

苦味抑制剂的研究进展

李学林¹, 仇继玺², 刘瑞新^{1*}, 施钧瀚¹

(1. 河南中医学院第一附属医院药学部, 郑州 450000; 2. 河南中医学院药学院, 郑州 450003)

[摘要] 通过查阅近 20 年中、外文文献, 归纳总结了目前苦味抑制剂的分类、原理及应用, 并重点综述了几种重要的苦味抑制剂的特点及应用。根据作用原理的不同, 苦味抑制剂可分为天然苦味抑制剂、苦味阻滞剂、味蕾麻痹剂、味觉增强剂、降温剂和加温剂等。苦味抑制剂在药物掩味方面将发挥越来越重要的作用, 其中天然苦味抑制剂是未来苦味掩味研究的重点。伴随着苦味抑制剂的开发应用, 实现“良药不再苦口”将指日可待。

[关键词] 苦味抑制剂; 苦味; 掩味; 药学

[中图分类号] R283 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)21-0335-04

Recent advances of Bitterness Suppressants

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

(1. The first hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China;
2. The Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, China)

[Abstract] Summarized the principles, classification and application of bitterness suppressants by consulting the chinese and foreign literatures in recent two decades, and summarized the characteristics and applications of several important bitterness suppressants. According to the different principles, bitterness suppressants can be divided into natural bitterness suppressants, bitter blockers, taste buds paralytic agent, taste enhancer agent, cooling agent and warming agent and etc. bitterness suppressants will play an increasingly important role in the drug taste masking. Natural bitterness suppressants will be the focus of the bitter taste masking in the future, accompanied by the development and application of the bitterness suppressants, realize medicine is no longer bitter just around the corner.

[Key words] bitterness suppressants; Bittiness; taste masking; pharmacy

药物的口感问题是决定患者尤其是儿科患者用药依从性的重要问题。药物的不良口感包括酸、苦、咸等, 其中苦味最让人难以接受, 人们在苦口的良药面前望而却步, 甚至谈“苦”色变。然而不幸的是, 大多数味觉不佳的活性药物成分 (active pharmaceutical ingredient, API) 也都是苦味的^[1]。

对某些药物制剂或制剂形式而言, 如固体制剂、成分单一的化学药物制剂等, 药学工作者可通过制剂学手段如包衣、装入胶囊、包合、微囊化或通过化学手段如化学修饰等达到掩味之目的。然而, 对于另外一些大剂量、多成分的液体制剂或固体制剂, 这些掩味手段往往无能为力。作为最具代表性的苦味药物形式之一, 中药汤剂的苦往往使人们“敬而远之”, 导致中医治疗的优势被淡化或弱化^[2]。因此, 对于中药口服制剂, 特别是中药汤剂, 针对药物苦味口感的掩味研究, 已成为摆在药学工作者面前的重要课题。

通常的掩味“三部曲”为“抑苦”、“增甜”和“加香”。三部曲中第一步“抑苦”是根本和关键, 而“增甜”和“加香”是辅助和强化。许多药物苦度较高, 若不通过苦味抑制剂^[3] (bitterness suppressants, BS) 等有效抑制苦味, 单靠加入甜味剂和芳香剂无法从根本上达到掩味的目的, 反而可能使药物的味道更加“五味杂陈”; 此外, 味蕾对甜味和苦味的感受区

[收稿日期] 20120516(014)

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金项目(81001646)

[第一作者] 李学林, 硕士生导师, 主任药师, 从事中药应用形式研究, Tel: 0371-66245142, E-mail: lixuelin450000@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等研究, Tel: 0371-66233639, E-mail: liuruixin7@yahoo.com.cn

是不同的^[4]。因此,研究安全、高效、普适、稳定、廉价的苦味抑制剂是药物掩味研究的关键。

本文将从苦味抑制剂的分类、原理及应用特点等方面入手,介绍其研究进展,以期为药学工作者进行掩味研究提供参考与借鉴。

1 苦味抑制剂简介

苦味抑制剂是通过阻塞苦味受体、截断苦味信号传递等方式来降低或消除物质苦味的一类化合物。这里的苦味抑制剂是一个相对广义的概念,包含多种作用原理或途径,如麻痹味蕾、提高苦味感受阈值、阻止苦味受体与苦味物质的结合、切断信号传导掩盖苦味、竞争苦味受体(如苦味阻滞剂)等。

2 苦味抑制剂的分类及原理

2.1 苦味阻滞剂 苦味阻滞剂主要是利用无味化合物竞争性的吸附在苦味感受区,或竞争性地与有关受体结合,从而达到阻断苦味的目的。

在诸多苦味抑制剂中,苦味阻滞剂作为一种仅阻滞苦味感觉的产生而对其他较好的味觉信号不阻滞的 BS,已经作为一种普适的掩味方法被开发。大多数苦味阻滞剂通过竞争性与苦味物质的 G 蛋白偶联受体(GPCR)位点结合而发挥作用^[3]。动物实验表明,由磷脂酸和 β -乳球蛋白组成的脂蛋白类能够抑制味觉神经对苦味物质的反应,而对糖、氨基酸、盐或酸类没有影响。脂蛋白是通用的苦味阻滞剂,其他常见的苦味阻滞剂有 6-羟基黄烷酮、腺苷磷酸、 γ -氨基丁酸等,但因其成本太高,使用受到了限制。

2.2 味蕾麻痹剂 麻痹剂具有局部麻痹作用,可暂时性的麻痹味蕾上的味觉细胞,提高苦味感受阈值,降低口腔对苦味分子的感受性,使病人服药时感觉不到药物的苦味,减轻病人服药时的痛苦,增加了对药物的依从性。

麻痹剂一般不会对人体的感官产生负面影响。麻痹效果较好的有薄荷脑、薄荷油,可以麻痹味觉细胞,达到掩盖苦味的效果^[5]。还有目前常用于镇痛药、祛痰剂、止咳药、活血药及其他复方药当中的丁香油^[6],丁香油的香辣味道可轻微的麻痹味蕾,降低味蕾对药物味道感受的灵敏度,达到一定的掩味效果。在含有阿司匹林的处方中掺入苯酚钠,味蕾会被麻痹 4~5 s,从而感觉不到阿司匹林的苦味^[7]。

2.3 矫味剂 从广义上来说,矫味剂也属于苦味抑制剂,部分矫味剂掩味原理主要是依据其他感觉如甜觉、嗅觉在中枢产生的神经冲动与苦觉产生的神经冲动在中枢综合后可混淆大脑味觉,从而淡化苦味,如甜味剂和芳香剂。甜味剂阿斯巴甜在极小浓度(0.8%)就可以降低扑热息痛 25%的苦味^[8]。许多中药复方制剂中常含有难闻的挥发性成分,在口腔中会加重苦味,引起恶心呕吐等不良反应,加入芳香剂可以改善制剂的气味,弱化苦味。而有些矫味剂如胶浆剂则是通过阻止药物在口腔释放,隔离药物与味蕾的接触来掩味的。冯丽莉等^[9]利用明胶研制了银杏叶提取物口腔速崩片,发现明胶与银杏叶提取物质量比为 5:1 时,掩味效果最佳。

2.4 味觉增强剂 味觉增强剂作用原理主要是增加味蕾对非苦味的感知强度,进而弱化了苦味的感知,达到一定的掩味目的。舌头对甜味、鲜味的敏感度相对苦味较低,可以通过添加甜味剂、鲜味剂等方法来增加舌头对这些味觉的感知。味觉增强剂主要用于非苦味味觉的增强,如甜味,需要配合甜味剂的使用,如索马甜配合甜味剂联合应用^[3]。美国辉瑞公司将具苦味的阿奇霉素与蔗糖、甘露醇、预胶化淀粉氧化镁混合,以羟丙基纤维素溶液制粒,干燥后加阿斯巴甜和系列水果味香精制成咀嚼片,口感良好^[10]。

2.5 降温剂和加温剂 此类抑制剂通过使味觉受体遭受极端感觉,降低味蕾的感知而达到掩味的目的,如降温剂桉叶醇和加温剂水杨酸甲酯混合应用于麝香草酚的掩味^[11]。有关这方面的报道比较少,而且降温剂和加温剂的用量一般是甜味剂的 3~5 倍,所以一般食品和制药领域不采用此类苦味抑制剂。

2.6 多种掩味剂的联合 添加矫味剂等简单的掩味工艺对于苦味很强、水溶性好的药物的掩味效果往往不甚理想,必须与其他掩味剂联合使用才能更好改善口感。这可能是未来的苦味掩味的发展趋势。两种或者是多种掩味剂联合使用往往可以收到奇效。如甜味剂和芳香剂联合使用,采取“增甜”和“加香”合用的方法,通常可以达到更好的掩味效果。Depalmo 等^[12]通过枸橼酸钠、糖精钠、精制蔗糖及芳香剂的混合制得布洛芬糖浆剂掩盖药物的苦味;Harry T 等^[13]报道将氯化钙与蔗糖和枸橼酸或氯化钠混合可掩盖氯化钙的苦味;Hussein 等^[14]使用茴香酮和冰片作为掩味剂来掩盖桉油的苦味,并且已经申报专利。

不同作用机制的苦味阻滞剂配合使用,其掩味效果与常用的单一矫味剂效果相比,显著增强。例如在胶浆剂中加甜味剂(例如加 0.02% 糖精钠)可增加胶浆剂的矫味能力;若加 0.1% 谷氨酸钠(味精)时,可使苦味的滞留时间缩短^[15]。

3 几种重要的苦味抑制剂的特点及应用

目前苦味抑制剂的研究主要集中在天然产物上,所以天然苦味抑制剂是我们研究药物掩味的优先选择。常见的天然苦味抑制剂有苯乙烯酸衍生物、单磷酸腺苷(AMP)及其类似物、磷脂酸和蛋白-磷脂酸复合物、单宁酸、新地奥明等。见表 1。

4 小结

药物苦味的掩盖可明显提高患者尤其是儿童患者的治疗依从性。尤其对于某些中药口服制剂而言,掩盖其强烈的不良口味,控制其苦感在可接受程度范围内,显得尤为重要。

根据临床用药实践对掩味技术的要求,笔者认为适合在药物中添加的理想苦味抑制剂,除了具有基本的苦味抑制作用外,还应满足安全性、药效学惰性(不影响药效)、对苦味的高选择性、高效性、速效性、可逆性、短效性、经济性等要求。具体而言,即:①不仅其本身是安全的,而且其对被掩味药物的安全性和有效性也没有影响;②对苦味有较高的选择性,而对其他味觉无影响,尤其是对甜味等较好的口感;③具有高效(用量小且掩味效果好)、速效(抑苦快)、可逆(可恢

表1 几种常用天然苦味抑制剂

不同种类	名称	原理	常用量/%	应用特点	参考文献
苯乙烯 酸衍生物	咖啡酸	对苦味物质的消除	0.2	咖啡酸和阿魏酸的苦味抑制效果很好,成盐后抑苦效果更佳,0.2的咖啡酸盐或阿魏酸盐在不影响苦味食品其他滋味的同时,能有效消除苦味,在食品和药品中有较大的应用价值	[16]
	阿魏酸		0.2		
单磷酸 腺苷及其 类似物	单磷酸腺苷 (AMP)	通过附着在苦味受体细胞上,抑制G偶联蛋白转运素的激活,降低味觉神经传导水平,降低苦味知觉	0.002 5 ~0.5	应用于一些极苦的药物中可降低苦味;应用于一些液体药物中可改善口感;可有效掩盖茶汤的苦味,且对茶汤滋味协调性没有明显影响。	[17-19]
	5'-单磷酸胸苷、5'-二磷酸腺苷、肌苷酸、5'-琥珀酸腺苷	通过阻滞味觉信息从口内传至脑内来干扰味觉传导,阻滞味觉剂(如药物与食物)与味蕾上味觉受体细胞相互作用	0.002 5 ~0.5		
磷脂酸 及其复合 物	磷脂酸	对苦味化合物的吸附和对苦味受体的掩蔽	1	对苦味的抑制具有高效性和广谱性,1%的磷脂酸能使0.1 mmol·L ⁻¹ 的盐酸奎宁的苦味下降81.7%,其中吸附作用占36.1%,掩蔽作用占45.6%	[22]
	蛋白-磷脂酸 复合物(PA- LG)	PA-LG与苦味受体疏水区域的结合对苦味化合物产生了屏蔽作用;苦味化合物被PA-LG吸附使其苦味活性下降	1~3		
其他	单宁酸	对苦味化合物的吸附和对苦味受体的掩蔽	0.05	0.05%单宁酸能使0.1 mmol·L ⁻¹ 盐酸奎宁的苦味下降60%左右,但随着单宁酸浓度的进一步增加,苦味抑制效果却大大减弱;单宁酸掩盖药物的苦味是根据药物溶解度特点而言的	[22-25]
	新地奥明	通过物理的或化学的作用与苦感器官缔合使苦味阈值增大到不易感觉出来	0.05~0.15	能提高柑橘果汁的柠檬苦味阈值,而对柚苷同样有效,能最大限度地降低果汁中的柠檬苦度	[26-27]

复人体正常味觉)、短效(恢复正常味觉的时间较短且适宜)的特点;④成本经济,来源易得。

另外,对于含有复杂众多成分的大剂量中药汤剂中添加的苦味抑制剂,除了应具有上述特点外,通常还应具有对苦味分子的低选择性、与其他苦味抑制剂或掩味剂的兼容性等。具体而言,即:①对不同结构类型的分子所产生的苦味的掩盖不能有过的选择性,即具有苦味分子的低选择性,以确保其普适性;②对于复杂成分的掩味往往需要联合多种掩味手段,形成某种复合掩味佐剂,这要求苦味抑制剂具有良好的可兼容性,即具有联合应用时不影响其抑苦功能的特点。

从目前的研究进展看,探索完全具有上述特点的苦味抑制剂尚有很长的路要走。通过多种抑苦手段(多种抑苦原理、多种苦味抑制剂)的联合,并配合其他掩味手段(除抑苦外的“加香”、“增甜”等)的使用,达到虽不能全部掩盖苦味但能有效减小苦味至可接受范围的目的,可能是目前可行的

途径之一。随着对苦味掩味技术的进一步掌握以及对苦味抑制剂的深入研究,包括苦味抑制剂的科学分类、不同种类的苦味抑制剂应用特点的科学归纳、新的苦味抑制剂的开发应用、复合掩味技术的研究应用等等,可以预见,苦味抑制剂将会在药物苦味掩味方面发挥更突出的作用,保证苦味药物的药效能通过一种更良好的方式发挥出来,进而为人类健康服务,促进中医药事业的发展。

[参考文献]

- [1] Li L, V Naini, S U Ahmed. Utilization of a modified special-cubic design and an electronic tongue for bitterness masking formulation optimization[J]. J Pharm Sci, 2007, 96(10): 2723.
- [2] 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.

- [3] Ayenew Z, V Puri L Kumar, et al. Trends in pharmaceutical taste masking technologies; a patent review [J]. Recent Pat Drug Deliv Formul, 2009, 3 (1):26.
- [4] Gupta H, A Sharma, S Kumar, et al. E-tongue: a tool for taste evaluation [J]. Recent Pat Drug Deliv Formul, 2010, 4 (1):82.
- [5] Rawlins E A. Bentley's textbook of pharmaceuticals [M]. 8 ed. London: Bacilliere Tindall, 1997:642.
- [6] 王优杰,冯怡,徐德生. 药物掩味技术的研究进展与应用 [J]. 中国药学杂志, 2006, 41 (19):1444.
- [7] FUISZRC. Tasete-masking of pharmaceutical floss with phenol, US: Patent 5, 028, 632 [P]. 1991-07-05.
- [8] Matsubara Y, Kawajiri A, Ishiguro F. Granule with suppressed bitterness: J. 0206416 [P]. 1990-02-26.
- [9] 冯丽莉,胡杰,黄华,等. 银杏叶提取物掩味方法筛选及口腔崩解片制备 [J]. 沈阳药科大学学报, 2005, 22 (6):409.
- [10] 卡塔尼甄 J·S, 约翰逊 A·D. 用于制备具有减少苦味的阿扎利得组合物的方法, 中国: ZL93109317 [P].
- [11] Eileen B, Mankoo A S, Montenegro A M. WO9704666 (1997).
- [12] DEPALMO GA. Composition based on ibuprofen for oral usage, Eur: 0560207 [P]. 1993-09-27.
- [13] Lawless H T, Rapacki F, Home J, et al. The taste of calcium chloride in mixtures with NaCl, sucrose and citric acid [J]. Food Quality Preference, 2003, 15:83.
- [14] HUSSEIN M M, BARECLON S A. Taste-masking agents for bitterness of volatile oils, US: 4983394 [P]. 1997-01-08.
- [15] 廖正根, 钟文静, 蒋且英, 等. 苦味形成机理与中药苦味掩味技术的研究概况 [J]. 时珍国医国药, 2008, 19 (5):1276.
- [16] 王伟江, 郑建仙. 天然苦味抑制剂的研究与应用 [J]. 中国调味品, 2006 (2):13.
- [17] Harmik Sohi, Yasmin Sultana, Roop K Khar. Taste masking technologies in oral pharmaceuticals; recent developments and approaches [J]. Drug Develop Indus Pharm, 2004, 30 (5):429.
- [18] Margolskee R F. Inhibitors of the bitter tasteresponse, U S 6540978 [P], 2003-04-01.
- [19] 徐文平, 李大祥, 宛晓春. 茶叶中 AMP 的苦味掩盖效果评价及其含量的测定方法 [J]. 安徽农业大学学报, 2010, 37 (4):682.
- [20] Riemer J A. Bitterness inhibitors. U S: 5336513 [P], 1994-08-09.
- [21] 黄胜炎. 苦味阻滞剂 [J]. 上海医药, 2004, 25 (10):446.
- [22] Nakamura T, Tanigake A, Miyanaga Y. The effect of various substances on the suppression of the bitterness of quinine-human gustatory sensation, binding and taste sensor studies [J]. Chem Pharm Bull, 2002, 50 (12):1589.
- [23] Katsuragi Y, Kurihara K. Specific inhibitor for bitter taste [J]. Nature, 1993, 365:213.
- [24] Kurihara K. Taste-modifying method and bitterness-decreasing method, U S: 5785984 [P]. 1998-03-07.
- [25] 郭晓秋. 药物掩味技术的研究进展 [J]. 中外医疗, 2008, 27 (30):27.
- [26] 孙兰萍. 柑桔类果汁苦味物质的脱除研究 [J]. 食品工业科技, 2003, 24 (1):97.
- [27] 鲁明芳. 新地奥明在抑制柑橘类果汁苦味中的应用 [J]. 中国食品添加剂, 2007 (1):164.

[责任编辑 邹晓翠]