

## 两种掩味剂对苦参水煎液的掩味作用考察

康冰亚<sup>1</sup>, 施钧瀚<sup>1</sup>, 张璐<sup>1</sup>, 张珊珊<sup>2</sup>, 高晓洁<sup>2</sup>, 刘瑞新<sup>1\*</sup>, 李学林<sup>1</sup>

(1. 河南中医学院第一附属医院药学部, 郑州 450000; 2. 河南中医学院, 郑州 450008)

**[摘要]** 目的: 考察甜菊素及新橙皮苷二氢查尔酮对苦味药水提液的抑苦效果。方法: 以苦参水煎液为研究载体, 采用经典人群口尝评价方法, 考察苦参水煎液加入不同质量分数掩味剂前后苦度值的变化情况。结果: 甜菊素质量分数在 0.075% ~ 0.675% 时, 可使苦参水煎液苦度级别由 IV 逐步下降至 III, 苦度值下降了 0.58 ~ 1.26, 下降比例 14.0% ~ 30.5%, 至 0.675% 时抑苦效果最强, 更高质量分数时抑苦效果无显著增加; 新橙皮苷二氢查尔酮质量分数在 0.003% ~ 0.081% 时, 可使苦参水煎液的苦度级别由 IV 下降至 III, 苦度值下降 0.44 ~ 1.50, 下降比例 10.65% ~ 36.32%; 药液下降的苦度值与掩味剂质量分数的对数均成正比。结论: 2 种掩味剂对苦参水煎液的掩味效果不够理想, 但均能在一定程度上降低苦参水煎液的苦度。

**[关键词]** 甜菊素; 新橙皮苷二氢查尔酮; 掩味剂; 苦参水煎液; 苦度值; 口尝评价法

**[中图分类号]** R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)15-0004-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2014150004

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20140609.1544.016.html>

**[网络出版时间]** 2014-06-09 15:44

## Effects Investigation of Two Kinds of Taste Masking Agents to Decoction of Sophorae Flavescentis Radix

KANG Bing-ya<sup>1</sup>, SHI Jun-han<sup>1</sup>, ZHANG Lu<sup>1</sup>, ZHANG Shan-shan<sup>2</sup>,  
GAO Xiao-jie<sup>2</sup>, LIU Rui-xin<sup>1\*</sup>, LI Xue-lin<sup>1</sup>

(1. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Zhengzhou 450000, China; 2. Henan University of TCM, Zhengzhou 450008, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate inhibition effects of bitterness of steviosin and neohesperidin dihydrochalcone on decoction of traditional Chinese medicine with bitter taste. **Method:** Taking decoction of Sophorae Flavescentis Radix as a carrier, classic crowd tasting evaluation method was adopted to investigate

**[收稿日期]** 20140320(020)

**[基金项目]** 国家自然科学基金青年基金项目(81001646)

**[第一作者]** 康冰亚, 硕士, 主管中药师, 从事中药制剂研究, Tel:0371-66233639, E-mail:kangby2008@163.com

**[通讯作者]** \* 刘瑞新, 博士, 副主任药师, 从事中药制剂及分析研究, Tel:0371-66233639, E-mail:liuruixin7@163.com

### [参考文献]

- [1] 魏巍, 白晓红, 王雪峰, 等. 基于临床科研一体化平台儿童肺炎中医内外合治对主症影响的前瞻性研究[J]. 中国中西医结合儿科学, 2013, 5(4): 323.
- [2] 高成林, 贾晓斌, 陈彦, 等. 中药经皮给药制剂的研究进展[J]. 中国药房, 2009, 20(9): 707.
- [3] 谢彬. 基于“肺合大肠”理论的敷胸巴布贴干预 IV 诱导小鼠肺炎免疫机制研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2011.

- [4] 胡楠楠, 王雪峰, 赵雪, 等. 敷胸巴布贴制剂对健康家兔皮肤刺激实验研究[J]. 辽宁中医杂志, 2011, 39(6): 1168.
- [5] 冷静, 傅超美, 邹亮. 中药经皮给药制剂的研究进展[J]. 成都大学学报: 自然科学版, 2008, 27(3): 183.
- [6] 于敏, 韩德强, 苏瑾, 等. 乳腺康巴布剂的体外释放实验研究[J]. 中国现代应用药学, 2010, 27(2): 135.

[责任编辑 刘德文]

changes of bitter value before and after adding different concentrations of taste masking agents into decoction. **Result:** When the mass fraction of stevioside was in the range of 0.075% -0.675%, bitter level of decoctions gradually dropped by IV to III, bitter value declined 0.58-1.26 with decline ratio of 14.0% -30.5%, inhibition effects of bitterness reached the strongest with the concentration of 0.675%, no significant improvement in inhibitory effects with higher concentration of taste masking agents, while the mass fraction of neohesperidosyl dihydrochalcone was in the range of 0.003% -0.081%, bitter level of decoction gradually dropped by IV to III, bitter value declined 0.44-1.50 with decline ratio of 10.65% -36.32%. Logarithmic of the concentration of taste masking agents was proportional to bitter taste value drops of decoction. **Conclusion:** Effects of two kinds of taste masking agents was not ideal, but them both could reduce bitter to a certain extent of decoction of Sophorae Flavescentis Radix.

[**Key words**] steviosin; neohesperidosyl dihydrochalcone; taste masking agents; decoction of Sophorae Flavescentis Radix; bitter value; mouth-tasting evaluation

苦味是影响病人服药顺应性的重要因素<sup>[1]</sup>,寻找能使中药苦度降至大家普遍能接受的方法显得尤为重要<sup>[2]</sup>。口服药物的掩味一般可通过改变味蕾对苦味的敏感程度和降低与味蕾接触的药量或药物浓度2种方法达到<sup>[3]</sup>。前期试验选择生物碱单体、总生物碱及苦味中药饮片作为研究载体,结果发现采用一定浓度生物碱单体(盐酸小檗碱)为载体时,随甜蜜素浓度的增加掩味效果越好,甜味用量增加至0.2%后,掩味效果变化相对较小<sup>[4]</sup>;以部分苦味中药饮片为载体时, $\beta$ -环糊精对其水煎液的抑苦效果明显,改善药物口感较甜味剂(蔗糖)优势明显<sup>[5]</sup>。添加掩味剂和芳香剂可通过改变味蕾对苦味的敏感程度而达到掩味的目的,如甜菊素已被广泛用于元胡止痛口服液、风热清口服液、茵山莲颗粒等复方制剂中<sup>[6-7]</sup>,新橙皮苷二氢查尔酮作为一种新型甜味剂,在食品领域中应用广泛,已引起医药科学领域极大兴趣<sup>[8]</sup>。苦参为清热燥湿类中药,2010年版《中国药典》一部中将其苦度归属为极苦,故本实验选取苦参为研究对象,拟比较2种掩味剂对苦参水煎液的抑苦效果,为苦味中药掩味剂的开发提供参考。

## 1 材料

LXJ-II B型低速大容量多管离心机(上海安亭科学仪器厂),DS-671型电子天平(上海DIGI公司),GP225型电子天平(德国赛多利斯仪器有限公司)。苦参饮片购于河南中一医药经营有限公司,经河南中医学院第一附属医院陈天朝主任中药师鉴定为豆科植物苦参 *Sophora flavescens* Ait. 的干燥根;甜菊素(曲阜圣仁制药有限公司,批号20130701),新橙皮苷二氢查尔酮(广州隽久医药科技有限公司,批号130622),小檗碱(四川省玉鑫药业有限公

司,批号101002),水为纯化水,其他试剂均为分析纯。

## 2 方法与结果

**2.1 药材水煎液的制备**<sup>[9]</sup> 依据2010年版《中国药典》规定用药量范围的平均值,称取10倍量苦参(67.5 g),置适宜容器中,加水2 L浸泡30 min,置于电磁炉上加热(2 100 W),待沸腾后,功率调至600 W,煎煮20 min,滤出;第2次加水2 L煎煮,沸腾后煎煮10 min,其余操作同第1次煎煮;合并滤液,混匀,冷却至室温,于4 000 r·min<sup>-1</sup>离心15 min,取上清液,加水定容至4 L,灌装,压盖,灭菌,备用。

**2.2 苦味评价标准**<sup>[5,9]</sup> 将苦味分为5级,每个级别赋予一定的苦度值范围,见表1。

表1 中药苦度值(I)的定性描述、等级及定量范围

No.	苦度的口感描述	赋予I的等级	I的可取值范围
1	几乎没有苦味	I	0.5~1.5
2	略有苦味	II	1.5~2.5
3	可接受的苦度	III	2.5~3.5
4	很苦,但是仍然可以忍受	IV	3.5~4.5
5	不能忍受的苦味	V	4.5~5.5

**2.3 阳性、阴性参比溶液的制备** 称取小檗碱15.20 g,加水2 L使溶解,搅匀,作为阳性参比液(I=2.5)。取水1 L置于1 L烧杯中,作为阴性参比液,无苦味。

**2.4 志愿者筛选** 经河南中医学院第一附属医院伦理委员会审查批准后,课题组对招募的志愿者进行了苦味敏感度等项目的严格筛选,受试者为成年健康人群(近期有疾病史或生活不良嗜好的报名者除外),年龄在18~60岁,具有严重过敏、遗传病史、胆囊炎、味觉不敏感的人员除外,最终选择了14名

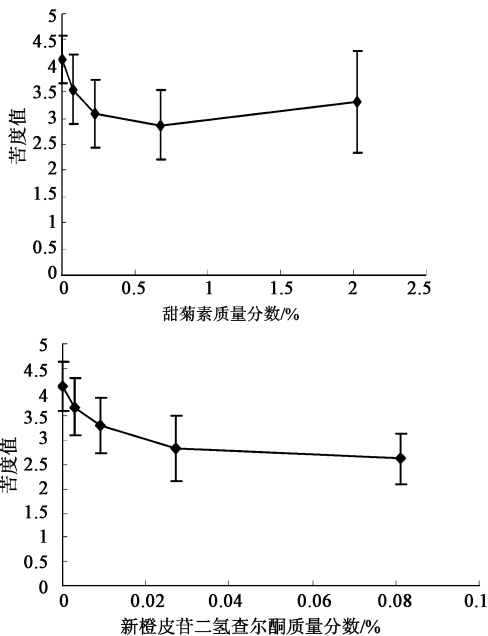
健康志愿者(4 男 10 女)作为受试者,在试验前签订知情同意书。

### 2.5 苦味评价操作法<sup>[10]</sup>

**2.5.1 口尝方法** 采用排序+评分法。分别取阴性、阳性参比液 30 mL 于口尝纸杯中,由志愿者含口中,计时 15 s,此间口腔做漱口动作,以使舌根及舌侧的苦味感受区能够感受药物苦味,并被告知该溶液的苦度分级和具体苦度值,吐出,漱口 5 次,每轮样品间休息 1 h。受试人员对样品测试时,采用随机、单盲的方法对样品进行测试。

**2.5.2 异常值的剔除** 由于试验对象为生物样本,且不同受试者间可能存在个体差异,测试数据中有个别异常值,但不能随意取舍,故采用 Grubbs 检验法对数据进行异常值的循环检验和剔除,采取双侧检验显著水平 0.05 的方式对离群值进行剔除<sup>[11]</sup>,每组每轮仅剔除 1 个异常值。查 Grubbs-临界值  $G_p(n)$  表,异常值未达到剔除水平,故予以保留。

**2.5.3 不同掩味剂对苦参的掩味效果** 在预试验基础上,设定不同掩味剂质量分数,甜菊素 0.075%, 0.225%, 0.675%, 2.025%, 新橙皮苷二氢查尔酮 0.003%, 0.009%, 0.027%, 0.081%。量取一定量苦参水煎液,加入上述相应质量分数的掩味剂,搅拌使溶解,按 2.5.1 项下方法进行口尝评价,按苦度值评价标准进行打分,结果见图 1。



注:  $G_{95}(11) = 2.234, P = 0.05$

图 1 掩味剂质量分数与苦参水煎液苦度值的关系( $\bar{x} \pm s$ )

由图 1 可知,两种掩味剂均对苦参水煎液具有一定抑苦作用,但抑苦规律不同。在 0% ~ 0.675% 时,甜菊素抑苦效果与质量分数呈正相关,在 0.675% ~ 2.025% 时,抑苦效果呈下降趋势;随质量分数的增加,新橙皮苷二氢查尔酮的  $I$  呈下降趋势。为揭示掩味剂与苦参水煎液苦度值降低值<sup>[4]</sup> ( $\Delta I$ ) 间的掩味规律,建立  $\Delta I$  与掩味剂质量分数的对数 ( $\log C$ ) 的关系式,确定甜菊素的  $\log C$  与  $\Delta I$  间拟合曲线呈抛物线型,可能与甜菊素本身具有一定的薄荷醇后苦味有关,当其质量分数增大至一定值后,这种后苦味逐渐增强,致使  $I$  增加,而并非苦参水煎液的  $I$  随甜菊素质量分数的增加而增强。

故当甜菊素质量分数 0.075% ~ 0.675% 时,  $\log C$  与  $\Delta I$  的拟合方程为  $\Delta I = 0.714 \log C + 1.275$  ( $r = 0.9757$ ),查相关系数临界值表,得  $r_{0.05} = 0.9500$ ,即  $r > r_{0.05}$ ,故认为  $\log C$  与  $\Delta I$  间的线性相关关系具有极显著意义,说明  $\log C$  与  $\Delta I$  呈正相关。同上,当新橙皮苷二氢查尔酮在 0.003% ~ 0.081% 时,  $\log C$  与  $\Delta I$  的拟合方程为  $\Delta I = 0.767 \log C + 2.396$  ( $r = 0.9899$ ),即  $r > r_{0.05}$ ,故认为  $\log C$  与  $\Delta I$  间的线性相关关系具有极显著意义,说明  $\log C$  与  $\Delta I$  存在正相关关系。不同质量分数对各掩味剂抑苦效果采用 Friedman 秩和检验,结果见图 2。

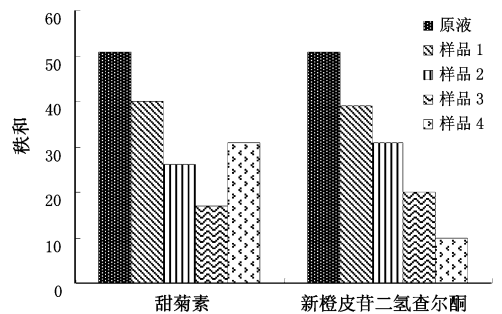


图 2 加入不同质量分数掩味剂后苦参水煎液的秩和柱状

在显著水平 0.05 下,甜菊素最小显著差<sup>[12]</sup>  $LSD = 14.54$ ,样品 1 与样品 3 相比具有显著性差异,样品 2,3,4 与原液相比均具有显著性差异,且样品 3 的抑苦效果最佳;新橙皮苷二氢查尔酮最小显著差  $LSD = 13.86$ ,样品 1 与样品 3,样品 1 与样品 4,样品 2 与 4 相比均具有显著性差异,样品 2,3,4 与原液相比均具有显著性差异,样品 4 抑苦效果最佳。由图 2 可知,加入甜菊素后样品苦味程度排序为样品 3 < 样品 2 < 样品 4 < 样品 1 < 原液;加入新橙皮苷二氢查尔酮后样品苦味程度排序为样品 4 < 样品 3 < 样品 2 < 样品 1 < 原液。

### 3 讨论

综上所述,甜菊素和新橙皮苷二氢查尔酮均对苦参水煎液具有一定的抑苦效果,苦度值分别由原液的  $4.1 \pm 0.5$  下降为  $2.9 \pm 0.7$  和  $2.6 \pm 0.5$ ,分别对两组数据进行 *t* 检验,结果均有显著性差异。甜菊素质量分数在 0.075% ~ 0.675% 时,可使苦参水煎液苦度级别由 IV 逐步下降至 III,苦度值下降了 0.58 ~ 1.26,下降比例占原液的 14.0% ~ 30.5%,在质量分数 0.675% 时抑苦效果最强,更高质量分数时抑苦效果无显著增加;新橙皮苷二氢查尔酮质量分数在 0.003% ~ 0.081% 时,可使苦参水煎液的苦度级别由 IV 下降至 III,苦度值下降 0.44 ~ 1.50,说明 2 种掩味剂均能在一定程度上降低苦参水煎液的苦度。

试验中甜菊素和新橙皮苷二氢查尔酮质量分数的设定遵循了韦伯-费希纳定律,先确定了 2 种掩味剂在苦参水煎液中的甜度阈值,在该阈值的基础上呈几何级数增加掩味剂质量分数,并将其划分成 4 个等级,至最大级别质量分数时均达到了饱和。

掩盖技术从机制上可划分为两大类,改变味蕾对苦味的敏感程度和降低与味蕾接触的剂量或药物浓度,本文属于前者。目前在降低药物不良味道方面取得了巨大进展,掩味技术手段日益增多,如麻痹味觉细胞、提高苦味感受阈值、包衣法、改变溶液黏度、改变药物结构等<sup>[13-15]</sup>,亦可采用多种方式联合,本文虽在一定程度上降低了苦参水煎液的苦度值,起到了一定抑苦效果,但还未达到预期降至略有苦味的效果。掩味效果评价的最直接判断方法为采用经典人群口感评价方法,即通过志愿者口尝药物,对味道进行描述或评分,并进行必要的统计分析,以得到相对可靠的数据来证明味道的改善效果。虽然该法主观性强,结果准确性和重复性差,但只要受试者人数不要过少,并采取控制误差的措施,则能够得到较为准确的结果。

### [参考文献]

- [ 1 ] Sohi H, Sultana Y, Khar R K. Taste masking technologies in oral pharmaceuticals: recent developments and approaches [ J ]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2004, 30 ( 5 ): 429.
- [ 2 ] 李学林,张杏芬,刘瑞新. 中药汤剂掩味技术探讨 [ J ]. *中医研究*, 2012, 25 ( 12 ): 67.
- [ 3 ] 王优杰,冯怡,徐德生. 中药复方掩味技术初步研究 [ J ]. *中国中药杂志*, 2007, 32 ( 13 ): 1285.
- [ 4 ] 李学林,李慧玲,刘瑞新,等. 电子舌用于药物掩味效果评价的研究 [ J ]. *世界科学技术——中医药现代化*, 2013, 15 ( 7 ): 1532.
- [ 5 ] 施钧瀚,张杏芬,仇继玺,等.  $\beta$ -环糊精对几种苦味中药的掩味作用考察 [ J ]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19 ( 12 ): 1.
- [ 6 ] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 二部 [ S ]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 524, 582, 869.
- [ 7 ] 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, 2010: 181.
- [ 8 ] 戴广平,陈国平,王幸宜. 新型甜味剂——二氢查儿酮衍生物 [ J ]. *精细化工中间体*, 2004, 34 ( 3 ): 7.
- [ 9 ] 李学林,吴子丹,刘瑞新,等. 口尝法评价中药汤剂苦味的研究 [ J ]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17 ( 23 ): 11.
- [ 10 ] 王优杰,徐德生,冯怡. 中药及其制剂苦味评价方法的建立 [ J ]. *中国中药杂志*, 2007, 32 ( 15 ): 1511.
- [ 11 ] 刘瑞新. 一种基于格拉布斯规则和矩阵实验室语言的药理学测试数据中异常值的剔除方法 [ P ]. 中国: 201110283466. 3, 2012-05-02.
- [ 12 ] 中国国家标准化管理委员会. 感官分析 方法学 排序法. GB/T12315-2008 [ S ]. 北京: 中国标准出版社, 2008: 3.
- [ 13 ] FUISZ R C. Taste-masking of pharmaceutical floss with phenol [ P ]. US Pat: 5028632, July 2, 1991.
- [ 14 ] Motola S, Mogavero A, Agisim G R, et al. Orally administrable ibuprofen compositions [ P ]. *Can Pat Appl*: CA1336819C, 1995-08-29.
- [ 15 ] 刘西瑛,刘云清. 大环内酯类抗生素苦味的掩蔽及配方研究 [ J ]. *北京医科大学学报*, 1997, 29 ( 3 ): 236.

[责任编辑 刘德文]