咀嚼片适口性及可咀嚼性的体外口腔模拟评估Δ

钟傲男[1,2*]，李聪慧[2]，王增明[2]，韩晓璐[2]，张　慧[2]，刘　楠[2]，张　邰[2]，林锦涛[2]，刘春艳[1]，郑爱萍[2#]（1.华北理工大学药学院，河北 唐山　063210；2.军事科学院军事医学研究院，北京　100850）

中图分类号　R965.3　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408(2024)14-1708-07
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.14.06

摘　要　目的　评估咀嚼片的适口性及可咀嚼性，为各类咀嚼片的质量评价提供参考。**方法**　以自制盐酸氨基葡萄糖咀嚼片为模型药，并进行质量检测。通过质构仪及流变仪建立咀嚼片体外模拟体系，对咀嚼片进行口腔模拟实验。采用质构仪测定咀嚼片咀嚼所需的力及模拟静态崩解过程，采用流变仪测定咀嚼片咀嚼过程中的黏弹性、触变性及变形性。**结果**　自制盐酸氨基葡萄糖咀嚼片的崩解时限、主成分含量、溶出等结果均符合限度要求。质构仪体外模拟结果显示，自制咀嚼片无论轴向或径向咀嚼均易被嚼碎，咀嚼所需的力在牙齿咀嚼力承受范围内；咀嚼片不经咀嚼仅含服于口腔中也可在适宜时间内崩解完成。流变仪体外模拟结果显示，咀嚼片在口腔中通过舌头不断搅动，表现出以弹性为主、黏性为辅的行为，且咀嚼片的黏度会随着舌头的搅动或牙齿咀嚼而逐渐下降；牙齿咀嚼时，咀嚼片内部应力降低，发生塑性变形被压碎，被嚼碎后形状不可恢复，易于咀嚼吞咽。**结论**　通过质构仪及流变仪联合运用模拟口腔咀嚼过程可对自制盐酸氨基葡萄糖咀嚼片的适口性及可咀嚼性进行评估，该模型可为各类咀嚼片的评价提供参考。

关键词　咀嚼片；质构仪；流变仪；体外模拟；口腔咀嚼；质量评价

In vitro oral simulation evaluation of palatability and chewability of chewable tablets

ZHONG Aonan[1,2], LI Conghui[2], WANG Zengming[2], HAN Xiaolu[2], ZHANG Hui[2], LIU Nan[2], ZHANG He[2], LIN Jintao[2], LIU Chunyan[1], ZHENG Aiping[2]（1. School of Pharmacy, North China University of Science and Technology, Hebei Tangshan 063210, China; 2. Academy of Military Medicine Sciences, Academy of Military Sciences, Beijing 100850, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To evaluate the palatability and chewability of chewable tablets, and provide reference for the quality evaluation of various types of chewable tablets. **METHODS** Using self-made Glucosamine hydrochloride chewable tablets as the model drug, the quality test was conducted. The *in vitro* simulation system for chewable tablets was established by using a texture analyzer and rheometer, and an oral simulation experiment was conducted on chewable tablets. The texture analyzer was used to measure the force required for chewing and simulate the static disintegration process of chewable tablets; the rheometer was adopted to measure the viscoelasticity, thixotropy, and deformability of chewable tablets during the chewing process. **RESULTS** The disintegration time limit, principal component content, and dissolution of self-made Glucosamine hydrochloride chewable tablets all met the limit requirements. The *in vitro* simulation results of the texture analyzer showed that self-made chewable tablets were easy to chew in both axial and radial directions, and the force required for chewing was within the range of the chewing force of the teeth; chewable tablets could disintegrate at an appropriate time without being chewed and only taken in the oral cavity. The *in vitro* simulation results of the rheometer showed that the chewable tablets in the oral cavity exhibited a behavior of elasticity as the main factor and viscosity as the secondary factor through the continuous stirring of the tongue, and the viscosity of the chewable tablets gradually decreased with tongue stirring or tooth chewing; when chewing with teeth, the internal force of the chewing tablets decreased, causing plastic deformation and crushing. After being crushed, the shape couldn't be restored, making it easy to chew and swallow. **CONCLUSIONS** The combination of texture analyzer and rheometer can be used to simulate the oral chewing process and evaluate the palatability and chewability of self-made Glucosamine hydrochloride chewable tablets. This model can provide reference for the evaluation of various chewable tablets.

KEYWORDS　chewable tablets; texture analyzer; rheometer; *in vitro* simulation; oral chewing; quality evaluation

片剂是现代药物制剂中应用最广泛的重要剂型之一，但是部分片剂面积较大，服用时较为困难，容易引起吞咽梗阻感，且大部分人对于长期服用片剂有抗拒心理。而咀嚼片是一种可以经口腔咀嚼后直接服下的片剂。咀嚼片服用较为方便，无需用水送服，可以随时随

Δ**基金项目**　国家重点研发计划（No.2023YFC2706102）

＊**第一作者**　硕士研究生。研究方向：药物制剂研发。E-mail：zhongaonan0921@163.com

＃**通信作者**　研究员，博士。研究方向：纳米技术药物、黏膜系统及3D打印药物。电话：010-66931694。E-mail：apzheng@163.com

地服用，且咀嚼后可促进药物在体内的溶解和吸收[1]。咀嚼片适用于吞咽困难、服药抗拒的人群，可大大提高服药依从性及用药安全性[2]。由于咀嚼片会在口腔中咀嚼停留，所以有必要对其适口性及可咀嚼性进行质量评价。

2018年8月美国FDA出台的《咀嚼片的质量属性工业指南》对咀嚼片的质量属性提出了相关要求，该指南明确指出，咀嚼片于口腔咀嚼时应确保其有合适的硬度，避免咀嚼过程造成牙齿崩裂或咀嚼不碎的情况；咀嚼片的崩解时限应足够短，避免患者服药时咀嚼不完全或直接吞服；应对完整的咀嚼片进行溶出考察，以确保活性成分在咀嚼或未咀嚼的情况下都能充分溶出[3]。除此之外，对于儿童、老人或服药抗拒的人群，咀嚼片的适口性及易咀嚼吞咽性也极其重要[4－5]。2023年2月国家药品监督管理局药品审评中心发布的《咀嚼片（化学药品）质量属性研究技术指导原则（试行）》提出，为充分了解和预测影响咀嚼片体内行为的质量属性，可以通过体外实验对咀嚼片体内行为进行模拟。本研究以自制盐酸氨基葡萄糖咀嚼片为模型药，通过质构仪及流变仪建立体外模拟口腔咀嚼体系，对咀嚼片进行口腔咀嚼模拟实验，评估咀嚼片的适口性及可咀嚼性，为各类咀嚼片的质量评价提供参考，以期提高患者对各类咀嚼片的可接受性及服药依从性，保证患者用药安全。

1　材料

1.1　主要仪器

本研究所用主要仪器有Discovery HR型混合流变仪（美国Waters公司）、TA-TOUCH型质构仪（上海保圣实业发展有限公司）、HSD-15型实验室料斗混合机（浙江迦南科技股份有限公司）、RC806D型手动溶出仪和ZB-1D型智能崩解仪（天津市天大天发科技有限公司）、U3000型高效液相色谱仪（美国Thermo Fisher Scientific公司）、CJY-2C型片剂脆碎硬度测定仪（上海黄海药检仪器有限公司）、电子游标卡尺（北京亚中博克工具有限公司）。

1.2　主要药品与试剂

本研究所用主要药品与试剂有盐酸氨基葡萄糖原料药（福建华康药业有限公司，批号0401-2021-06003，纯度≥98%）、UF-711微晶纤维素（日本Asahi Kasei公司）、甜味香精[森馨香精色素科技（中国）有限公司]、交联聚维酮（德国BASF公司）、硬脂酸镁（安徽山河药用辅料股份有限公司）、100SD甘露醇和预胶化淀粉[罗盖特贸易（上海）有限公司]。

2　方法与结果

2.1　盐酸氨基葡萄糖咀嚼片的制备

将盐酸氨基葡萄糖原料药过60目筛，粒径控制在250 μm以下，辅料均过40目筛，按表1所示处方量依次称取甘露醇、交联聚维酮、甜味香精、预胶化淀粉、微晶纤维素、盐酸氨基葡萄糖原料药于料斗混合机中，混合10 min，加入处方量硬脂酸镁，再混合5 min，采用粉末直压工艺制备盐酸氨基葡萄糖咀嚼片。

表1　盐酸氨基葡萄糖咀嚼片的处方量及用途

成分	处方量/%	用途
盐酸氨基葡萄糖原料药	41.67	原料药
甘露醇	33.73	填充剂
微晶纤维素	10.00	填充剂
甜味香精	0.10	矫味剂
预胶化淀粉	10.00	黏合剂
交联聚维酮	3.00	崩解剂
硬脂酸镁	1.50	润滑剂

2.2　盐酸氨基葡萄糖咀嚼片质量评价

通过测定咀嚼片的性状外观、崩解时限、硬度、脆碎度、主成分含量、溶出、有关物质等对咀嚼片的质量进行评价。采用确定的处方工艺开展3批次批量放大研究，不同批次的批号分别为20230908-1、20230908-2、20230908-3。批量放大生产和制备过程顺利，对3批次批量放大盐酸氨基葡萄糖咀嚼片进行质量检测。观察咀嚼片的外观，使用电子游标卡尺测量咀嚼片的尺寸，要求咀嚼片尺寸适中。使用片剂脆碎硬度测定仪测定咀嚼片的硬度及脆碎度，要求平均硬度低于120 N、脆碎度不超过1%。使用高效液相色谱仪测定咀嚼片主成分含量，含量限度为98.0%～102.0%。参考国家食品药品监督管理总局发布的《普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则》及国内外药典方法，建立咀嚼片的溶出实验方法，每批次各取6片咀嚼片进行检测，并绘制溶出曲线图，限度要求60 min时不低于标示量的75%。按照《中国药典》（四部）通则“崩解时限检查法”要求[6]，每批次各取6片咀嚼片，置于崩解仪中进行检测，每片均应在15 min内完成崩解。

3批次批量放大咀嚼片质量检测结果显示，盐酸氨基葡萄糖咀嚼片的外观呈白色椭圆形片，长径、厚度、硬度、脆碎度等机械性能良好，完全崩解时限平均为130 s（SD＝3.21），主成分含量测定结果在限定范围内，未检出有关物质（表2），该咀嚼片在5 min内溶出完全（图1），表明该咀嚼片处方工艺具有良好的稳定性，可用于进一步研究。

表2　3批次批量放大盐酸氨基葡萄糖咀嚼片质量检测结果

项目	20230908-1	20230908-2	20230908-3
外观	白色椭圆形片	白色椭圆形片	白色椭圆形片
长径/mm	19.07	19.11	19.13
厚度/mm	7.20	7.21	7.18
崩解时限/s	126	131	132
硬度/N	60.93	58.79	63.28
脆碎度/%	0.59	0.62	0.56
主成分含量/%	98.7	98.1	98.3
有关物质	未检出	未检出	未检出

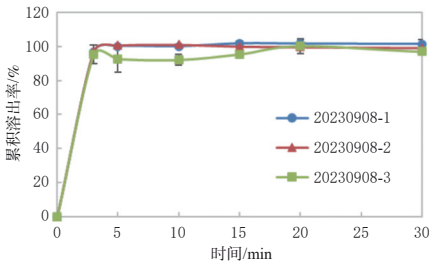


图1　3批次批量放大盐酸氨基葡萄糖咀嚼片的溶出曲线图

2.3　基于质构仪的适口性及可咀嚼性评估

采用质构仪进行咀嚼过程模拟，测定盐酸氨基葡萄糖咀嚼片于口腔中咀嚼所需力及静态崩解过程，评估该咀嚼片的适口性及可咀嚼性。

2.3.1　咀嚼所需力的评估

咀嚼片的破碎力受其处方工艺、大小、形状、厚度、力的作用方向等影响，其中力的作用方向与咀嚼过程中牙齿咬合方向有关，与咀嚼片特性无关，因此本研究仅探讨力的作用方向对咀嚼片破碎力的影响。使用质构仪模拟盐酸氨基葡萄糖咀嚼片于口腔中被嚼碎的过程。连接探头，分别从轴向、短径向、长径向3个方向作用于咀嚼片中心（图2），按下列参数进行测试：实验类型为单次测试，目标模式为位移，目标数值为2 mm，触发点数值为5 gf，最终得到完整的时间-力曲线图及质构数据[7]。时间-力曲线图中首个峰值力代表破碎力，可以表示牙齿咬碎咀嚼片的首次作用力；最大峰值是指探头在咀嚼片内部2 mm位移处的最大作用力，代表牙齿在咀嚼期间所需提供的最大咬合力。

时间-力曲线图（图3）显示，盐酸氨基葡萄糖咀嚼片于1 s内破碎，图中的首个峰值及最大峰值所对应的力均在60 N内，说明该咀嚼片不同方向破碎的首次作用力和最大作用力均在牙齿咀嚼力承受范围内（日常咀嚼食物所需的力为29.4～294 N），咀嚼片无论是轴向还是径向破碎均易被咀嚼，可以避免由于咀嚼片过硬而出现咀嚼过程中牙齿损伤或假牙崩裂的情况。

2.3.2　静态崩解模拟

少数人服用咀嚼片时咀嚼不充分或不经咀嚼直接吞服，影响药物吸收，因此需对咀嚼片的崩解性能进行测定。质构仪可利用探头产生载荷数据来量化表征制剂的崩解特性[8]，因此本研究采用质构仪模拟咀嚼片于口腔中的静态崩解过程。安装不锈钢平底圆柱形探针，采用双面胶带将片剂固定在探针底部的平面上，并在咀嚼片位置正下方放置盛有水的容器，水温为36.5 ℃，模拟人体正常口腔温度（36.3～37.2 ℃）。获取至少5片咀嚼片的时间-力曲线图，按下列参数进行测试：实验类型为单次测试，目标模式为力，目标数值为50 gf，时间为300 s，触发点数值为5 gf。实验开始后，咀嚼片随探针一起向下移动，从咀嚼片接触水面开始测量探针受到的力[9]，当咀嚼片触碰到容器底部，此时探头受到最大力，质构仪开始生成时间-力曲线图，这条曲线代表咀嚼片崩解过程中探针的受力变化，表征咀嚼片在崩解过程中的行为。咀嚼片于水中崩解的过程中，探头受到抵抗的力逐渐减小并趋向于0，当探头受到的力为0时，说明咀嚼片完全崩解于水中，此过程模拟咀嚼片在口腔中的静态崩解过程[10]。

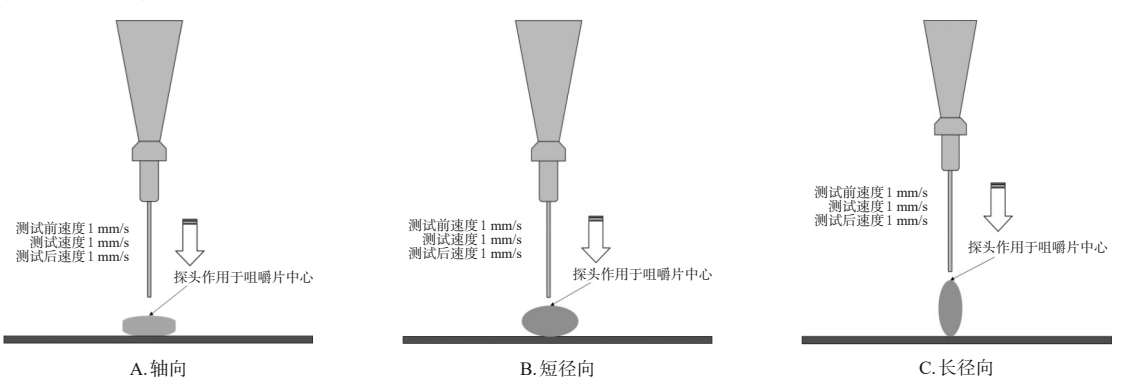
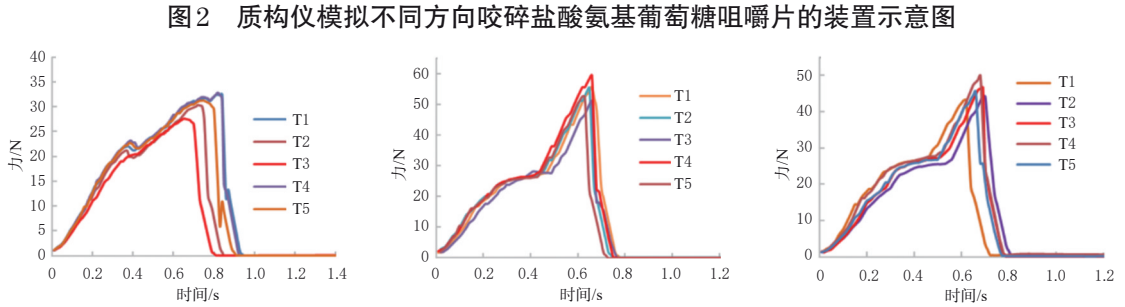


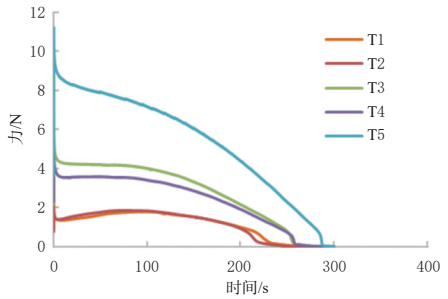
图2　质构仪模拟不同方向咬碎盐酸氨基葡萄糖咀嚼片的装置示意图



T1～T5：测定次数。

图3　质构仪模拟不同方向咬碎盐酸氨基葡萄糖咀嚼片的时间-力曲线图

时间-力曲线图结果（图4）显示，于5 min左右时探头受到的力为0，探头回弹，表明盐酸氨基葡萄糖咀嚼片含服于口腔中会在5 min左右完成崩解，即该咀嚼片在口腔中不经咀嚼也可以在适宜的时间内崩解完成，若配合咀嚼动作，会加快咀嚼片的崩解速度，促进药物溶出。



T1～T5：测定次数。

图4　质构仪模拟盐酸氨基葡萄糖咀嚼片静态崩解的时间-力曲线图

2.4　基于流变仪的适口性及可咀嚼性评估

采用流变仪对咀嚼片进行口腔咀嚼模拟，用1～2滴水润湿咀嚼片表面，润湿面朝上放置于平台，流变仪通过平板提供扭转的力，可以模拟咀嚼过程中口腔对咀嚼片的作用力。控制检测温度为36.5 ℃，模拟人体正常口腔温度（36.3～37.2 ℃）；通过不同检测模式研究咀嚼过程中盐酸氨基葡萄糖咀嚼片的黏弹性、触变性及变形性，评估咀嚼片的适口性及可咀嚼性。

2.4.1　黏弹性

采用应变扫描模式确定被测样品的线性黏弹区，通过频率扫描、振幅时间扫描、温度斜坡扫描模式模拟盐酸氨基葡萄糖咀嚼片于口腔中的黏弹性变化。各模式必须保证测量全程在线性黏弹区内，涉及的指标参数包括：储能模量（G'，代表样品的弹性行为）和损耗模量（G''，代表样品的黏性行为[11]）、相位角（δ）、损耗角正切值（$\tan\delta$）等。

（1）应变扫描模式。该模式可以通过观察模量的变化确定被测样品的线性黏弹区。随着应变的增加，模量保持不变时对应的应变范围为线性黏弹区。该模式设置角频率为10.0 rad/s，振荡应变范围为0.001%～1%。结果（图5A）显示，盐酸氨基葡萄糖咀嚼片的线性黏弹区为0.001%～0.01%。

（2）频率扫描模式。该模式主要用于探测被测样品的结构信息，随着角频率增加，观察被测样品黏度的变化[12]。设置应变参数为0.01%，角频率范围为0.1～100 rad/s。结果（图5B）显示，随着角频率的变化，盐酸氨基葡萄糖咀嚼片$G'>G''$，说明该咀嚼片在此过程中表现出以弹性为主、黏性为辅的行为；随着角频率的增加，该咀嚼片复黏度下降，即该咀嚼片的黏度会随着舌头的搅动加快而逐渐下降，舌头在口腔内搅动会促进唾液腺分泌唾液，而唾液有利于加快咀嚼片的崩解。

（3）振幅时间扫描模式。该模式在恒定的动态剪切条件下进行等温固化，根据测定的δ结果评价样品的黏弹性，若δ在0°～45°，且$G'>G''$，则主要表现为弹性；若δ在45°～90°，且$G''>G'$，则主要表现为黏性[13]。设置过程持续时间为2 400 s，应变参数为0.01%，角频率为10.0 rad/s，最终得到振幅时间扫描曲线。结果（图5C）显示，在测定时间内，δ在10°左右，盐酸氨基葡萄糖咀嚼片的$G'>G''$，说明该咀嚼片在口腔中的搅动过程表现为以弹性为主、黏性为辅的行为。

（4）温度斜坡扫描模式。$\tan\delta$是指G''/G'的比值，可反映被测咀嚼片的黏弹性比例，即$\tan\delta$大，则表示被测样品的黏度较大，反之则被测样品的弹性较大[14]；当

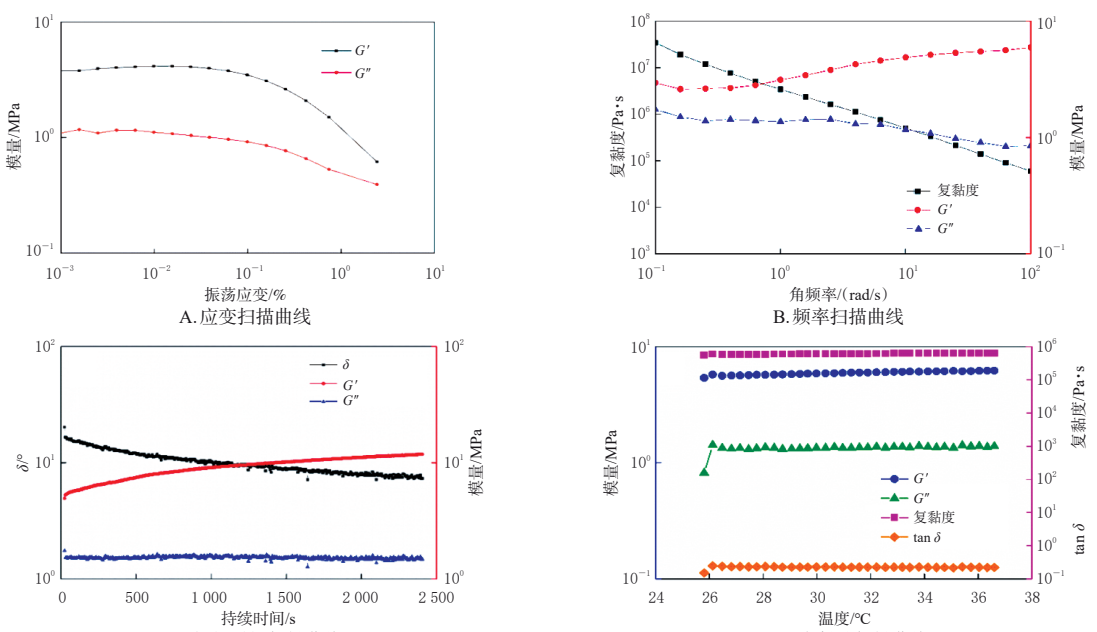


图5　流变仪模拟咀嚼过程中盐酸氨基葡萄糖咀嚼片的黏弹性变化曲线

$G'=G''$，即 $\tan\delta=1$ 时，此时两模量的交点为溶胶/凝胶转变点[15]。该模式设置起始温度为 25 ℃，结束温度为 36.5 ℃，模拟咀嚼片在口腔中的升温过程，升温速率为 3 ℃/min，剪切速率为 1.0 s^{-1}。结果（图 5D）显示，盐酸氨基葡萄糖咀嚼片的 $\tan\delta$ 较小，于室温升温至口腔温度过程中，$G'>G''$，未出现两模量交点，说明该咀嚼片放入口腔中咀嚼时随着口腔温度上升，未出现溶胶/凝胶转变行为，一直表现为以弹性为主、黏性为辅的行为。

频率扫描、振幅时间扫描、温度斜坡扫描 3 个模式测定结果表明，在不同测定条件下，盐酸氨基葡萄糖咀嚼片于口腔中咀嚼时均表现为以弹性为主、黏性为辅的行为，未出现溶胶/凝胶转变行为。

2.4.2　触变性

通过流动斜坡模式及流动开始模式模拟咀嚼过程中盐酸氨基葡萄糖咀嚼片的触变性。

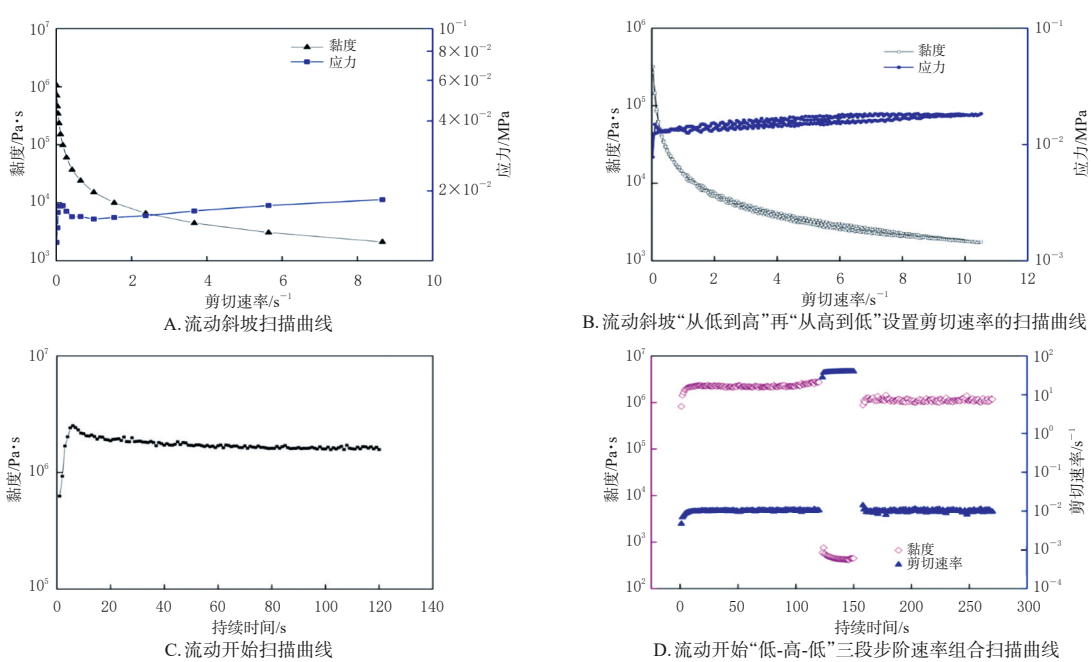
（1）流动斜坡模式。控制其剪切速率，设置过程持续时间为 180 s，剪切速率为 0.01～10 s^{-1}。结果（图 6A）显示，盐酸氨基葡萄糖咀嚼片的黏度随着剪切速率的增加而降低，表现出典型的剪切变稀行为，说明该咀嚼片在口腔咀嚼过程中黏度下降，易随唾液吞咽。

对 2 个流动斜坡测量模式进行组合测定用以评估被测样品触变性。按照“从低到高”（为第 1 个模式）然后再“从高到低”（为第 2 个模式）来设置测定的剪切速率，即先设置剪切速率为 0.01～10 s^{-1}，再设置剪切速率为 10～0.01 s^{-1}。触变性用来描述由于变形或剪切速率引起的材料在剪切应力中的响应。触变曲线是“上曲线”和“下曲线”之间的闭环。上下曲线包围的区域被称为触变环，这可以作为评价触变行为的初步指标[16]。触变环面积越大，被测样品的触变性就越大，反之则被测样品的触变性越小[17]。结果（图 6B）显示，盐酸氨基葡萄糖咀嚼片的触变环面积较小，具有较低的触变性，且测定过程中该咀嚼片在较高的剪切速率下被压碎，内部结构易被剪切作用破坏，结构恢复能力也较弱，停止测量后形状不能恢复，说明该咀嚼片不具备触变性，在咀嚼过程中容易被嚼碎，形状不会恢复。

（2）流动开始模式。控制其剪切速率进行测定，流动开始测量主要用来获取流动达到稳态（应力或黏度基本不变）所需要的时间。设置过程持续时间为 120 s，剪切速率为 0.01 s^{-1}。结果（图 6C）显示，在一定的温度和剪切速率下，盐酸氨基葡萄糖咀嚼片于 20 s 左右黏度基本不变，达到稳态。

根据 3 个流动开始模式进行组合测定用以评估被测样品的触变性。按照“低-高-低”三段步阶速率进行测定，即设置第 1 段剪切速率为 0.01 s^{-1}，持续时间为 120 s；第 2 段剪切速率提高至 10 s^{-1}，持续时间为 30 s；第 3 段剪切速率降低至原始速率 0.01 s^{-1}，持续时间为 120 s。结果（图 6D）显示，在升高剪切速率后，盐酸氨基葡萄糖咀嚼片黏度会急剧下降，此时在剪切应力的作用下该咀嚼片被压碎；当剪切速率降低至低速率后，该咀嚼片黏度在 30 s 左右会相对升高，但不会恢复到原始黏度，咀嚼片也不会恢复到原始形状。这说明盐酸氨基葡萄糖咀嚼片无触变性，易受咀嚼速度的影响，在较快的咀嚼速度下黏度下降，易被嚼碎，停止咀嚼后咀嚼片黏度不会恢复到原始黏度，形状也不会恢复。

由此可见，在流动斜坡扫描及流动开始扫描两个不同的测定模式下，盐酸氨基葡萄糖咀嚼片于口腔咀嚼时均无触变性，咀嚼片黏度下降，易被嚼碎，有利于咀嚼吞咽。



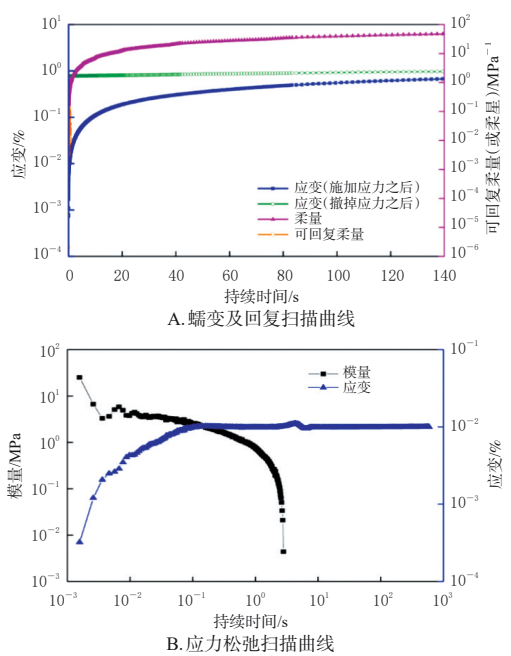
A. 流动斜坡扫描曲线　B. 流动斜坡“从低到高”再“从高到低”设置剪切速率的扫描曲线
C. 流动开始扫描曲线　D. 流动开始“低-高-低”三段步阶速率组合扫描曲线

图 6　流变仪模拟咀嚼过程中盐酸氨基葡萄糖咀嚼片触变性曲线

2.4.3　变形性

通过蠕变及回复扫描、应力松弛扫描模式模拟盐酸氨基葡萄糖咀嚼片于口腔咀嚼过程中的变形性。

（1）蠕变是施加一恒定应力，应力随时间延长而逐渐增加的现象。黏弹性材料在应力作用下会形成蠕变[18]。蠕变及回复试验可用于研究材料黏弹性的瞬态行为[13]。本次实验立即施加应力 10^{-5} MPa并保持180 s，消除应力后，释放样品恢复180 s。结果（图7A）显示，在一定的应力下，盐酸氨基葡萄糖咀嚼片的柔量短时间达到最大值并逐渐趋于恒定，消除应力后可回复柔量为0，消除的柔量不可恢复。此时应力超过了弹性极限，该咀嚼片发生形变的力超过弹性限度，产生塑性变形，咀嚼片被压碎。在固定应力下，盐酸氨基葡萄糖咀嚼片的应变不断升高至稳定。这说明该咀嚼片在口腔咀嚼的过程中会发生形变，且在外界应力消失后（即停止咀嚼后），应变不再变化，形状也不再恢复。



A.蠕变及回复扫描曲线

B.应力松弛扫描曲线

图7　流变仪模拟盐酸氨基葡萄糖咀嚼片于口腔咀嚼过程中的变形性曲线

（2）应力松弛指在设定的温度及应变下，被测样品内部的应力随时间延长而逐渐衰减的现象。设定过程持续时间为600 s，应变为0.01%。结果（图7B）显示，在固定的温度和应变条件下，盐酸氨基葡萄糖咀嚼片内部应力会随时间延长而逐渐降低，表现出典型的应力松弛现象。这说明牙齿长时间对咀嚼片施加一定的力，咀嚼片内部的应力会逐渐降低，咀嚼片的韧性也随之降低，易于被咀嚼。

可见，在蠕变及回复扫描、应力松弛扫描两个模式的测定下，咀嚼片在咀嚼过程中会发生塑性变形，易于咀嚼。

3　讨论

咀嚼片服用方便，解决了普通片剂服用困难、吞咽梗塞的问题。咀嚼片服用时需在口腔中咀嚼停留，很有必要对咀嚼片进行适口性及可咀嚼性评估，但不完善的质量控制和评价体系在一定程度上制约了一些药物品种可咀嚼剂型的研发[19]。为提高服药依从性及安全性，应重视各类咀嚼片在咀嚼过程中的适口性及可咀嚼性。本文提出可以通过质构仪及流变仪建立体外模拟口腔咀嚼体系，模拟咀嚼片的口腔咀嚼过程，进而对咀嚼片的适口性及可咀嚼性进行评估。

3.1　咀嚼所需的力评估

本研究质构仪测定结果表明，自制盐酸氨基葡萄糖咀嚼片于口腔中易被嚼碎，对于牙齿状况不佳、咀嚼能力下降的人群，可以避免由于咀嚼片过硬而出现咀嚼过程中牙齿损伤的情况。该过程评估了咀嚼片硬度的适宜性及可咀嚼性。

3.2　咀嚼片的静态崩解模拟

本研究运用质构仪模拟咀嚼片于口腔中的静态崩解过程，结果表明，自制盐酸氨基葡萄糖咀嚼片5 min内均可崩解完毕，表明咀嚼片不经咀嚼仅含服于口腔中也可在适宜时间崩解完成。该过程评估了咀嚼片的适口性。

3.3　黏弹性研究

本研究通过流变仪频率扫描、振幅时间扫描、温度斜坡扫描模式研究咀嚼过程中咀嚼片的黏弹性，结果表明，自制盐酸氨基葡萄糖咀嚼片在口腔中通过舌头不断搅动，表现出以弹性为主、黏性为辅的行为，黏度会随着舌头的搅动加快而逐渐下降。舌头在口腔内搅动会促进唾液腺分泌唾液，而唾液利于咀嚼片崩解，与质构仪模拟咀嚼片静态崩解相关联。咀嚼片于口腔中静态崩解时，伴随着舌头搅动，口腔中的咀嚼片会加快崩解。该研究评估了咀嚼片的适口性。

3.4　触变性研究

本研究通过流变仪流动开始模式、流动斜坡模式研究咀嚼过程中咀嚼片的触变性，结果表明，自制盐酸氨基葡萄糖咀嚼片无触变性，咀嚼片一经嚼碎形状不可恢复，易于嚼碎吞咽；咀嚼片在口腔咀嚼过程中黏度下降，易随唾液吞咽，与频率扫描模式中咀嚼片黏度随舌头搅动而下降的现象相互印证。该研究评估了咀嚼片的适口性及可咀嚼性。

3.5　变形性研究

通过蠕变及回复扫描、应力松弛扫描模式研究咀嚼过程中咀嚼片的变形性。结果表明，咀嚼片发生塑性变形，即被嚼碎后形状不可恢复，此现象与咀嚼片触变性结果相印证；且咀嚼片表现出典型的应力松弛现象，易于咀嚼。该研究评估了咀嚼片的可咀嚼性。

综上所述，通过质构仪及流变仪联合运用模拟口腔咀嚼过程可对自制盐酸氨基葡萄糖咀嚼片的适口性及可咀嚼性进行评估，该模型可为各类咀嚼片的评价提供参考。本研究仅进行了咀嚼片的体外口腔模拟咀嚼实验，后续有待体内临床试验进一步研究。

参考文献

[1] 刘霜. 咀嚼片临床应用的研究进展[J]. 继续医学教育，2011，25(8)：51-53.
LIU S. Research progress of the chewable tablets' clinical application[J]. Continuing Med Educ，2011，25(8)：51-53.

[2] 徐翔，陆莹，姜彤，等. 咀嚼片的药理与临床应用研究进展[J]. 延边大学医学学报，2017，40(2)：152-154.
XU X，LU Y，JIANG T，et al. Research progress in pharmacology and clinical application of chewable tablets[J]. J Med Sci Yanbian Univ，2017，40(2)：152-154.

[3] U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Quality attribute considerations for chewable tablets guidance for industry [EB/OL].(2018-08-20)[2024-01-13]. https://www.fda.gov/media/98598/download.

[4] 孙秉喆，邢嘉萌，严真，等. 咀嚼片的研发要点及研究进展[J]. 中南药学，2022，20(10)：2373-2378.
SUN B Z，XING J M，YAN Z，et al. Key points in development and research progress in chewing tablets[J]. Cent South Pharm，2022，20(10)：2373-2378.

[5] 朱春媚，滕健皓，张梦，等. 咀嚼片质量评价方法研究进展[J]. 中国新药杂志，2022，31(7)：645-654.
ZHU C M，TENG J H，ZHANG M，et al. Research progress on quality evaluation methods of chewable tablets [J]. Chin J N Drugs，2022，31(7)：645-654.

[6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：四部[M]. 2020年版. 北京：中国医药科技出版社，2020：129.
National Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China：part Ⅳ [M].2020 edition. Beijing：China Medical Technology Press，2020：129.

[7] 杨博文，高倩，徐亚萍，等. 基于质构仪检测成品槟榔硬度方法优化及应用分析[J]. 食品科技，2023，48(3)：291-297.
YANG B W，GAO Q，XU Y P，et al. Optimization and application analysis of hardness determination method for betel nut products using texture analyzer[J]. Food Sci Technol，2023，48(3)：291-297.

[8] 李瑶瑶，张凯旋，熊皓舒，等. 质构仪在药物制剂研究中的应用进展[J]. 中国实验方剂学杂志，2020，26(21)：226-234.
LI Y Y，ZHANG K X，XIONG H S，et al. Application progress of texture analyzer in pharmaceutical preparation research[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae，2020，26(21)：226-234.

[9] EL-ARINI S K，CLAS S D. Evaluation of disintegration testing of different fast dissolving tablets using the texture analyzer[J]. Pharm Dev Technol，2002，7(3)：361-371.

[10] DOR P J，FIX J A. *In vitro* determination of disintegration time of quick-dissolve tablets using a new method[J]. Pharm Dev Technol，2000，5(4)：575-577.

[11] DE FREITAS J V，EBERT J，MAZZI-CHAVES J F，et al. Temperature changes affect the rheological properties of a silicone-based and an epoxy resin-based root canal sealers [J]. Aust Endod J，2020，46(3)：394-399.

[12] ZHU Y Q，CHEN X，MCCLEMENTS D J，et al. pH-，ion- and temperature-dependent emulsion gels：fabricated by addition of whey protein to gliadin-nanoparticle coated lipid droplets[J]. Food Hydrocoll，2018，77：870-878.

[13] XIAO Q，CHEN G，ZHANG Y H，et al. Agarose stearate-carbomer940 as stabilizer and rheology modifier for surfactant-free cosmetic formulations[J]. Mar Drugs，2021，19(6)：344.

[14] WEI Y X，LIN Y B，XIE R，et al. The flow behavior，thixotropy and dynamical viscoelasticity of fenugreek gum[J]. J Food Eng，2015，166：21-28.

[15] DEVI L S，DAS A B. Effect of ionic liquid on sol-gel phase transition，kinetics and rheological properties of high amylose starch[J]. Int J Biol Macromol，2020，162：685-692.

[16] LIU J Z，WANG R K，GAO F Y，et al. Rheology and thixotropic properties of slurry fuel prepared using municipal wastewater sludge and coal[J]. Chem Eng Sci，2012，76：1-8.

[17] KURT A，CENGIZ A，KAHYAOGLU T. The effect of gum tragacanth on the rheological properties of salep based ice cream mix[J]. Carbohydr Polym，2016，143：116-123.

[18] GONG Y F，WU S Z，BI H P，et al. Study on thermal stability and fatigue properties of SBS/CNT-modified asphalt sealant[J]. Polymers，2023，15(19)：3968.

[19] 许丽华，王乐健，吴惠芳，等. 孟鲁司特钠咀嚼片体外溶出研究[J]. 中国现代应用药学，2019，36(12)：1498-1501.
XU L H，WANG L J，WU H F，et al. Study on the dissolution of montelukast sodium chewable tablets *in vitro*[J]. Chin J Mod Appl Pharm，2019，36(12)：1498-1501.

（收稿日期：2024-01-13　修回日期：2024-04-22）
（编辑：舒安琴）