

环糊精对蓝芩提取物掩味作用的研究

徐勇¹, 杨海清¹, 孔依宁¹, 平夏婷¹, 李辉¹, 何厚洪^{1,2}, 姚建标^{1,2*} (1. 浙江康恩贝制药股份有限公司, 杭州 310052; 2. 浙江省中药制剂技术重点实验室, 杭州 310052)

摘要: 目的 制备蓝芩提取物环糊精复合物, 考察不同种类环糊精对蓝芩提取物的掩味效果。方法 采用离子交换树脂吸附和 HPLC 对提取物中苦味成分进行研究, 通过人工口尝法筛选复合物处方; 采用喷雾干燥法制备蓝芩提取物与环糊精复合物, 并采用电子扫描显微镜、差示扫描量热法及引湿性测定对复合物进行表征; 采用电子舌味觉评价系统对复合物进行苦味评价并结合人工口尝法对结果加以验证。结果 蓝芩提取物的苦味主要由其中的碱性成分引起, 以磺丁基- β -环糊精钠为主的多种环糊精联用处方可在较低用量下对蓝芩提取物实现良好的苦味抑制; 电子扫描显微镜、差示扫描量热及引湿性结果表明, 复合物中蓝芩提取物和环糊精可能形成包合物而非物理混合; 电子舌和口尝结果表明, 相比于提取物, 优选复合物的口感特征更接近空白辅料, 苦度值显著降低。结论 本研究制备的蓝芩提取物环糊精复合物具有较好的口感, 且环糊精总用量少, 工艺简单, 较适合工业化生产, 对蓝芩相关掩味产品开发具有重要的意义。

关键词: 蓝芩提取物; 掩味技术; 环糊精; 口感评价

中图分类号: R944.1 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2024)02-0228-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20233108

引用本文: 徐勇, 杨海清, 孔依宁, 等. 环糊精对蓝芩提取物掩味作用的研究[J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(2): 228-235.

Study on the Taste-masking Effects of Cyclodextrins on Lanqin Extract

XU Yong¹, YANG Haiqing¹, KONG Yining¹, PING Xiating¹, LI Hui¹, HE Houhong^{1,2}, YAO Jianbiao^{1,2*} (1. Zhejiang CONBA Pharmaceutical Co., Ltd., Hangzhou 310052, China; 2. Zhejiang Provincial Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Pharmaceutical Technology, Hangzhou 310052, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare Lanqin extract/cyclodextrin complexes for probing its effects of different kinds of cyclodextrins on the taste-masking. **METHODS** Bitter compounds in the extracts were performed on ion exchange resin adsorption combined with HPLC. The formulations of complexes were screened by human taste panel method. The complexes were prepared by spray-drying and characterized through scanning electron microscope, differential scanning calorimetry, and hygroscopicity test. Moreover, the *in vitro* bitter taste perception of complexes was evaluated by electronic tongue and further valuation the credibility of the results was conducted on human gustatory sensation tests. **RESULTS** The sulfobutylether- β -cyclodextrin-based combinational formulation with multiple cyclodextrins could significantly inhibit the bitter taste of the extract which mainly caused by its alkaline constituents at a lower dosage. The results of electron scanning microscopy, differential scanning calorimetry, and hygroscopicity indicated that the Lanqin extract and cyclodextrin in the complex may form inclusion complexes rather than physical mixtures. The results of electronic tongue and human gustatory sensation tests showed that, compared with the extract suggested the taste characteristics of the optimal complexes was similar to corresponding excipient while the bitterness significantly reduced. **CONCLUSION** The Lanqin extract/cyclodextrin complexes prepared in this study are suitable for industrial production for its good flavour, less total amount of cyclodextrins, and simple process. The present study has important significance for the development of related taste masking products of Lanqin.

KEYWORDS: Lanqin extract; taste-masking technology; cyclodextrin; taste evaluation

蓝芩提取物是以苦味中药黄芩、黄柏、栀子以及板蓝根、胖大海为原材料, 经现代工艺提取而得到^[1], 主要含黄芩苷、汉黄芩苷、栀子苷、绿原酸、木兰花碱、黄柏碱、小檗碱等十余种成分^[2], 具有清热解毒, 利咽消肿的作用^[3], 但苦味

强烈, 大大降低了患者, 特别是患儿对相关药品的服用依从性。因此, 蓝芩提取物的苦味抑制对相关产品的进一步开发具有十分重要的意义。

环糊精及其衍生物近年来被较多地应用于中药相关产品的掩味处方工艺开发^[4-8], 但多数是采

基金项目: 浙江省科技计划项目 (2022C03142)

作者简介: 徐勇, 男, 工程师 E-mail: xuy2@conbapharm.com
conbapharm.com

*通信作者: 姚建标, 男, 博士, 正高级工程师 E-mail: yaojb@

用单一环糊精对某一类成分进行包合掩味，而对剂量较大的混合提取物进行掩味的报道较少，一方面可能是无法确定苦味来源而进行针对性研究，另一方面是有效掩味所需环糊精量过大。目前笔者未见蓝芩提取物掩味相关的报道。

为解决上述问题，本研究在对蓝芩提取物苦味成分研究的基础上，优选出以磺丁基- β -环糊精钠(SBE- β -CD)为主，多种环糊精联用的掩味处方，大大低了环糊精的总用量，具有更高的经济性和实用性。对所制备的掩味复合物，采用电子舌结合人工口尝法进行口感评价，结果表明，其较市售产品具有更加明显的苦味抑制效果。本研究为改善同类产品临床适用性提供一种选择性解决方案。

1 仪器与试剂

1260 Infinity II 型高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司); BSA224S-CW 型万分之一电子天平(德国 Sartorius 公司); TD6102 型千分之一电子天平(余姚市金诺天平仪器有限公司); ADL311 喷雾干燥器(日本 Yamato 公司); Super Tongue 型全自动电子舌(美国 ISENSO 公司); DSC1 型差示扫描量热仪(美国 METTLER TOLEDO 公司); Gemini 300 型扫描电子显微镜(德国 ZEISS 公司); Milli-Q 纯水机(美国 Merck Millipore 公司)。

甲醇(色谱纯, 美国 Merck 公司); 无水乙醇(分析纯, 安徽安特食品股份有限公司); 板蓝根、黄芩、黄柏、栀子、胖大海药材均由浙江康恩贝制药股份有限公司提供, 并进行质量检查; 聚苯乙烯磺酸钠(美国 DuPont 公司, 批号: E709 K9M002); 氯型 717 阴离子交换树脂(国药集团化学试剂有限公司, 批号: 20200728); SBE- β -CD(批号: SB20211001; 含量: 99.7%)、羟丙基环糊精(批号: HP20211209; 羟丙氧基含量: 25.5%)、甲基环糊精(批号: MD20220111; 含量: 99.9%)、聚合 β -环糊精(批号: PW20210319; β -环糊精含量: 1.65%)、阳离子环糊精(批号: 20210201; 含量: 98.0%)、 α -环糊精(批号: 20210310; 含量: 100.0%)均购自山东滨州智源生物科技有限公司; 盐酸小檗碱(批号: C025E190501; 质量分数 99.8%)购自四川协力制药股份有限公司; 蓝芩颗粒(浙江康恩贝制药股份有限公司, 批号: 200509)为市售品。

2 方法与结果

2.1 掩味复合物的制备

按 60 g 板蓝根、46 g 黄芩、60 g 栀子、23 g 黄柏、14 g 胖大海的质量配比计量各种原料, 将栀子破碎, 将黄芩和黄柏切片, 以上 5 味, 加水煎煮 3 次, 第 1 次 2 h, 第 2、3 次各 1 h, 合并煎液, 滤过, 减压浓缩至相对密度为 1.10~1.16 (50 °C), 加乙醇使含醇达 60%, 静置 3 h, 滤过, 减压回收乙醇并浓缩至相对密度 1.10~1.18 (50 °C) 的清膏, 根据处方依次加入环糊精及其衍生物, 加适量纯化水使溶解, 搅拌 40 min, 待用, 开启喷雾干燥机, 设置进风温度 120 °C, 风量 0.5 m³·min⁻¹, 雾化器压力 0.05 MPa, 设备先预热 10 min, 然后设置进液速度为 5 mL·min⁻¹, 将上述溶液喷干, 即得蓝芩提取物环糊精复合物(Lanqin extract/cyclodextrin complexes, L-CDC)粉末, 同法不加环糊精及其衍生物进行喷雾干燥后, 得蓝芩提取物喷干粉。

2.2 提取物中苦味成分研究

取蓝芩提取物喷干粉 1 g, 共 4 份, 分别加入纯化水 150 mL, 搅拌使溶解, 取其中 1 份直接过滤, 移取续滤液 2 mL, 置 5 mL 量瓶中, 用甲醇稀释并定容, 摇匀, 得供试品 1; 取其中 2 份, 分别加入约 3 g 的阴离子交换树脂(氯型 717 阴离子交换树脂)和阳离子交换树脂(聚苯乙烯磺酸钠), 搅拌 10 min, 过滤, 移取续滤液, 同法稀释, 得供试品 2 和 3; 取 1 份, 先加入约 3 g 的阴离子交换树脂, 搅拌 10 min, 过滤, 再向滤液中加入约 3 g 的阳离子交换树脂, 搅拌 10 min, 过滤, 同法稀释, 得供试品 4。各样品剩余续滤液进行苦味品尝, 按苦、微苦、不苦 3 个级别进行苦味评价。参考文献方法^[2], 取上述供试品于高效液相色谱仪上进行检测, 并记录色谱图, 口尝及色谱图结果见图 1。结果表明, 蓝芩提取物中苦味主要来自于被阳离子交换树脂所吸附的碱性成分, 如小檗碱、黄柏碱、木兰花碱等, 而被阴离子交换树脂所吸附的酸性物质以及不被吸附的中性成分则几乎无苦味, 该结论为后续掩味处方优化提供了参考依据。

2.3 掩味处方优化

采用视觉模拟评分法^[9-10]对不同处方的样品溶液进行苦味评价, 见表 1。将不同处方样品粉末加

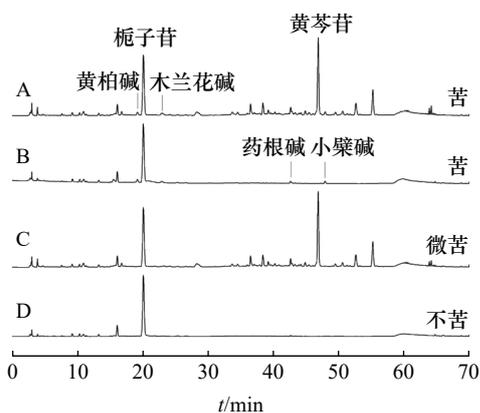


图1 蓝芩提取物中苦味成分分析
A-供试品 1; B-供试品 2; C-供试品 3; D-供试品 4。

Fig. 1 Analysis of bitter components in Lanqin extracts
A-sample 1; B-sample 2; C-sample 3; D-sample 4.

表1 苦味测试评分表

Tab. 1 Score chart of bitterness test

苦味程度	几乎不苦	微苦	苦	很苦
表情变化程度	无	轻微	明显	立即吐出
分值	2~4	4~6	6~8	8~10

至 1 500 mL 纯化水中，搅拌溶解，取 30 mL 于品尝杯中，然后评价员一次性倒入口中，停留 10 s 后吐出药物溶液，并用纯化水漱口至几乎无苦味，等待 10 min 后，开始下一个样品的味觉评价，实验员根据评价员描述及表情变化对各样品进行打分。每份样品由 3 位评价员进行苦味评价，取平均值作为样品苦度值，不同处方及苦味评价结果见表 2。

表2 不同处方及其苦味评分

Tab. 2 Scores of bitterness evaluation for different formulations

处方	用量/g								苦味评分均值/分
	蓝芩提取物粉末	磺丁基-β-环糊精钠	聚合β-环糊精	甲基环糊精	阳离子环糊精	羟丙基环糊精	α-环糊精	环糊精总量	
F0	23	-	-	-	-	-	-	-	8.5
F1	23	25	-	-	-	-	-	25	5.3
F2	23	-	25	-	-	-	-	25	6.3
F3	23	-	-	25	-	-	-	25	6.9
F4	23	-	-	-	25	-	-	25	6.1
F5	23	-	-	-	-	25	-	25	7.4
F6	23	-	-	-	-	-	25	25	6.0
F7	23	5	5	5	5	5	-	25	4.7
F8	23	15	5	5	5	5	-	35	3.5
F9	23	15	5	5	-	25	-	50	3.1
F10	23	15	-	5	-	15	5	40	2.6
F11	23	15	-	-	-	15	-	30	3.7
F12	23	-	75	-	-	-	-	75	3.6
F13	23	-	-	-	-	80	-	80	3.5

由结果可知，与处方 F0 相比，F1~F6 苦味评分均有降低，即各环糊精均能在一定程度上降低提取物苦味，但除 SBE-β-CD 外，其他环糊精的抑苦效果不明显。有文献报道，SBE-β-CD 由于在环糊精窄口端和宽口端引入了 4 个碳的长链且向外延伸，一方面增加了环糊精的空腔范围，另一方面增加了空腔内部的疏水性，使其能够对体积较大的客体分子包合更完全，结构更稳定^[1]。而提取物中小檗碱、木兰花碱、黄柏碱等苦味成分均具有四元环状结构，体积较大，因此，SBE-β-CD 体现出更好的抑苦效果。同时由于 SBE-β-CD 具有较强的亲水性，其在水溶液中更易与药物包合^[2]，这也与蓝提取物水提醇沉的生产工艺相吻合。因此，研究以 SBE-β-CD 为主进一步优化掩味处方。

处方 F7 为多种环糊精联用，虽然降低了 SBE-β-CD 的用量，但研究发现苦味抑制效果显著优于处方 F2~F6，与 F1 相当，说明处方 F1 中有一部分 SBE-β-CD 未参与掩味，即提取物中有其他苦味物质不易被 SBE-β-CD 包合。处方 F8~F11 进一步对 SBE-β-CD 和其他环糊精的用量进行优化，最终处方 F10 获得了最佳的苦味抑制效果，处方 F11 则在更低的环糊精用量下达到了较显著的苦味抑制效果。

为进一步证明环糊精联用的必要性，分别单独采用聚合-β-环糊精 (F12) 和羟丙基-β-环糊精

(F13) 进行包合, 在达到相似抑苦效果的情况下, 其环糊精总量大概为联用处方的 2 倍以上。其他环糊精由于溶解度差等原因, 即使饱和状态也无法达到联用处方的抑苦效果。

2.4 复合物中提取物质含量的测定

称取蓝芩提取物喷干粉适量, 置量瓶中, 加纯化水配制成浓度分别为 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6 mg·mL⁻¹ 的溶液 5 份, 在 270 nm 波长下, 分别测定吸光度, 然后将浓度 (X) 和吸光度 (Y) 进行线性回归分析, 回归方程为 $Y=5.16X+0.153$, $r=0.999$, 表明方法的线性良好。

采用加样回收法测定方法的回收率, 考察方法的准确度。称取蓝芩提取物喷干粉适量, 置量瓶中, 按处方 F10 称取各环糊精, 置量瓶中, 配制成提取物浓度分别为 0.2, 0.4, 0.6 mg·mL⁻¹ 的样品溶液各 3 份, 作为回收率低、中、高浓度样品溶液, 将样品在 270 nm 波长下, 分别测定吸光度, 采用上述线性回归方程计算各样品浓度, 进而计算回收率, 结果低、中、高浓度下的回收率分别为 102.6%, 103.2%, 103.3%, RSD 分别为 0.9%, 0.6%, 0.9%, 表明方法准确度良好。按回收率中浓度样品的配制方法, 平行配制 6 份样品溶液, 作为重复性考察样品溶液。在 270 nm 波长下, 分别测定吸光度, 并采用上述线性回归方程计算样品浓度, 6 份样品的浓度 RSD 为 0.5%, 表明方法的重复性良好。

称取待测复合物样品适量, 置量瓶中, 加纯化水配制成含理论提取物浓度为 0.4 mg·mL⁻¹ 的溶液, 在 270 nm 波长下, 测定吸光度, 然后将吸光度代入回归方程为 $Y=5.16X+0.153$, 计算样品中提取物浓度, 进而计算复合物中所含提取物含量。

2.5 掩味复合物的表征

2.5.1 扫描电子显微镜分析

测试前将适量待测

样品粉末分散在导电胶带上, 并在样品表面喷涂精细的铂, 以提高电导率, 设置加速电压 5 kV, 分别对蓝芩提取物、提取物与环糊精混合物、L-CDC(F10) 喷干粉进行表面形态观测, 结果见图 2。提取物喷干粉与环糊精的物理混合物中, 显示出球形和颗粒共存的状态, 而 L-CDC 中没有任何单独的辅料颗粒状存在, 说明提取物与环糊精以复合物的形式存在。同时可注意到, 蓝芩提取物喷干粉的样品中有部分小球发生吸水坍塌, 而 L-CDC 样品中颗粒全部保持小球状, 说明复合物的形成可能改善了提取物的吸湿性。

2.5.2 差示扫描量热法分析

称取 5.0 mg 待测样品放入铝制锅中并密封, 测试在氮气气氛下进行, 测量温度为 30~250 °C, 升温速率为 10 °C·min⁻¹。分别对蓝芩提取物、环糊精混合物、提取物与环糊精物理混合物、L-CDC(F10) 进行热性质测定, 测定结果见图 3。各样品在 130 °C 前的较宽吸热峰可能是样品失水吸热峰, 蓝芩提取物在 174 °C 处的放热峰可能是失水后提取物中水溶性成分的固化放热, 217 °C 处的放热峰, 可能是组分中的部分物质发生热分解而放热。物理混合物在 219 °C 处同样有放热峰, 说明物理混合时提取物与环糊精之间无明显的相互作用。与物理混合物相比, L-CDC 的放热峰移动至 210 °C 处, 这很可能是提取物中相关组分与环糊精相互作用所致, 表明提取物与环糊精形成了复合物。同时, L-CDC 的失水吸热峰较物理混合物的强度明显减弱, 这也可能是复合物的形成改善了物料的吸湿性所致。

2.5.3 吸湿性考察

称取蓝芩提取物粉末 1.0 g, 环糊精混合物适量, L-CDC(F10) 适量 (含 1.0 g 提取物) 以及含 1.0 g 蓝芩提取物与环糊精的物理混合物, 取培养皿若干, 分别称重, 记录质量 M_p ,

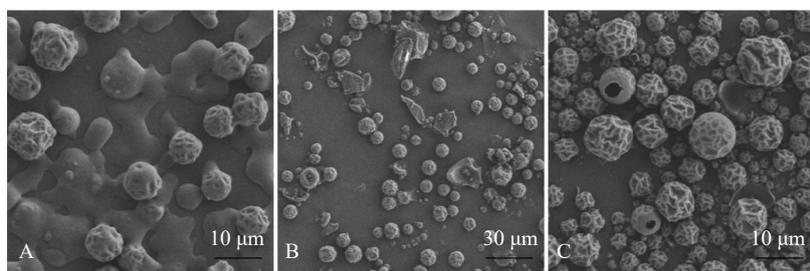


图 2 扫描电镜图像

A-蓝芩提取物; B-蓝芩提取物与环糊精物理混合物; C-L-CDC。

Fig. 2 Scanning electron microscope images

A-Lanqin extracts; B-physical mixture of Lanqin extracts and cyclodextrins; C-L-CDC.

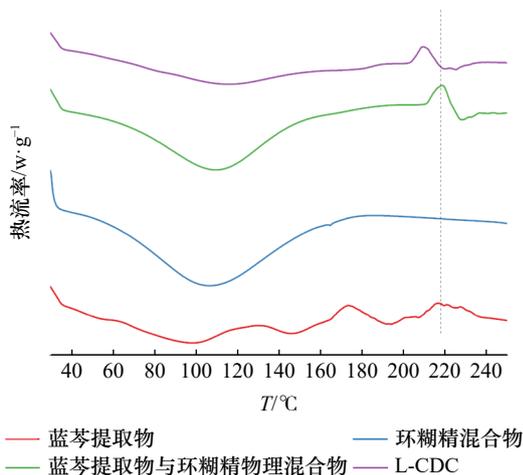


图3 差示扫描量热图

Fig. 3 Differential scanning calorimetry spectra

将上述样品分别均匀平铺在玻璃培养皿中，置真空干燥箱中干燥至恒重，并记录各样品初始质量 M_0 。将上述样品于 25 °C，相对湿度为 55~60 % 的环境中放置，并分别在 3, 6, 15, 25 h 对各样品进行称重，记录质量 M_t ，各样品不同时间点的吸湿率为 $(M_t - M_0)/(M_0 - M_p) \times 100\%$ 。以吸湿率为纵坐标，放置时间为横坐标绘制各样品的吸湿曲线。由于考察目标为样品中所含提取物的吸湿性，因此，在 L-CDC 样品、物理混合样品的吸湿曲线中均扣除了环糊精的吸湿量，结果见图 4。从图中可知，物理混合物中的提取物吸湿量和吸湿速率比单独提取物的高，这很可能是环糊精以物理混合方式加入使提取物分散更好，与空气接触面更大，吸湿速度更快，而 L-CDC 的吸湿速率和吸湿量均低于单独提取物，这说明提取物和环糊精以新的复合物的形式存在，而且改善了提取物的吸湿性，此结果与电镜现象吻合。

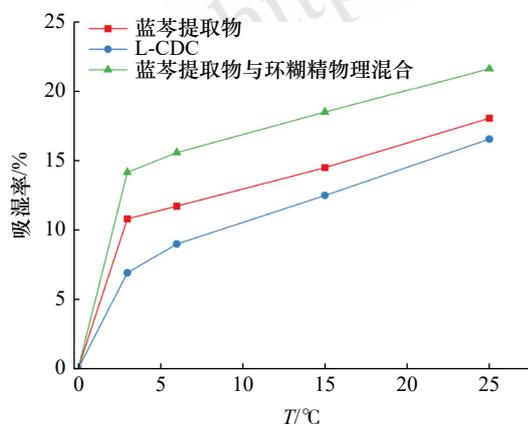


图4 吸湿曲线对比

Fig. 4 Comparison of hygroscopic curves

2.5.4 包合率及载药量测定 称取 L-CDC 粉末 2.0 g，置 100 mL 烧杯中，加入洗脱溶剂(正丁醇：甲醇=4：1)20 mL 搅拌，采用 0.45 μm 滤膜过滤，收集滤饼，将滤饼再次加入 20 mL 洗脱溶剂中，搅拌，过滤，并用 20 mL 洗脱溶剂冲洗，直至冲洗液接近无色，收集滤饼，置 50 °C 烘箱，过夜干燥，得纯化后的 L-CDC 粉末。采用“2.4”项下方法测定纯化后复合物中提取物的含量，然后按公式计算包合率和载药量，公式为包合率(%)= $W_1/W_2 \times 100\%$ (W_1 为纯化后包合物中提取物的质量， W_2 为加入提取物的总质量)，载药量(%)= $W_1/W_3 \times 100\%$ (W_3 为提取物和环糊精的总质量)，结果见表 3。结果表明，在较高载药量(30%)的前提下，所制备的包合物具有较好的包合率，也说明该制备工艺稳定性较好。

表3 L-CDC 的包合率和载药量

Tab. 3 Inclusion efficiency and drug loading capacity of L-CDC

批号	处方	包合率/%	载药量/%
22060901	F10	85.0	30.9
22062201	F10	84.3	30.8

2.6 人工口尝苦味评价

首先配制不同浓度的盐酸小檗碱溶液作为苦味标准溶液，并进行苦度划分，赋予分值，具体见表 4。随机选取 12 名健康成人志愿者进行口感测评实验，并签署知情同意书。首先让志愿者分别品尝不同苦度的标准品溶液，并告知相应分值，进行苦味训练，对训练过程中无法显著区分苦度的志愿者进行剔除。通过的志愿者，先采用纯化水漱口至口腔几乎无苦味，然后开始品尝样品，并参考苦味标准液及时对各样品苦度进行打分，打分完毕后吐出药物溶液，并用纯化水漱口至几乎无苦味，等待 10 min 后，开始下一个样品的味觉评价，品尝顺序随机，结果见表 5。

表4 不同苦度值的定性描述、等级及定量范围^[13]

Tab. 4 Qualitative description, grade, and quantitative range of different bitterness value^[13]

苦度	分值	浓度/g·L ⁻¹
几乎没有苦味	0.5~1.5	0
略有苦味	1.5~2.5	0.01
可接受苦味	2.5~3.5	0.05
很苦，但仍可接受	3.5~4.5	0.10
不能忍受的苦味	4.5~5.5	0.50

表 5 不同样品苦度值

Tab. 5 Bitterness value of different samples

样品	苦度值												平均值
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
蓝苣提取物	2.5	3.2	2.5	3.3	2.3	3.0	3.2	2.7	4.0	2.5	2.8	2.0	2.8
市售蓝苣颗粒	2.5	2.7	2.8	3.0	2.0	2.5	1.8	2.5	2.5	2.4	2.8	2.5	2.5
L-CDC	2.0	1.4	1.9	1.5	1.8	1.2	1.0	1.9	1.4	1.6	1.6	0.5	1.5

对获得的苦度值数据，首先采用 Grubbs 检验法对异常值进行循环剔除，检验水平 0.05，然后对剩余数据进行独立样本 T 检验分析，对不同样品间的苦味均值和 P 值进行比较，并绘制箱线图。分别对市售蓝苣颗粒制剂、蓝苣提取物、L-CDC 进行苦味评价，结果见图 5。由市售蓝苣颗粒与蓝苣提取物苦度结果对比可知，2 组苦度数据差异不具有统计学意义，即市售蓝苣颗粒的苦味抑制不够显著，而 L-CDC 和市售蓝苣颗粒以及蓝苣提取物的对比结果显示， P 均 <0.001 ，即具有极显著的苦味抑制效果，说明本研究制备的复合物具有比市售制剂更好的苦味抑制能力。

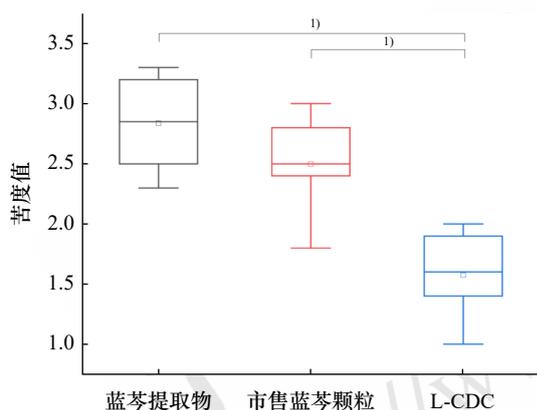


图 5 蓝苣提取物、蓝苣颗粒和 L-CDC 的苦味评价结果与 L-CDC 相比， $^{1)}P < 0.001$ 。

Fig. 5 Bitterness evaluation results of Lanquin extracts, Lanquin granules and L-CDC

Compared with L-CDC, $^{1)}P < 0.001$.

2.7 电子舌苦味评价

分别称取不同处方样品适量，约含提取物 2.3 g，加入 150 mL 纯化水，搅拌溶解，待用。采用 Super tongue 电子舌对样品口感进行测定，样品检测前先进行传感器预热、清洗及参数设置，设置最大电压 1 V，最低电压 -1 V，脉冲间隔 100 MV，灵敏度 10^{-4} ，每次测定量取样品溶液 30 mL，每个样品平行测定 4 次。对获得的数据进行主成分分析，结果见图 6~7。图 6 中 $PC1+PC2+$

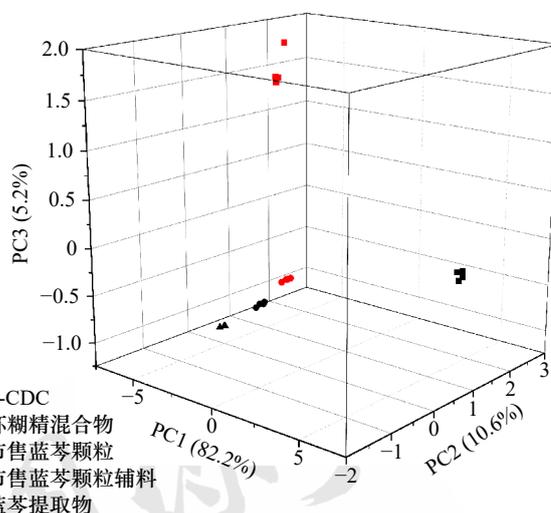


图 6 不同样品的电子舌口感评价主成分分析三维图

Fig. 6 Three-dimensional principal component analysis chart of taste evaluation using an e-tongue for different samples

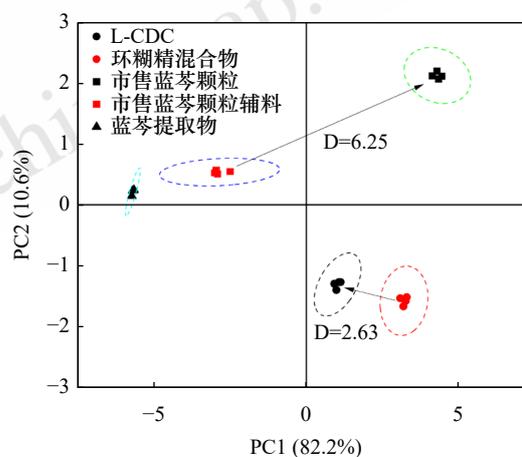


图 7 不同样品的电子舌口感评价主成分分析二维图

Fig. 7 Two-dimensional principal component analysis chart of taste evaluation using an e-tongue for different samples

$PC3=98.0\%$ ，且各样品数据间区分性较好，说明本次结果可以代表样品的整体特征，方法对各样品口感具有较好的区分力。图 7 中 $PC1+PC2 > 90\%$ ，说明图中结果可以反映样品的主要口感特征。由于环糊精混合物无苦味，样品口感越接近相应环糊精混合物，表示苦味越低。一般采用欧式距离 (euclidean distance, D) 反映 2 组样品的口感接近

程度, D 越小, 口感越接近。市售蓝芩颗粒和其相应辅料的距离 $D=6.25$, L-CDC 和其相应环糊精混合物的距离 $D=2.63$, 说明 L-CDC 的苦味更低, 即抑苦效果更好, 该结果与人工口尝评价结果吻合。

3 讨论

环糊精类化合物对客体分子存在一定的包合作用, 具体的作用机制等国内外已有较多相关报道。本研究也是基于此推测小檗碱等生物碱与 β -环糊精及其衍生物之间存在包合物作用, 从而产生抑苦作用。当然, 具体明确的作用机制, 后续研究也将通过环糊精与单一成分的结构表征、多种环糊精与单一环糊精复合物鉴别对比等研究进一步证实。现阶段, 本研究从实际应用出发, 重点在于筛选出具有显著抑苦效果的处方, 并进行表征和苦味评价, 对机制进行初步推测与分析。

有文献^[14-17]报道了阿魏酸钠、枸橼酸钠、单磷酸腺苷、氨基酸、甜味剂等均具有较好的苦味抑制效果, 但对于苦味较明显的药物, 甜味剂和苦味抑制剂并不能作为主要的抑苦手段使用。本研究制备的复合物有效抑制了原提取物的苦味, 再与上述甜味剂、苦味抑制剂进行联合应用, 极有可能获得更好的口感, 进一步提高服药顺应性, 且有研究指出^[18], 多种掩味技术联用可获得 $1+1+1>3$ 的效果。

出于安全性考虑, 本研究对方中所用各环糊精的用量进行了控制。由于目前中药制剂中辅料的**最大安全用量**暂无官方指导文件, 因此, 本研究处方中各环糊精的用量均参考 FDA 非活性成分数据库中辅料最大安全用量进行控制, 所有环糊精的用量均低于最大安全用量, 处方安全性较好, 可进一步开发为口感更佳的蓝芩相关产品。

REFERENCES

[1] 胡林水, 李辉, 杨晓明, 等. 一种蓝芩颗粒制备工艺: 中国, 201610733924.1[P]. 2017-01-04.
[2] GAO F. Establishment and analysis of HPLC fingerprint of Lanqin oral liquid[J]. Guangming J Chin Med(光明中医), 2021, 36(17): 2892-2895.
[3] FU X M, WANG Q Q, ZHANG H, et al. Clinical study on Lanqin Oral Liquid combined with cefixime in treatment of acute pharyngitis in children[J]. Drugs Clin(现代药物与临床), 2021, 36(1): 161-164.
[4] RAO Z, CHEN G Y, HE Q, et al. Study on taste masking of Qianghuo Shengshi Decoction based on electronic tongue technology and tongue taste evaluation[J]. J Chin Med

Mater(中药材), 2021, 44(3): 658-663.

[5] LI X L, KANG H, TIAN L Y, et al. Evaluation of different types of bitterness masking on inhibition of bitterness efficiency and law of four Chinese materia medicine decoctions of Gentiana Radix et Rhizoma, Sophorae Flavescentis Radix, Andrographis Herba, and Nelumbinis Plumula[J]. Chin Tradit Her Drugs(中草药), 2018, 49(22): 5280-5291.
[6] XIAO Z, LI Z, SUAN Y Y, et al. Review of taste masking techniques in Chinese patent medicine[J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2021, 46(2): 333-339.
[7] YANG M, LI W Q, ZHANG W, et al. Masking-stench methods of Hirudo based on fuzzy mathematics comprehensive evaluation[J]. Mod Chin Med(中国现代中药), 2021, 23(4): 685-690.
[8] FAN J W, LIU W Z, LI Y F, et al. Analysis on changes of main stench compounds from Hirudo raw powder in traditional Chinese medicine preparations before and after being taste-masked[J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2018, 24(6): 22-25.
[9] NAKANO Y, MAEDA A, UCHIDA S, et al. Preparation and evaluation of unpleasant taste-masked pioglitazone orally disintegrating tablets[J]. Int J Pharm, 2013, 446(1): 160-165.
[10] HAO Y, WANG Q Y, DONG Z M, et al. Preparation and evaluation of berberine hydrochloride taste-marking pellets coated by refined methacrylic acid alkyl ester copolymer IV[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2018, 35(2): 159-163.
[11] ASHWINKUMAR C J, BRUCE J A, MOJI C A. Development and *in vivo* evaluation of buccal tablets prepared using danazol-sulfobutylether 7 β -cyclodextrin (SBE 7) complexes[J]. J Pharm Sci, 2002, 91(7): 1659-1668.
[12] LIU C D, WANG J H, XU S R. Pharmaceutical applications of sulfobutyl ether- β -cyclodextrin for solubilization[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2006, 23(8): 742-745.
[13] LIU R X, WANG Y L, ZHANG Y, et al. Establishment of elimination method of outliers based on Grubbs rule and MATLAB language and its application in evaluating drug bitterness[J]. J China Pharm(中国药房), 2019, 30(2): 176-182.
[14] ZHANG X F. Study on taste-masking effect evaluation of bitter drugs and bitterness suppressant research[D]. Zhengzhou: Henan University of Traditional Chinese Medicine, 2013.
[15] MA S W, MENG Y, CHE H W, et al. Research progress in flavor correction and mask technology for traditional Chinese medicine oral liquids for children[J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2023, 32(14): 1417-1422.
[16] DEVI K, JAIN N. Clinical evaluation of the anti-sweet effects of *Gymnema sylvestre* extract developed into a dispersible oral tablet[J]. J Herb Med, 2015, 5(4): 184-189.
[17] CIRRI M, MENNINI N, NERLI G, et al. Combined use of cyclodextrins and amino acids for the development of cefixime oral solutions for pediatric use[J]. Pharm, 2021, 13(11): 1923.
[18] KE X M, ZHANG L S, ZHANG D K. Research and development strategy and practice of traditional Chinese medicine decoction companion based on "grape-shot theory": Huanglian Jiedu Decoction as an example[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2021, 52(15): 4443-4454.

收稿日期: 2023-10-25

(本文责编: 沈倩)



青年编委会副主任委员：姚建标

姚建标，医学博士，正高级工程师，执业药师，硕士生导师。浙江康恩贝制药股份有限公司药品研发中心书记、副总经理。浙江省科技厅专家库成员，内蒙古“三区”科技人员专项计划选派人员，杭州市“万人计划”青年拔尖人才，杭州市“131”中青年人才培养计划第三层次资助培养人选，杭州市D类人才，丽水市“博士创新站”负责人。浙江省药学会中药与天然药物专业委员会委员，生物制药专委会青年委员；《中国现代应用药学》杂志青年编委会副主任委员；《医药导报》杂志青年编委；中国中医药信息学会中医临床药学会第二届常务理事。主持国家科技重大专项、省级科技计划项目3项，重点参与15项；主持制修订国际标准、国家药典标准及行业标准多项；主持项目获批中药新药证书2项，补充申请批件多项。获省部级以上科技奖励10项，授权发明专利20余项，PCT专利2项；发表高水平专业学术论文60余篇，其中SCI 20篇。

中国现代应用药学
<http://www.chinjmap.com>