

· 工艺与制剂 ·

β -环糊精对几种苦味中药的掩味作用考察

施钧瀚¹, 张杏芬², 仇继玺², 李学林¹, 刘瑞新^{1*}

(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: 研究 β -环糊精(β -CD)对苦味中药的掩味规律。方法: 选取黄柏、龙胆、穿心莲等6种代表性苦味中药饮片的水煎液和小檗碱水溶液为研究载体, 以不同质量分数的 β -CD为掩味剂, 考察加入掩味剂前、后溶液的苦度变化。结果: β -CD对多种苦味中药有较好的掩味效果, 除龙胆外, β -CD的掩味效果优于磺丁基醚- β -CD。结论: β -CD可用于多种苦味中药饮片水煎液的掩味。

[关键词] β -环糊精; 磺丁基醚- β -环糊精; 掩味; 水煎液

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)12-0001-04

[doi] 10.11653/syfy2013120001

Investigation of Bitter Masking Mechanism of β -cyclodextrin to Several Traditional Chinese Medicines

SHI Jun-han¹, ZHANG Xing-fen², QIU Ji-xi², LI Xue-lin¹, LIU Rui-xin^{1*}

(1. 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 study the mechanism of bitter taste masking by β -cyclodextrin (β -CD) for traditional Chinese medicine (TCM). **Method:** With decoction of Phellodendri Chinensis Cortex, Gentianae Radix et Rhizma, Andrographis Herba, et al. and water solution of berberine as model drugs, sulfobutyl ether- β -CD (SBE- β -CD) and β -CD as taste masking agent, the degree of bitter before and after masking was evaluated by mouth-tasting. **Result:** β -CD showed more significant effects of bitter taste masking than SBE- β -CD, except Gentianae Radix et Rhizma. **Conclusion:** This study proved that β -CD could used as taste-masking agent for decoction of several TCM.

[Key words] β -cyclodextrin; sulfobutyl ether- β -CD; taste masking; decoction

环糊精(CD)具有内疏水、外亲水的特殊分子结构,能与多种空间尺寸适合的有机小分子形成主客分子弱作用的超分子体(包含物)。药学研究从其 α 、 β 、 γ 等母体发展到衍生物修饰。药用辅料开发品种主要有羟丙基- β -环糊精(HP- β -CD)和磺丁基醚-

β -环糊精(SBE- β -CD)^[1]。 β -CD具有掩盖药物不良气味、增加药物溶解度、提高药物稳定性等作用,已被广泛应用于医药领域,近年来在掩盖苦味方面亦有较多应用^[2-7]。

目前, β -CD多用于固体制剂的掩味,本实验主要考察其对中药水煎液的掩味效果及规律,选取黄柏、龙胆、穿心莲、莲子心、蒸槐角等水煎液和小檗碱为研究载体,对比 β -CD及其衍生物SBE- β -CD对苦味药物载体的掩味效果,考察不同质量分数 β -CD的掩味规律,为开发苦味中药的掩味剂提供参考。

[收稿日期] 20130113(005)

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金项目(81001646)

[第一作者] 施钧瀚, 硕士, 主管中药师, 从事中药制剂研究, Tel:0371-66233639, E-mail: sjhx0@126.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, E-mail: liuruixin7@yahoo.com.cn

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), GP225型电子天平(德国赛多利斯仪器有限公司), PHS-3C型数字酸度计(上海精密科学仪器有限公司)。

药材饮片均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, 黄柏为芸香科植物黄皮树 *Phellodendron chinense* Schneid. 的干燥树皮, 龙胆为龙胆科植物坚龙胆 *Gentiana rigescens* Franch. 的干燥根和根茎, 穿心莲为爵床科植物穿心莲 *Andrographis paniculata* (Burm. f.) Nees 的干燥地上部分, 人参为五加科植物人参 *Panax ginseng* C. A. Mey. 的干燥根和根茎, 莲子心为睡莲科植物莲 *Nelumbo nucifera* Gaertn. 的成熟种子中的干燥幼叶及胚根, 蒸槐角为豆科植物槐 *Sophora japonica* L. 的干燥成熟果实的蒸制品。小檗碱(批号101002, 四川省玉鑫药业有限公司), β -环糊精(β -CD, 曲阜市天利药用辅料有限公司), 磺丁基醚- β -环糊精(SBE- β -CD, 淄博千汇精细化工有限公司), 水为纯化水, 试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 药材水煎液的制备^[8] 称取10倍量《中国药典》2010年版规定用量范围的平均值(如黄柏用量6~9 g, 则取7.5 g)黄柏、龙胆、穿心莲、人参、莲子心、蒸槐角, 分别置适宜容器中, 加水2 L浸泡30 min, 置于电磁炉上加热(2 100 W), 待沸腾后, 功率改为600 W, 煎煮20 min, 滤出, 第2次煎煮加水2 L, 沸腾后煎煮10 min, 其余操作同第1次煎煮; 合并滤液, 混匀, 冷至室温, 4 000 r·min⁻¹离心15 min, 取上清液, 定容至4 L, 灌装, 压盖, 灭菌, 备用。人参第1煎60 min, 第2煎40 min, 其他步骤同上。

小檗碱溶液的配制: 称取15.20 g, 加水2 000 mL溶解, 加水至搅匀即得。

2.2 苦度评价等级和各级评分范围的确定^[8,9] 将苦味分为5级, 每个级别赋予一定的苦度值范围。1级表示“无苦味或几乎无苦味”, 苦度值0.5~1.5; 2级表示“略有苦味”, 苦度值1.5~2.5; 3级为“有苦味但可接受”, 苦度值2.5~3.5; 4级表示“很苦, 但仍可忍受”, 苦度值3.5~4.5; 5级为“不能忍受的苦味”, 苦度值4.5~5.5。

2.3 阳性、阴性参比液的制备 取2.1项下小檗碱溶液为参比液, 在预试验基础上, 确定其苦度值2.5, 为阳性参比液。取纯水1 L置于1 L烧杯中, 即为阴性参比药液, 无苦味。

2.4 志愿者筛选 在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的严格筛选, 最终选择了12名健康志愿者(4男8女)作为受试者, 在试验前签订知情同意书。

2.5 口尝评价

2.5.1 评价方法 口尝方法主要包括评分法^[8-10]和排序法^[11], 综合这2种方法的特点, 本实验采用优选的“排序+评分法”。先对参比溶液进行测试, 分别取阴性参比溶液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, 至口腔内无苦味, 1~2 min后测定阳性参比溶液。

样品测定与参比溶液测定相同, 每轮试验给6个样品(含阳性参比液), 要求先按照从不苦到苦的顺序给样品, 并结合与参比溶液的对比, 给所尝样品赋予具体的苦度值, 并记录于预先设计好的“药物苦味排序评分表”中。每个样品可重复评价, 评价下一个样品时要漱口5次。每轮样品间休息1 h。此外, 试验中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 采用Grubbs检验法^[8]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, 每一组每一轮仅剔除一个异常值。剔除后不再进行插值或补充测试。

2.5.3 环糊精掩味效果优选 分别取穿心莲、龙胆、黄柏、人参、莲子心药材水煎液, 按照摩尔比1:1分别加入2种CD(药材水煎液出膏率以主要有效成分的相对分子质量计算, 比如黄柏出膏率10%, 全部以小檗碱计算, 人参以人参皂苷Rg₁、Re相对分子质量的平均值计算), 加热至约50℃搅拌溶解, 按上述口尝方法分别对小檗碱溶液、上述药材水煎液及加入2种CD的溶液进行评价。采用Grubbs检验, 龙胆、人参加SBE- β -CD、莲子心加 β -CD、黄柏、穿心莲5组数据按95%的置信度各剔除1个异常值, 剔除异常值后用t检验评价加入掩味剂后与原液的差别, 结果见图1。

由图1可知, SBE- β -CD对龙胆的掩味效果较好, 对其余4味药材 β -CD效果较好。经方差分析, β -CD和SBE- β -CD对龙胆均无显著差异, β -CD对人参、莲子心、黄柏、穿心莲均有显著性差异($P < 0.05$), SBE- β -CD只对穿心莲有显著性。对莲子心、

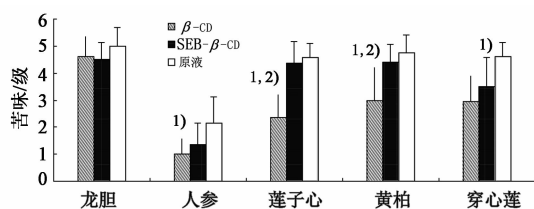


图1 SBE- β -CD 和 β -CD 掩味效果比较

注:与原液比较¹⁾ $P > 0.05$;与 SBE- β -CD 比较²⁾ $P < 0.05$ 。

黄柏的掩味效果, β -CD 与 SBE- β -CD 有显著性差异。

2.5.4 不同质量分数 β -CD 掩味效果评价 在上述试验基础上,选取 β -CD 作进一步研究。根据 β -CD 溶解度(25 $^{\circ}\text{C}$ 时溶解度 $0.019 \text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$),其用量选为 1%, 2%, 3%;另外, β -CD 本身具有一定甜味,因此选取 2% 蔗糖作为矫味剂进行对比。分别量取一定量穿心莲、蒸槐角、黄柏、人参、莲子心水煎液及小檗碱溶液,各加入 1%, 2%, 3% 的 β -CD 和 2% 蔗糖,加热至约 50 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌溶解,放冷至室温,按上述方法口尝评价。采用 Grubbs 检验,小檗碱、人参加 2%, 3% 的 β -CD 组数据按 95% 的置信度各剔除 1 个异常值,剔除异常值后采用 t 检验对各组数据进行处理,结果见图 2。

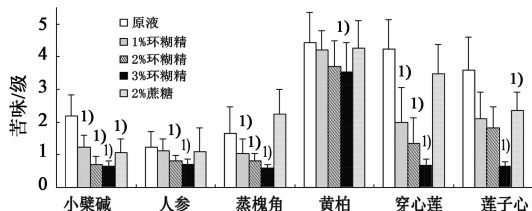


图2 不同质量分数 β -CD 掩味效果考察

注:与原液比较¹⁾ $P > 0.05$

由图 2 可知, β -CD 用量越大,掩味效果越好,其中, 3% β -CD 对各药液的掩味效果均有显著影响, 1% β -CD 对小檗碱、蒸槐角、穿心莲、莲子心有显著影响。与 2% 蔗糖相比, 1% β -CD 对穿心莲、蒸槐角有显著影响, 2% β -CD 对小檗碱有显著影响, 3% β -CD 对莲子心有显著影响;对小檗碱、蒸槐角, 1% β -CD 与 2% β -CD 无显著差异,对穿心莲与莲子心, 2% β -CD 与 3% β -CD 有显著差异,对人参, 2% β -CD 与 3% β -CD 有显著差异。另外,除黄柏外,加入 3% β -CD 后药液的苦度值均在较低范围(0.65 ± 0.05),均属于几乎无苦味。说明 β -CD 可用于苦味中药的掩味,改善药物的口感比甜味剂(蔗糖)有明显优势。

3 讨论

苦味受体本身具有疏水性,关于苦味物质与苦味

受体的关系以及当苦味受体受到苦味物质刺激后转换成苦味感觉主要有空间专一学说、内氢键学说和三点接触理论 3 种学说。其中内氢键学说认为苦味物质分子具有一定的疏水性,三点接触理论认为苦味物质有疏水性基团^[12-13]。CD 是一种具有内疏水、外亲水的环状中空化合物,因此可选择包合疏水性的苦味基团,从而减少药物在摄取过程中与味蕾接触的药物数量,在一定程度上达到降低苦味的目的。

实验中发现 β -CD 对不同药物的掩味效果不同,推测可能与药物苦味成分的分子结构和理化性质有关。CD 与药物制成包合物,对药物也有一定的要求,药物分子的原子数要 > 5 ;如果有稠环,稠环数应 < 5 ,药物相对分子质量在 100 ~ 400,水中溶解度要 $< 10 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$,熔点 $< 250 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ^[14]。实验所用苦味载体目标成分中,小檗碱是单体化合物,文献报道 β -CD 对小檗碱的最佳包合率可达 80%^[2]。另有文献报道 β -CD 与盐酸小檗碱为 8:1 时,能一定程度上掩盖其苦味,改善口感并提高生物利用度,当包合物结合常数在 $10 \sim 104 \text{ mol}^{-1}$ 时掩味效果较好,且 β -CD 用量越大效果越好^[15],这与本实验结果一致,但 β -CD 掩味效果与苦味成分理化性质的关系还需进一步研究。

【参考文献】

- [1] 童继军. 环糊精及其衍生物的药学研究进展[J]. 医药导报, 2011, 30(8): 1062.
- [2] 齐腊梅. 小檗碱- β -环糊精包合物的制备工艺研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(3): 8.
- [3] 白艳杰, 孙国祥, 王平. 星点设计-效应面法优化小檗碱- β -环糊精包合物制备工艺[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(4): 63.
- [4] 朱海涛, 陈吉炎, 黄良永, 等. 奥硝唑- β -环糊精包合物的制备及其质量控制[J]. 中国药房, 2005, 16(17): 1305.
- [5] 刘映麓, 罗晓燕, 尹春南. 盐酸小檗碱的苦味包合研究[J]. 广东药学, 1999, 9(3): 24.
- [6] 王瑜真, 张卫星, 谭晶. β -环糊精包合穿心莲内酯方法比较[J]. 实用医药杂志, 2004, 21(1): 45.
- [7] 赵立平, 曹德英, 冯香萍, 等. 盐酸西替利嗪- β -环糊精包合物的研究[J]. 华西药学杂志, 2004, 19(1): 30.
- [8] 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.
- [9] Toshihiko Ishizaka, Yohko Miyanaga, Junji Mukai, et al. Bitterness evaluation of medicines for pediatric use by atastensor[J]. Chem Pharm Bull, 2004, 52(8): 943.

大孔树脂纯化大蒜总皂苷的工艺优选

柏冬, 王瑞海, 李景远, 刘丽梅*

(中国中医科学院中医基础理论研究所, 北京 100700)

[摘要] 目的: 优选大蒜总皂苷的大孔树脂纯化工艺。方法: 以总皂苷转移率为指标, 采用单因素试验考察树脂型号、吸附性能(吸附容量、上样液质量浓度、pH、吸附速度)、洗脱性能(洗脱剂浓度、流速、体积), 优选大蒜总皂苷纯化工艺。结果: 优选的纯化工艺条件为采用 AB-8 型大孔树脂, 树脂-生药 1: 1.3, 上样液质量浓度 $0.8 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$, pH 7, 吸附速度 $2 \text{ BV} \cdot \text{h}^{-1}$, 加 30% 乙醇 3 BV 除杂, 95% 乙醇 5 BV 洗脱, 洗脱速度 $3 \text{ BV} \cdot \text{h}^{-1}$, 大蒜总皂苷纯度 $> 65\%$ 。结论: AB-8 型大孔树脂可用于纯化大蒜提取物中总皂苷, 优选的纯化工艺稳定可行。

[关键词] 大蒜; 总皂苷; 大孔树脂

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)12-0004-04

[doi] 10.11653/syfy2013120004

Optimization of Purification Technology of Total Saponins from *Allium sativum* with Macroporous Resins

BAI Dong, WANG Rui-hai, LI Jing-yuan, LIU Li-mei*

(Institute of Basic Theory of Traditional Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize purification technology of total saponins from *Allium sativum* with macroporous resin. **Method:** With transfer rate of total saponins as index, single factor tests were adopted to optimize purification process parameters, such as type of macroporous resin, adsorption capacity of resin (adsorption capacity, the concentration of sample solution, pH and adsorption speed) and elution performance (the concentration, flow rate and volume of eluent). **Result:** Optimized purification technology was as following: selected AB-8 macroporous resin, ratio of crude drug-resin 1.3:1, the concentration of sample solution $0.8 \text{ g} \cdot$

[收稿日期] 20121211(010)

[基金项目] 国家重大新药创制科技专项(2009ZX09301-005-11)

[第一作者] 柏冬, 博士, 助理研究员, 从事中药药效物质基础研究, Tel: 010-64014411-2592, E-mail: baidong2000@126.com

[通讯作者] * 刘丽梅, 研究员, 从事中药药效物质基础研究, E-mail: liulimeihb@sina.com

- [10] Kawano Y, Alto, M Sasatsu, et al. Preparation of orally disintegrating tablets with taste-masking function; masking effect in granules prepared with correctives using the dry granulation method and evaluation of tablets prepared using the taste-masked granules [J]. *Yakugaku Zasshi*, 2010, 130(1): 81.
- [11] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局, 中国国家标准化管理委员会. 感官分析 方法学 排序法 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2008: 2.
- [12] 叶萍. 苦味受体及其传导机制的研究进展 [J]. 国外医学·口腔医学分册, 2003, 30(6): 453.
- [13] 刘晶晶. 苦味机理及苦味物质的研究概况 [J]. 食品科技, 2006, 31(8): 21.
- [14] 张小滨, 侯新朴. 掩盖药物不良臭味的研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2003, 23(1): 43.
- [15] 于飞千, 刘臻, 潘卫三. 药物制剂中苦味掩盖方法的研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2007, 16(15): 1171.

[责任编辑 全燕]