

· 中药工业 ·

基于电子舌评价的小儿消积止咳口服液矫味技术研究[△]

贺凤成^{1,2,3}, 董金平¹, 王永刚^{1,2,3}, 杨梅^{1,2,3}, 黄传亮¹, 张贵民^{1,2,3}, 苏瑞强^{1,2,3*}

(1. 鲁南制药集团股份有限公司, 山东 临沂 276006; 2. 中药制药共性技术国家重点实验室, 山东 临沂 276006; 3. 山东省中药制药新技术重点实验室, 山东 临沂 276006)

[摘要] 目的: 研究小儿消积止咳口服液制剂矫味方法, 以提高小儿患者用药的顺应性。方法: 以 β -环糊精包合技术为研究切入点, 结合矫味剂协同作用, 采用电子舌智能评价技术对制剂矫味效果进行表征, 优选最佳矫味工艺。结果: 优化无糖型制剂矫味工艺, 确定 β -环糊精:木糖醇:三氯蔗糖:薄荷脑的配比为3:10:0.05:0.05。结论: 本研究建立的矫味方法操作简单、效果明显, 有效地改善了小儿消积止咳口服液制剂口感, 显著提高了患者用药的依从性。

[关键词] 小儿消积止咳口服液; 矫味; 电子舌; β -环糊精; 包合

Study on Taste Masking of Xiao'er Xiaoji Zhike Oral Liquid Based on Technology of Electronic-Tongue

HE Fengcheng^{1,2,3}, DONG Jinping¹, WANG Yonggang^{1,2,3}, YANG Mei^{1,2,3}, HUANG Chuanliang¹,
ZHANG Guimin^{1,2,3}, SU Ruiqiang^{1,2,3*}

(1. Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd., Linyi 276006, China;

2. State Key Laboratory of Generic Manufacture Technology of Chinese Traditional Medicine, Linyi 276006, China;

3. Shandong Provincial Key Laboratory of New Manufacture Technology of Chinese Traditional Medicine, Linyi 276006, China)

[Abstract] **Objective:** To study the optimal method for taste-masking of Xiao'er Xiaoji Zhike Oral Liquid to improve medication compliance in Children patients. **Methods:** The study adopts β -cyclodextrin inclusion technique and the synergy of the flavoring agents, the effect of taste-masking was evaluated by the intelligent evaluation of electronic tongue aiming at optimizing the taste-masking method. **Results:** It is confirmed that the ratio of β -cyclodextrin and xylitol and sucralose and menthol was 3:10:0.05:0.05. **Conclusion:** The method is simple and obvious, it improves effectively the taste and smell of Xiao'er Xiaoji Zhike Oral Liquid, and medication compliance of children patients.

[Keywords] Xiao'er Xiaoji Zhike Oral Liquid; taste-masking; electronic tongue; β -cyclodextrin; inclusion

doi:10.13313/j.issn.1673-4890.2017.6.023

小儿消积止咳口服液由炒山楂、枳实、枇杷叶、连翘等十味中药精制而成, 具有清热肃肺、消积止咳之功能^[1], 主要用于小儿食积咳嗽的治疗, 疗效显著。由于组方成分的特异性, 其口感很苦, 单纯添加矫味剂难以完全掩盖不良气味^[2], 一直以来因其口味不佳导致小儿服用顺应性差。

β -环糊精结构为特殊的略呈锥形的桶状结构, 外部和两端为亲水性, 内部为疏水性, 可作为主体包合多种适当的客体, 具有掩盖药物的不良气味、增加挥发油的溶解度、提高药物生物利用度、提高药物的稳定性等特点^[3-6]。

电子舌(Electronic-Tongue)又称味觉传感器或味觉指纹分析仪, 是一种主要由交互敏感传感器阵列、信号采集电路和基于模式识别的数据处理方法组成的现代化定性定量分析检测仪器^[7]。可以模拟人体味觉系统, 从味觉传感器的化学信号分析出“味道”的信息, 进行识别检测^[8]。与人体舌感觉相比, 电子舌具有客观性强、重复性好、抗疲劳工作、检测响应快、标准化控制、对人健康危害小的优点^[9]。近年来, 电子舌技术在中药领域的研究逐年增多, 但多数是对各味药材进行研究^[7,10-12], 在中成药制剂方面的研究少见报道^[13]。

[△] [基金项目] 山东省自主创新专项计划项目(2013CXC20001)

* [通信作者] 苏瑞强, 研究员, 研究方向: 药品生产工艺技术与新产品研发, Tel: (0539) 8336079, E-mail: ruiqiangsu@163.com

本研究通过 β -环糊精包合掩味并添加矫味剂的综合方法对小儿消积止咳口服液进行矫味研究,采用电子舌技术对制剂矫味工艺进行评价,确定最佳矫味工艺,改善成品口感。

1 仪器与材料

1.1 仪器

TS-5000Z 智能味觉分析系统(日本 INSENT 公司)。TS-5000Z,即电子舌采用了同人舌味觉细胞工作原理相类似的人工脂膜传感器技术,可以客观数字化地评价食品或药品等样品的苦味、涩味、酸味、咸味、鲜味、甜味等基本味觉感官指标,同时还可以分析苦的回味、涩的回味和鲜的回味(丰富性)。

1.2 材料

小儿消积止咳口服液样品 5 个,1 号样为鲁南厚普制药有限公司提供,2~5 号样品为中药制药共性技术国家重点实验室提供,经鲁南厚普分析中心检测各项指标符合质量标准规定。

2 方法

2.1 供试品制备

样品供配液按照 2015 年版《中华人民共和国药

典》小儿消积止咳口服液工艺进行制备;制剂工艺添加 β -环糊精和不同矫味剂,具体情况见表 1。

表 1 5 个样品制剂工艺表

序号	β -环糊精 (%)	木糖醇 (%)	三氯蔗糖 (%)	薄荷脑 (%)	清凉剂 WS-3 (%)	清凉剂 WS-23 (%)
1	3	30(蔗糖)				
2	3	10	0.5			
3	3	10	0.5	0.5		
4	3	10	0.5		0.5	
5	3	10	0.5			0.5

2.2 电子舌检测

按照 TS-5000Z 电子舌标准操作规程(SOP)进行操作,将参比溶液(人工唾液)的电势设置为零点,测定 5 个口服液样品的电势与零点电势的差值被认定为基本味(即药物进入口腔后最初感受到的味道)。传感器经过参比溶液(人工唾液)清洗后,再次测得电势与零点电势的差值被认定为回味(即药物被吞咽之后持久性留在口中的余味)。口服液样品不经过其他处理,直接进样检测。用于分析的传感器见表 2。

2.3 数据处理方法

运用电子舌自带的 DBMS 数据库系统,对传感器采集的原始数进行味觉特征分析。

表 2 分析的传感器

传感器名称	可评价的味道	
	基本味(相对值)	回味(CPA 值)
鲜味传感器(AAE)	鲜味(如:氨基酸、核酸等引起的鲜味)	鲜味丰富度(可持续感知的鲜味)
咸味传感器(CT0)	咸味(如:食盐等无机盐引起的咸味)	无
酸味传感器(CA0)	酸味(如:醋酸、酒石酸等引起的酸味)	无
苦味传感器(C00)	苦味(如:咖啡因、奎宁等生物碱)	苦味回味(因苦味物质的残留而感知的味道)
涩味传感器(AE1)	涩味(如:单宁、茶多酚等)	涩味回味(因涩味物质残留而感知的味道)
甜味传感器(GL1)	甜味(糖或糖醇产生的甜味)	无

3 结果

3.1 电子舌分析的味觉数据及雷达分析图

电子舌分析的所有数据均是以人工唾液为参比的绝对输出值,各样品味觉数据结果见表 3。

每个样品响应的雷达图能直观地反应样品各电极的响应值大小,便于对样品响应值情况进行比较,可以整体把握味觉情况。以 RefSol 参比溶液为基准

的样品雷达图见图 1,有效指标雷达图见图 2。

表 3 味觉数据

样品	酸味	苦味	涩味	苦味回味	涩味回味	鲜味	丰富性
1	-32.93	8.31	1.08	0.52	2.08	19.06	-0.83
2	-31.41	7.66	1.05	0.67	2.15	17.39	-0.87
3	-31.89	7.45	0.88	0.45	2.25	17.90	-0.91
4	-32.46	7.78	0.80	0.74	2.40	18.21	-0.90
5	-32.55	7.76	0.86	0.67	2.34	18.06	-0.90

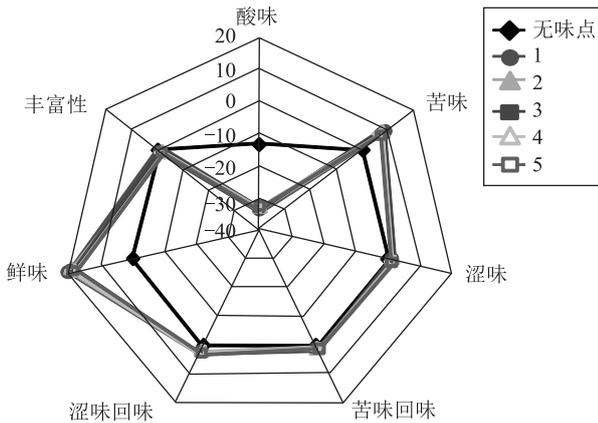


图1 以 RefSol 参比溶液为基准的样品雷达图

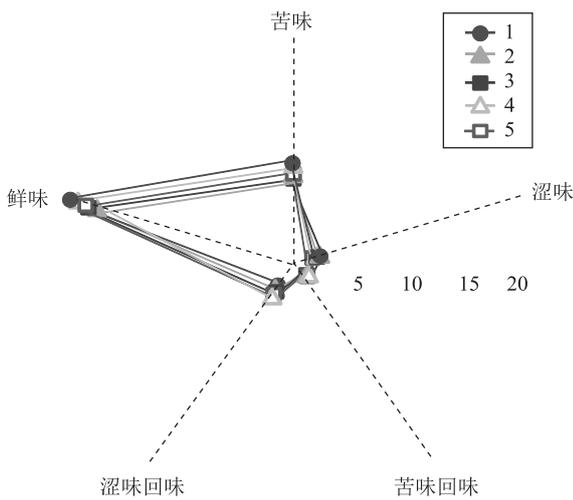


图2 有效评价指标雷达图

以基准溶液的输出为无味点，除了酸味外其他指标的无味点均为0，因为基准溶液中含有少量的酸，故酸味的无味点为-13。通常将大于无味点的味觉项目作为评价对象，值在无味点以下的可以判断该样品没有此味道。

从图1和表3可见，各口服液样品没有酸味和丰富性，因此选择除酸味和丰富性以外的其他味觉指标作为有效的评价指标。由图2可见，5个口服液样品最突出的味觉特征是苦味和鲜味。

3.2 苦味方面分析

5个口服液样品苦味和苦味回味折线图见图3~4。结果表明，1号口服液的苦味最大，苦味值为8.31，2、3、4、5号口服液的苦味很接近，表现在数值上则为数值的差异小于0.5个刻度，其中3号口服液的苦味值是最小的，与1号相比，苦味降低了0.86个刻度，感官评价员是可以分辨其差异的。由图4可见，5个口服液的苦味回味差异比较小，且

数值均在1以下，可见该口服液的苦味物质很容易被洗脱。综合苦味和苦味回味结果，3号口服液的矫味配方对于苦味的降低效果最好。

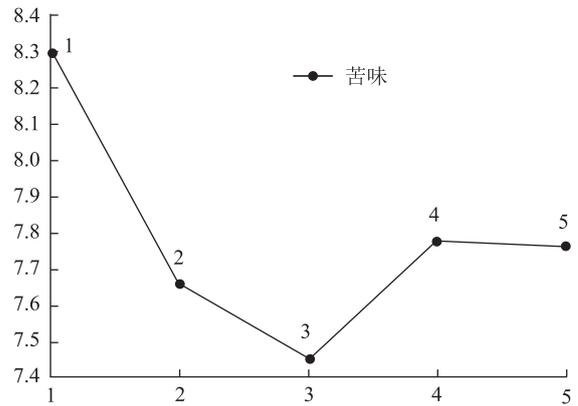


图3 5个口服液样品的苦味折线图

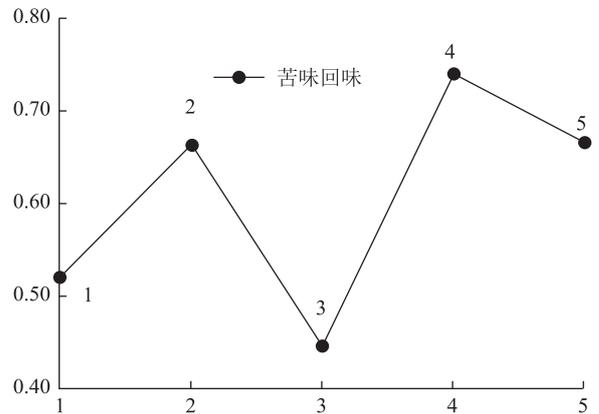


图4 5个口服液样品的苦味回味折线图

3.3 涩味方面分析

5个口服液样品涩味和涩味回味折线图见图5，从图5中可以看出，矫味配方的不同对口服液的涩味也有一定的影响，与1号样品相比，其他4种矫味配方均使涩味降低而导致涩味的回味有所增大，尤其是4号，涩味是最小的，而涩味的回味却是最大的。但是，由于5个样品的味觉数值差异很小，均在0.5个刻度以下，故人们很难分辨其差异。

3.4 鲜味方面分析

5个口服液样品鲜味折线图见图6，鲜味是由样品中的氨基酸或核酸引起的，由于口服液样品为中药制剂，药材中含有的氨基酸等成分使得口服液也具有一定的鲜味。图6表明，1号样品的鲜味值最大，与1号相比，2~5号样品的鲜味显著降低，降幅在一个刻度左右，尤其是2号样品，鲜味值为17.39，与1号相差1.67个刻度。

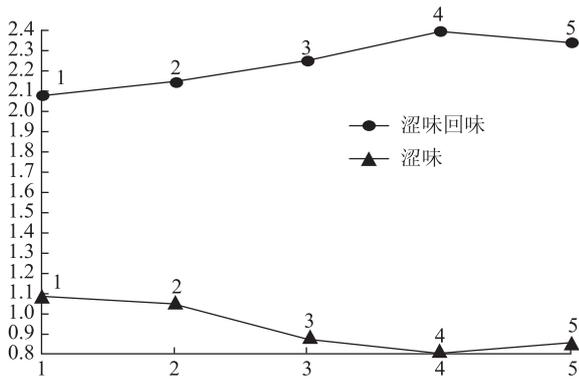


图5 5个口服液样品的涩味与涩味回味折线图

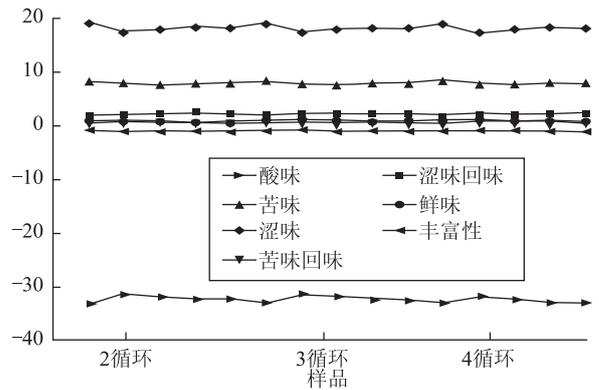


图8 5个口服液样品3次循环测试的响应折线图

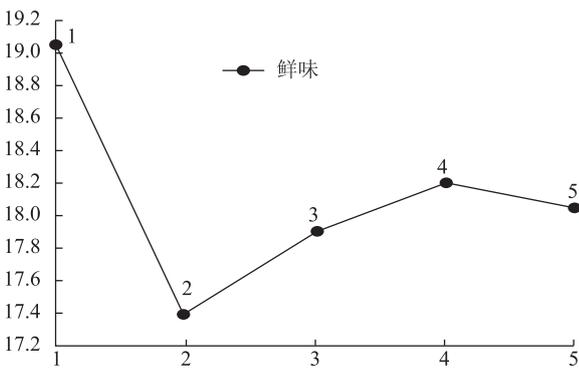


图6 5个口服液样品的鲜味的折线图

3.7 主成分分析

由表4可知,第一主成分贡献率为86.64%,第二主成分贡献率为8.08%,两个主成分累积区分贡献率为94.72%。从主成分分析图上可以看出,5个口服液之间的差异主要表现在第一主成分上。由图9可见,3、4、5号样品的味道最为接近,1号和2号样品与其他样品在第一主成分上的差异很大,故可见,3、4、5号样品矫味后味觉特征较接近,1、2号矫味配方的不同味觉差异也较大,且不同样品之间的差异主要表现在鲜味和苦味上。

3.5 样品味觉指标分析

5个样品味觉指标分析见图7,通过味觉分析可

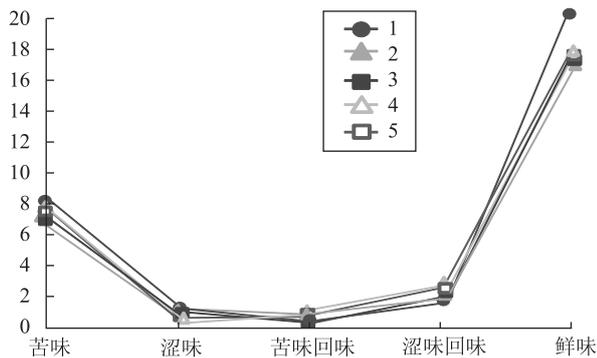


图7 5个口服液样品的有效味觉指标折线图

知,苦味和鲜味是小儿消积止咳口服液最突出的味觉特征,且5个口服液之间存在一定的差异,其中1号样品的各个味觉指标的数值均是最大的,5个样品在涩味、涩味回味和苦味回味方面差异较小。

3.6 重现性考察

每个样品做4次循环,去掉第1次循环取后3次,从图8中可以看出,传感器响应稳定,有较好的重现性,故认为数据有效。

表4 味觉指标贡献值

味觉值	PC1	PC2
苦味	0.431 137	0.564 647
涩味	0.055 848	0.550 280
苦味回味	-0.041 531	0.034 490
涩味回味	-0.062 475	-0.511 751
鲜味	0.897 426	-0.339 540
特征值	0.386 974	0.036 106
贡献率	86.636 025	8.083 487

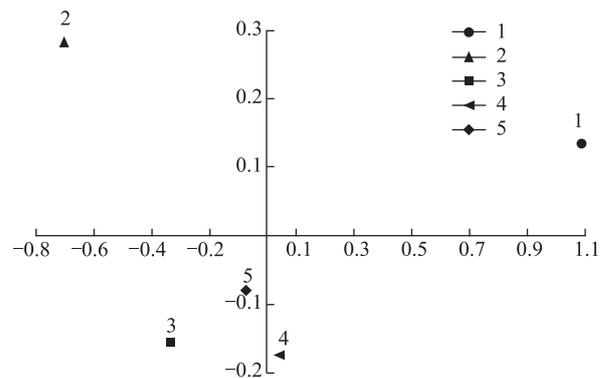


图9 5个口服液样品的主成分分析图

4 结论

味觉分析系统不仅可以测试小儿消积止咳口服液的味觉特征,还可以量化其味觉差异,可克服人工评价的主观差异,使矫味效果评价更客观。

小儿消积止咳口服液最突出的味觉特征是苦味、鲜味,还有一定的涩味和苦、涩味回味。通过测定可见,1号样品的苦味和鲜味最大,且远大于其他4个样品,差异均在1个刻度以上,即具有显著的差异。2~5号样品添加矫味剂为三氯蔗糖和木糖醇,三氯蔗糖甜度高,是蔗糖的600~650倍,口味纯正,能量值为0,不会引起肥胖,木糖醇甜度相当于蔗糖,热量相当于蔗糖的60%,是蔗糖理想的替代品,所以开发无糖型制剂规格可以显著改善口感。

2~5号样品的苦味、涩味和鲜味在数值上差异较小,表现在数值上差异也在0.5个刻度以下,感官评价不易分辨其差异。5种矫味配方中,3号矫味后苦味和苦味回味均为5个当中最小。

本研究还进行了添加不同配比的 β -环糊精实验,加入量分别为1%、2%、3%、4%、5%,考察成品的澄清度和稳定性,通过稳定性试验,确定添加3% β -环糊精为最佳工艺。

通过仪器评价及数据整合分析,优选最佳矫味工艺配方为 β -环糊精:木糖醇:三氯蔗糖:薄荷脑=3:10:0.05:0.05。该工艺成本相对较低,制剂稳定性好、口感好,可作为开发无糖型新规格制剂中矫味剂的配比。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2015.
- [2] 吴飞,赵春草,冯怡,等. 中药口服制剂矫味研究的探讨[J]. 中国新药杂志,2015,24(8):893-899.
- [3] 李云,孙利伟,赵胜芳,等. β -环糊精包合技术在中药药剂中的应用[J]. 中国现代药物应用,2009,3(1):189-191.
- [4] 胡伊力格其. β -环糊精包合技术在中药制剂中的应用概述[J]. 山东中医药杂志,2015,34(11):892-894.
- [5] 陈娟,陈文豪,王瑞,等. 中药复方愈溃胶囊中挥发油的 β -环糊精包合工艺[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(14):19-22.
- [6] NAO ONO, YUJI MIYAMO, TAKAKO, et al. Reduction of Bitterness of Antihistaminic Drugs by Complexation with β -cyclodextrins[J]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2011, 100(5):1935-1937.
- [7] 杜瑞超,王俊杰,吴飞,等. 电子舌对中药滋味的区分辨识[J]. 中国中药杂志,2013,38(2):155-160.
- [8] 曾燕,郭兰萍,王继永,等. 基于电子舌技术的不同来源黄芩药材味觉信息分析及味觉信息与主要化学成分的相关性研究[J]. 中国现代中药,2015,17(11):1139-1147.
- [9] 姜莎,陈芹芹,胡雪芳,等. 电子舌在红茶饮料区分辨识中的应用[J]. 农业工程学报,2009,25(11):345-349.
- [10] 武琳,骆德汉,邵雅雯,等. 基于电子舌技术的辛味中药材鉴别研究[J]. 传感器与微系统,2012,31(10):48-50.
- [11] 梁晓光,吴飞,王俊杰,等. 基于现代电子舌技术的传统苦味中药黄连的苦味物质基础研究[J]. 中国中药杂志,2014,19(17):1333-1344.
- [12] 吴飞,杜瑞超,洪燕龙,等. 电子舌在鉴别中药枳实药材产地来源中的应用[J]. 中国药学杂志,2012,47(10):808-812.
- [13] 宋波,程艳菊,操锋,等. 电子舌在六神 β -环糊精组合物掩味研究中的应用[J]. 中国新药杂志,2015,24(19):2259-2265.

(收稿日期 2016-05-24)