与目前常规流化床顶喷制粒联合底喷包衣工艺相比，具有以下 5 点优势：①湿法制粒较流化床顶喷制粒耗时短，且产量大；②湿法制粒物料损失较小，成品率较高[15]；③流化床顶喷工艺参数较易控制，而底喷包衣时导流筒内壁易黏附包衣液，造成颗粒粘连、喷枪堵塞等问题；④同一台流化床设备的底喷包衣工艺的产量比顶喷包衣工艺小；⑤完成同样增重的颗粒包衣，因底喷流速难以加快，耗时比顶喷包衣工艺长。湿法制粒工艺虽然难以获得粒径均匀的颗粒，但在流化床顶喷包衣前，喷入适量的黏合剂，可以使粒径较小的颗粒或粉末再次制粒，通过控制黏合剂的量，可获得粒径均匀的颗粒，为顶喷包衣创造良好的条件。

表 3　1 样品人体感官评分结果表（*n*=12）

Tab.3　Scores of **1** Samples in Human Sensory Test（*n*=12）

样品	各志愿者评分结果												评分结果	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	均值	RSD/%
D	9	9	9	10	10	10	9	10	10	9	10	10	9.6	5.4
E	9	9	10	10	10	10	9	10	10	10	9	10	9.7	5.1
F	4	5	4	6	5	4	4	6	6	4	5	5	4.8	17.3
G	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1.9	15.1
H	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.9	0.9	1	1.0	4.0
I	10	10	10	9	10	10	10	10	10	10	10	10	9.9	2.9

综上所述，本研究采用湿法制粒联合流化床顶喷包衣技术成功制备了掩味效果较好的**1**颗粒剂，为颗粒包衣工艺提供了良好的示范。

致谢：江西中医药大学博士科研启动基金项目（2021BSZR014）给予资助。

参考文献：

[1] MA X, JING Y Y, LIU Y, *et al*. Effect of clarithromycin in von Hippel-Lindau syndrome: a case report [J]. *J Int Med Res*, 2019, **47**: 973-981.

[2] ALKHALIDE B A, ALKHALIDI H S, SALEH M, *et al*. Clarithromycin laurate salt: physicochemical properties and pharmacokinetics after oral administration in humans [J]. *Pharm Dev Technol*, 2019, **24**: 607-615.

[3] 吕晓龙, 蔺静静, 曾 理. 大环内酯类药抗炎作用治疗呼吸系统慢性炎症性疾病的研究进展[J]. 当代医学, 2017, **23**(20): 197-200.

[4] POLLOCK J, CHALMERS J D. The immunomodulatory effects of macrolide antibiotics in respiratory disease [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2021, **71**: 102095.

[5] 鲁卫东, 吴 俊, 倪俊学, 等. 克拉霉素微囊的制备工艺研究[J], 江苏大学学报(医学版), 2010, **20**(5): 392-394.

[6] 隋思博, 程 晶, 宫丽婷, 等. 克拉霉素制剂的稳定性及其在胃液中的溶出与降解研究[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, **4**(29): 5564-5565.

[7] 张 甜, 王成润, 沈 松, 等. 克拉霉素肠溶掩味颗粒的制备与评价[J], 药学学报, 2011, **46**(12): 1520-1525.

[8] 江 涛, 彭红英, 曾 晨, 等. 清热消炎宁颗粒一步制粒工艺研究[J]. 中南药学, 2022, **20**(11): 2548-2552.

[9] 李 雅, 易丽娟, 郭志华. 益心泰颗粒成型工艺优化及其吸湿性研究[J]. 中成药, 2022, **44**(9): 2954-2957.

[10] 魏晓嘉, 万国慧, 李佳园, 等. 中药制剂矫味技术及评价方法的研究进展[J]. 中国药房, 2021, **32**(8): 1009-1013.

[11] TUNG N T, TRAN C S, NGUYEN T L, *et al*. Formulation and biopharmaceutical evaluation of bitter taste masking microparticles containing azithromycin loaded in dispersible tablets [J]. *Eur J Pharm Biopharm,* 2018, **126**: 187-200.

[12] JIANG H, ZHANG D K, HE J, *et al*. A novel method to mask the bitter taste of berberine hydrochloride: powder surface modification [J]. *Pharmacogn Mag*, 2018, **14**(54): 253-260.

[13] YILDIZ S, AYTEKIN E, YAVUZ B, *et al*. Development and evaluation of orally disintegrating tablets comprising taste-masked mirtazapine granules [J]. *Pharm Dev Technol*, 2018, **23**(5): 488-495.

[14] ANDREWS D, SALUNKE S, CRAM A, *et al*. Bitter-blockers as a taste masking strategy: a systematic review towards their utility in pharmaceuticals [J]. *Eur J Pharm Biopharm,* 2021, **158**: 35-51.

[15] 王 云, 王 晶, 高家荣, 等. 芪藤消浊颗粒喷雾干燥制粒与湿法制粒工艺对比研究[J]. 现代中药研究与实践, 2019, **33**(6): 50-53.