

中药制剂掩味用包衣材料的研究进展

兰子君¹, 郭福贵^{1,2}, 王越欣¹, 毛昕淑¹, 苏月莹^{1,2}, 程玉钊¹, 倪艳^{1*}

1. 山西省中医药研究院 中药方剂研究所, 山西 太原 030012

2. 山西中医药大学 中药与食品工程学院, 山西 太原 030619

摘要: 中药口服制剂多为复杂体系, 口感较差, 影响着患者服药的依从性, 因此对其进行口感改良具有现实意义。矫掩味方法多样, 其中包衣法较为常用, 包衣层可减少药物与苦味受体的接触, 从而达到掩味的目的。采用包衣法掩味时, 除需保证良好的掩味效果外还需保证药物的释放, 包衣材料的选择至关重要。中药制剂常用的包衣材料主要包括糖类如壳聚糖、环糊精、纤维素衍生物等, 树脂类如丙烯酸树脂等, 脂类如巴西棕榈蜡、山嵛酸甘油酯等。对常用的掩味用包衣辅料进行了综述, 以期能为中药掩味包衣材料的选择提供参考。

关键词: 中药制剂; 口服制剂; 苦味; 掩味; 包衣材料; 壳聚糖; 环糊精; 丙烯酸树脂

中图分类号: R283.3 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2023) 01-0208-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.01.027

Research progress on taste-masking coating materials for traditional Chinese medicine preparations

LAN Zijun¹, GUO Fugui^{1,2}, WANG Yuexin¹, MAO Xinshu¹, SU Yueying^{1,2}, CHENG Yuchuan¹, NI Yan¹

1. Institute of Traditional Chinese Medicine Prescriptions, Shanxi Provincial Academy of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan 030012, China

2. School of Chinese Medicine and Food Engineering, Shanxi University of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan 030619, China

Abstract: Most of the oral preparations of Chinese medicine are complex systems and have poor taste, which affects patients' compliance of taking medicine. Therefore, improving the taste has practical significance. There are various taste masking methods, among which, the coating method is commonly used. The coating layer can reduce the contact between the drug and the bitter receptor, so as to achieve the purpose of taste masking. When using coating method to mask taste, the release of drug should be guaranteed in addition to the good taste masking effect. Therefore, the selection of coating material is crucial. Commonly used coating materials mainly include sugars such as chitosan, cyclodextrin, cellulose derivatives, resins such as acrylic resin, and lipids such as carnauba wax and behenate glyceride. In this paper, the commonly used taste-masking coating excipients were reviewed in order to provide reference for the selection of taste-masking coating materials for Chinese medicine.

Key words: traditional Chinese medicine preparations; oral preparations; bitterness; mask the smell; coating material; chitosan; cyclodextrin; resin

中药制剂多为复方制剂, 含有多种药味, 成分复杂, 中药材多具有不良口感, 因此中药制剂常具有适口性差的问题。据统计, 《中国药典》2020年版中超过50%的中药和中成药具有不同程度的苦味, 其中寒凉药中苦味药占64.8%、温热药中苦味药占32.7%、中性药中苦味药占38.7%^[1], 在成方和单味

制剂中具有苦味和/或涩味的则超过80%^[2]。近日国家药品监督管理局药物审评中心发布的《儿童用药口感设计与评价的技术指导原则(公开征求意见稿)》中提及, 对于儿童及慢性病患者用口服制剂, 口感是影响其临床应用的因素之一, 不良口感会影响患者的依从性, 导致药物难以达到理想的治

收稿日期: 2022-08-03

基金项目: 山西省“四个一批”科技兴医创新计划项目(2020SYS09), 山西省中医药研究院中药新药研究专项(2016XYZX04)

第一作者: 兰子君, 硕士研究生, 研究方向为中药新药研发。E-mail: 2910902151@qq.com

*通信作者: 倪艳, 主任药师, 硕士生导师, 研究方向为方剂药效物质基础及制剂现代化。E-mail: niyan_01@hotmail.com

疗效果,还有可能导致药物在体内暴露量不稳定,从而带来安全隐患^[3]。在众多不良口感中,苦味对患者顺应性的影响较为明显。苦味的呈味阈值仅为0.000 05%^[4],是各基本味觉中最易被感知的,且持续时间较甜味、酸味、咸味均长,因此,通过现代制剂学手段改善药物的苦味具有现实意义,也越来越受到人们的重视^[5]。

味觉是由味觉感受器接受物质刺激后将信息传导至中枢神经,再由中枢神经对信息进行整合后反馈到口腔中形成的^[6]。依据苦味形成过程,目前常用的掩味方法从机制上可分为加入矫味剂改变味蕾对苦味的敏感程度掩味及通过制剂手段降低与味蕾接触的药物浓度掩味两大类。常用的矫味剂包括甜味剂、酸味剂、清凉剂、温热剂、胶浆剂、芳香剂、麻痹剂、苦味阻滞剂等^[7],常用的制剂手段包括包衣、蜡质材料制粒、制备药物树脂盐、调控pH值、改变溶液黏度、吸附吸收、环糊精包合、制备固体分散体、蒸汽制粒、改变苦味物质结构等^[8]。在众多矫掩味方法中,加入矫味剂较为简便易廉,但对于水溶性较好、苦味较强的药物,添加矫味剂矫味的效果并不理想,反而会使药物味道更加复杂,对此类药物,为达到良好的掩味效果常需采用制剂手段,其中较为常用的方法为包衣法,常用的包衣辅料包括 β -环糊精、丙烯酸树脂等^[9-10]。采用包衣法进行掩味的关键在于包衣配方的设计,根据药物性质及临床用药特征选择合适的包衣材料进行配方的设计可在掩味的同时保证药物的安全性和有效性。通过文献检索,目前中药掩味相关文献多侧重于对掩味技术的描述,中药掩味用包衣材料相关综述较少,本文对常用包衣辅料的应用现状作一综述,以期对中药制剂掩味用包衣辅料的选择提供参考。

1 糖类材料

糖类材料是多羟基醛或多羟基酮及其衍生物、聚合物的总称。糖类材料由于具有生物相容性、生物可降解性、非免疫原性、毒性小、来源广泛等特点,在中药制剂中的应用非常广泛,可作为缓控释制剂载体、靶向制剂载体、可生物降解包衣材料、前体药物载体、骨架材料等,在应用过程中,其相对分子质量及分布是影响其性能的关键^[11]。

1.1 β -环糊精

环糊精为环状低聚糖,由葡萄糖以 α -1,4糖苷键结合而成,根据所含葡萄糖的数量可将环糊精分为 α -环糊精、 β -环糊精及 γ -环糊精,其中 β -环糊精最

为常用。 β -环糊精含7个葡萄糖,性质稳定,不易受酸、碱、热、酶等的作用而分解,具空穴,内部疏水,外部亲水,可包含有机物、无机物及一些生物小分子和长链高分子。 β -环糊精可阻碍苦味成分与味蕾接触,降低与苦味受体接触的药物浓度从而起到掩味作用,其掩味效果与环糊精的种类和用量、药物的剂量和性质、制剂的类型和组成等均有关^[12-13]。 β -环糊精还可应用于挥发油及难溶性药物的掩味, β -环糊精不仅可掩盖药物的不良气味,还能改善药物的溶解度,增加其稳定性^[14]。但 β -环糊精载药量小,只适用于小剂量药物的掩味,且对所包含药物的分子结构和大小有一定的限制^[15]。同时,有研究显示,大剂量口服环糊精可引起动物可逆性腹泻及盲肠膨大,在人体中也可引起类似症状,因此在应用时需注意^[16]。

除 β -环糊精外,羟丙基- β -环糊精(HP- β -CD)^[17]、磺丁基醚- β -环糊精(SBE- β -CD)^[18]等 β -环糊精的衍生物在制剂中也有应用。

施钧瀚等^[18]应用 β -环糊精对黄柏、龙胆、穿心莲、莲子心、蒸槐角的水煎液和小檗碱水溶液进行了掩味,结果显示经 β -环糊精包合后,各中药饮片水煎液及小檗碱水溶液的苦味均有所降低,其改善苦味的能力较蔗糖具有显著优势,除龙胆外,其掩味效果较磺丁基醚- β -CD也具有一定优势,且随着 β -环糊精用量的增加,其掩味效果有明显增强。杨梅等^[19]以模糊数学评价法筛选了中药水蛭的最佳掩味方案,最终确定向水蛭药材粉末中加入同等质量的 β -环糊精,密闭研磨15 min制备包合物,该方案可有效减少水蛭中腥臭成分正己醛的溶出,掩味效果良好,操作简便,改善了常规动物药掩味方法中的局限和不足,便于推广应用。

1.2 壳聚糖及海藻酸盐

壳聚糖主要来源于节肢动物的甲壳及高等植物的细胞壁,是第二大天然高分子化合物。壳聚糖为白色固体或米黄色结晶性粉末或片状,是目前所知的唯一天然碱性多糖。在中性及碱性环境中,壳聚糖结构中的氨基基团呈非离子状态,此时可以保证内部包含药物的稳定,起到掩味效果,当pH值降低至其解离常数(pK_a)以下时,氨基基团离子化而使材料带正电荷,相邻基团之间的静电排斥作用使其发生溶胀,从而保证内部药物的释放^[20],可用作良好的胃溶型包衣材料。

海藻酸是以L-古洛糖醛酸和D-甘露糖醛酸为结构单元的共聚物^[21],通常来源于褐藻细胞壁,是

天然存在的多糖,水溶性较好,属于阴离子聚合物,具有丰富的表面电荷,可通过与低价离子交联形成不溶于水且韧性良好的凝胶将苦味药包合后实现对苦味药的掩味,还可用作增稠剂、稳定剂、填充剂,在生物医学和医药方面具有极大的应用前景^[22]。但海藻酸稳定性较差,限制了其应用。

除单独使用外,壳聚糖还可与海藻酸盐配合使用,壳聚糖分子链上的伯氨基可与海藻酸盐分子链上的羧基通过正、负电荷吸引发生聚电解质络合反应成膜^[23],用以包合药物不仅可起到掩味、缓释、控释、靶释的作用,同时可降低酸、碱、酶等不良因素对药物的影响,提高药物稳定性^[24]。但膜结构较为松散,掩味效果有限。

蒿甲醚已被证明对急性、简单和严重恶性疟有效,即使在多重耐药性恶性疟疾中也能清除寄生虫,但其苦味较强,Shah等^[25]对其进行了掩味研究,考虑到添加甜味剂和调味品并不能特别成功地掩盖极苦药物的味道,离子交换树脂对氨基具有特异性,有时会延迟药物释放,聚合物涂层需要复杂的仪器,化学修饰可能改变药物的治疗活性,因此选择制备掩味微丸进行口感改良,壳聚糖因其优秀的生物特性被选为掩味材料,最终掩味后所得药物的苦味评分从3降到0,取得了较好的掩味效果。Shariff等^[26]以海藻酸钙为囊材,制备穿心莲醇提物的掩味微丸,有效减少了苦味药在口腔中的溶出,较好的掩盖了穿心莲醇提物的苦味,促进了其临床应用。

1.3 纤维素衍生物

纤维素为第一大天然聚合物,来源丰富,可再生。根据结构特征可将纤维素类材料分为纤维素醚类、纤维素酯类、纤维素醚的酯类,其持水性可影响水溶性药物的溶出,持油性能可影响脂溶性药物在体内的滞留时间,可用作缓控释材料、包衣材料、靶向制剂材料等,在制剂研发和生产中应用广泛^[27]。纤维素类材料可在药物与味蕾细胞之间形成屏障以避免苦味分子与受体相结合,从而起到掩味作用。其掩味效果多与包衣厚度有关,确定包衣厚度时除需保证药物在口腔中不溶解产生苦味外,还需要保证药物进入胃肠道后能够正常释放^[20]。

1.3.1 羟丙基甲基纤维素(HPMC) HPMC属于纤维素醚类聚合物,是由天然纤维素经碱化处理、醚化改性、中和反应以及洗涤干燥得到的半合成材料。水溶性较好,可溶于冷水、有机溶剂或混合溶剂,与醛类交联可降低其水溶性,戊二醛为其常用的交联剂^[28]。除水溶性较好外,HPMC还具有性质

稳定、不被人体吸收代谢、不参与人体的能量供给、无任何毒副作用、成膜性好的特点^[29],且HPMC衣膜在热、光、空气及一定的湿度下很稳定,可作为生物黏附剂、增稠剂、缓控释制剂的骨架材料、致孔剂、助悬剂、薄膜包衣材料、胶囊囊壳等使用,是应用较为广泛的药用辅料之一^[30]。常用的HPMC甲基取代度范围在1.0~2.0,羟丙基的平均取代度范围在0.1~1.0。

Iswandana等^[31]以羧甲基纤维素钠(CMC-Na)为黏合剂,采用湿法制粒工艺制备苦瓜芯片,然后用5%羟丙基甲基纤维素(HPMC)进行包衣。以聚乙二醇(PEG)400为增塑剂制备掩味片剂,结果表明以相当于HPMC质量20%的PEG 400为增塑剂包衣的薄膜衣片增重为4.78%。表面形貌平整,涂层厚度为 $\pm 34.67 \mu\text{m}$ 。此外,它还在 $(5.34 \pm 1.10)\text{min}$ 内分解,在保证药物释放的同时掩盖了其苦味,赋予苦瓜良好的外观及口感。

1.3.2 乙基纤维素(EC) EC是纤维素的乙基醚,为白色颗粒或粉末,可溶于乙醇、丙酮、二氯甲烷等多种有机溶剂,但不溶于水和甘油,不易吸潮,性质稳定,耐碱耐盐,对酸较纤维素酯敏感,热稳定性好,但在日光照射下易氧化变质,成膜性较好,安全无毒,且具有良好的释放度,常用于薄膜包衣材料。EC常与亲水性材料混合使用以保证药物的释放,在进入胃酸环境后,亲水性材料快速溶解并在包衣层形成孔洞释放药物,从而避免药物释放过缓^[32-33]。EC作为包衣材料时,除可发挥掩味作用外还具有限速、保护片芯、防潮、避光、矫味和增加流动性等作用。目前常用的EC包衣液可分为有机溶媒包衣液及水性包衣液^[34],有机溶媒包衣液易于成膜,但有机溶剂的应用及残留带来了安全性差、成本高、不环保等问题,水性包衣液可克服这些问题,水性包衣液为一种固体含量高且黏度低的水性分散体,毒性小,成本低,可广泛取代有机溶媒。Aquacoat和Surelease为两种常用的EC水分散体品类,以Aquacoat为材料进行包衣的药物释药速度与环境的pH值有关,具体表现为在偏碱性环境中释药较快,以Surelease为材料进行包衣,药物的释放速度不受pH值的影响,且Surelease内含增塑剂,成膜性及成膜后衣膜的机械性较好,无需外加增塑剂,使用更便捷^[27,35-36]。

向志芸等^[37]采用液中干燥法制备龙胆总苷掩味微囊,药物与乙基纤维素的比例为0.6:1,油水相比比例为3:1,表面活性剂用量为1.5%,乙基纤维素溶

液浓度为2%,在微囊制备过程中加入适量的滑石粉增加了微囊的流动性,同时也使微囊表面更光滑。通过口尝法验证,以该工艺得到的掩味微囊可有效掩盖龙胆苦苷的苦味。李琦^[38]分别以海藻酸钠-壳聚糖、明胶-阿拉伯胶以及乙基纤维素为材料,对麝鼠香进行了掩味,均具有良好的掩味效果,乙基纤维素在小范围人群嗅味实验中效果优于另外两种方法,掩味效果更佳。

1.3.3 羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP) HPMCP为羟丙基纤维素的酞酸半酯,属于纤维素酯的醚,成膜性好、具有可塑性,广泛用作制剂中的包衣材料,尤其是片剂和颗粒剂应用较多,其崩解的临界pH值由酞酸酯的含量决定。目前常用的HPMCP因聚合度不同主要分为HPMCP-55和HPMCP-50,HPMCP-55型溶解所需的pH值为5.5,HPMCP-50型溶解所需pH值为5.0,而人体的十二指肠上端至下端的pH值为5.0~6.0,因此,HPMCP是在十二指肠的上端就能溶解的肠溶性材料^[39]。HPMCP-55s为HPMCP-55的特殊类型类型,聚合度较高,溶解后黏度高,成膜后机械强度和胃液抵抗能力强^[40]。HPMCP水分散体在药物制剂中也有应用,具有较好的成膜性能及力学性能^[41]。

有研究^[42]表明应用喷雾干燥法将麝香草酚封装在HPMCP中制备麝香草酚微球,可掩盖药物的不良气味,同时使药物在肠道释放,起到局部治疗肠道感染的作用,但相较于使用甲基纤维素制备的掩味微球生物利用度较低。

2 树脂类材料

树脂类材料化学性质稳定,口服安全,无毒副作用,且多具有良好的成膜性,可作为缓控释薄膜包衣材料、骨架型缓释材料、肠溶制剂的包衣材料、防潮制剂的保护性包衣材料、热熔材料、离子交换材料等,同时还可满足肠溶、胃溶、缓控释等多种制剂需求,在中药制剂中应用广泛^[43]。

药用丙烯酸树脂是由丙烯酸和甲基丙烯酸或其酯以一定的比例共聚而成的一类高分子化合物,主链决定其理化性质,支链决定其药用性能。与纤维素醚等半合成化合物相比,全合成的丙烯酸树脂摆脱了对天然原材料的依赖性,生产和制备工艺的重现性良好。丙烯酸树脂的化学性质稳定,不被人体内的酶所破坏,不被人体吸收和代谢,口服安全,无毒副作用,具有良好的成膜性,可作为缓控释薄膜包衣材料和骨架型缓释材料、肠溶制剂的包衣材

料、用于防潮制剂的保护性包衣材料、热熔材料、离子交换材料等,可满足肠溶、胃溶、缓控释等多种制剂需求,是目前较理想的薄膜衣材料^[43]。Eudragit为丙烯酸树脂商品名,市售的Eudragit有E、L、S、RL和RS等多种型号,其中E型为胃溶性材料,L、S型为肠溶性材料,RL型和RS型为水不溶性材料。国产肠溶型I、II、III号丙烯酸树脂分别相当于Eudragit L 30 D、L 100和S 100,胃溶型E 30和IV号丙烯酸树脂则分别相当于Eudragit E 30 D和E 100,可根据制剂需求进行选择。丙烯酸树脂除单独应用作为包衣材料外,还可不同型号混用或与其他材料配合使用,如丙烯酸树脂II、III号可混合用作肠溶中药制剂的包衣材料,改善II号树脂外观的同时还可解决III号树脂包衣过程易粘连的问题^[44],IV号树脂还可同HPMC配合,用于中药胃溶制剂的包衣材料,可提高衣膜的抗湿性^[45]等。

赵红玉^[46]对黄连提取物颗粒进行了包衣来降低其苦味,以丙烯酸树脂II号为包衣材料,PEG 6000为增塑剂,滑石粉为抗静电剂,95%乙醇为溶媒,包衣材料、增塑剂以及抗静电剂比例为70:15:15,经掩味后有较好口感,且防潮性能有所提升。郝晔等^[47]对丙烯酸树脂IV进行了精制,并应用精制后的树脂对盐酸小檗碱微丸进行掩味包衣,当包衣增重为4%时可达到良好的掩味效果。通过对市售尤特奇®EPO、精制前后聚丙烯酸树脂IV的掩味能力进行比较,得知在相同包衣增重条件下,尤特奇®EPO掩味效果优于精制后丙烯酸树脂IV,精制后丙烯酸树脂IV掩味效果优于精制前。

3 脂类材料

脂质材料在制剂包衣中应用广泛,采用脂质材料包裹在药物周围制成固体脂质微粒,可建立物理屏障,阻断药物与味蕾接触,从而起到掩味作用。脂类材料通过包载苦味药物对其苦味进行掩盖,具有简化包衣过程、成本低、辅料用量少和增塑等优点^[49]。与聚合物包衣相比,脂质屏障的优势在于其制备过程无需溶剂蒸发过程,只需将脂质熔融包裹药物,且该过程无水的参与,可应用于水敏感的药物,但是在脂质材料选择时要注意脂质组成对药物释放速率的影响^[6]。常用的脂质材料有氢化植物油、单硬脂酸甘油酯、双硬脂酸甘油酯、甘油二山萘酸酯、三酰甘油、棕榈蜡、蜂蜡、氢化椰油甘油酯类、聚乙二醇等。

3.1 山萘酸甘油酯

甘油酯是固体制剂中常用的一类辅料,为白色

粉末,熔程69~74℃,亲水疏水平衡值(HLB)为2,不溶于水和95%乙醇,加热溶于氯仿,具有两亲性,对皮肤有轻微刺激性,口服无毒无刺激。由于它是3种甘油酯的混合物,结构中有缺陷的晶格结构,可用作载体材料,对药物有更高的相容性和包封效果,且具有良好的润滑、乳化性能,可用作口服给药系统中的润滑剂、粘合剂、缓释骨架材料,也可应用于注射剂及局部给药系统中^[48]。

余楚钦等^[50]以山嵛酸甘油酯为掩味材料,采用熔融骤冷法制备了丹皮酚共融物颗粒,所得丹皮酚共聚物颗粒大小为80~100目,60 min丹皮酚溶出>70%,有效掩盖了丹皮酚的苦味、涩味及麻味且溶出效果良好。

3.2 巴西棕榈蜡

巴西棕榈蜡是由酸和羟基酸的酯组成的复杂混合物,为淡黄色或黄色粉末,熔点高,溶解度低,几乎不溶于水,微溶于沸腾的95%乙醇,溶于温热的氯仿和甲苯,性质稳定。可用于片剂的打光,也可单独或与羟丙纤维素等混合应用于缓控释制剂的制备^[51]。

Khor等^[52]以巴西棕榈蜡、紫胶和玉米醇溶蛋白等材料制备槲皮素微胶囊,通过疏水材料抑制药物在口腔中的溶解而避免产生苦味。体外溶出度试验结果表明,巴西棕榈蜡和紫胶微囊粉末在pH为1.0(胃)和6.8(肠)介质中的溶出速率与纯槲皮素相当;而玉米醇溶蛋白微囊化粉末的溶解速度明显较慢,潜在掩味效果为玉米醇溶蛋白>巴西棕榈蜡>紫胶。与非胶囊化槲皮素相比,微囊化粉末在模拟唾液pH 6.8介质中的溶解性均显著降低,电子舌评价系统的苦味感输出均小于舌头感知苦味的范围,电子舌的评估结果与溶出度数据相关性良好,表明上述脂质屏障微胶囊的掩味效果良好。

4 结语

随着生活水平的提高,人们在要求药物安全有效的同时对口感的要求也逐渐提高,矫掩味技术的应用越来越受到人们的关注。包衣法作为常用的掩味手段应用也越发广泛,包衣材料也多种多样,用以满足不同的制剂需求。如前文所综述的糖类、树脂类及脂类材料,由于各自的特性不同,应用情况也各有不同,如糖类材料由于生物特性优良且来源广泛被广泛应用,但壳聚糖、环糊精等载药量较小,仅适用于服药量较少的药物,以免造成服药量上的负担,纤维素类材料在应用时需关注药物的释放情况,以免影响药效;树脂类材料如聚丙烯酸树

脂系列产品较多,可根据需求选择适合的产品应用,但价格较高,提高了生产成本;脂类材料有效的避免了溶剂残留的问题,并且在一定程度上简化了包衣过程,但应用时需保证材料的熔融状态,因此,对于部分热敏性药物,在应用过程中还需考虑材料熔融状态对药物稳定性的影响。因此,在选择包衣材料时需根据药物性质及制剂需求进行合理选择。

近年来,随着制剂水平的不断发展,包衣辅料的种类也越发丰富,由以有机溶剂溶解为主发展为现在的水性材料应用越来越广泛,越来越能满足人们对制剂的不同需求,但仍旧存在3方面问题。(1)对于多数包衣材料,在一定范围内,掩味效果与包衣增重呈正比,因此为保证掩味效果通常会使辅料加入量增大,使得服药量增加;(2)以有机溶剂制备的包衣液,易出现有机试剂残留的问题,影响用药的安全性,同时使生产过程存在安全隐患,水性包衣材料的应用可有效解决这一问题,但目前水分散体种类较少,价格较高,限制了推广;(3)对于成分复杂的中药制剂,为达到良好的掩味效果有时需要2种甚至多种掩味材料联合使用,增加了制备难度和制备成本等。为解决这些问题,可开发更多高分子材料应用于掩味包衣,满足不同规格、不同剂型的掩味需求,同时将包衣与其他掩味手段相结合,以增加掩味效果,减少包衣液用量,依据不同包衣材料特性研制更多成熟的包衣体系直接应用于中药,从而减少为保证药物性质及释放的其他辅料的加入量,减少药物增重,减少服药量,提高顺应性,增大水性包衣材料的开发力度,提高用药安全性。包衣法在众多掩味方法中较易实现,且效果良好,应用范围较广,因此,其存在的安全性及所需辅料量较大,增加了服药量,且经掩味包衣后,药物粒度增大,易有沙砾感等为现在所需解决的问题。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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, 39(17): 3326-3329.
Liang X G, Wu F, Wang Y J, et al. Study on the bitter substance basis of traditional bitter Chinese medicine *Coptis chinensis* based on modern electronic tongue technology [J]. China J Chin Mater Med, 2014, 39(17): 3326-3329.
- [2] 柯秀梅, 张立胜, 张定堃, 等. 基于“霰弹理论”的中药汤剂伴侣的研发策略与实践: 以黄连解毒汤为例 [J]. 中草

- 药, 2021, 52(15): 4443-4454.
- Ke X M, Zhang L S, Zhang D K, et al. Research and development strategy and practice of Chinese herbal soup partner based on "shotgun theory": Taking Huanglian Jiedu Decoction as an example [J]. Chin Tradit Herbal Drugs, 2021, 52(15): 4443-4454.
- [3] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于公开征求《儿童用药口感设计与评价的技术指导原则(公开征求意见稿)》意见的通知 [EB/OL]. (2022-06-17)[2022-07-05]. <https://www.cde.org.cn/main/att/download/dbad09c0ac7a48153b35ebee66d002c>.
- Drug Evaluation Center of the State Drug Administration. Notice on Publicly Soliciting Opinions on Technical Guidelines for the Design and Evaluation of Drug Taste for Children (Draft for Public Comments) [EB/OL]. (2022-06-17)[2022-07-05]. <https://www.cde.org.cn/main/att/download/dbad09c0ac7a48153b35ebee66d002c>.
- [4] 李悦. 口感改良剂 5'-腺嘌呤核苷酸的制备与应用研究 [D]. 广州: 华南理工大学, 2011.
- Li Y. Study on the preparation and application of 5'-adenine nucleotide as a taste improver [D]. Guangzhou: South China University of Technology, 2011.
- [5] 龚伟玲, 王乐, 刘峰, 等. 中药矫味及掩味文献的计量学分析 [J]. 中成药, 2021, 43(2): 471-475.
- Gong W L, Wang L, Liu F, et al. Metrological analysis of literature on correcting and concealing the taste of traditional Chinese medicine [J]. Chin Tradit Pat Med, 2021, 43(2): 471-475.
- [6] 杨嘉辉, 郭博凯, 唐智生, 等. 味觉产生在大脑的定位临床研究进展 [J]. 中国医药科学, 2021, 11(22): 39-42.
- Yang J H, Guo B K, Tang Z S, et al. Clinical research progress on the location of taste production in the brain [J]. Chin Med Pharm, 2021, 11(22): 39-42.
- [7] 张玥, 张力平. 对于口服药物掩味方法的研究进展 [J]. 中国实用医药, 2008, 3(13): 195-196.
- Zhang Y, Zhang L P. Research progress on oral drug taste masking methods [J]. China Pract Med, 2008, 3(13): 195-196.
- [8] 肖珍, 李周, 孙杨杨, 等. 中成药掩味技术研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(2): 333-339.
- Xiao Z, Li Z, Sun Y Y, et al. Research progress on taste masking technology of Chinese patent medicine [J]. China J Chin Mater Med, 2021, 46(2): 333-339.
- [9] 范建伟, 刘武占, 李艳芳, 等. 制剂用水蛭原粉掩味前后主要腥臭异味物质的变化分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(6): 22-25.
- Fan J W, Liu W Z, Li Y F, et al. Analysis on the changes of the main odor substances before and after the preparation was masked by the original leech powder [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2018, 24(6): 22-25.
- [10] 侯代松, 余振南, 郭冬梅, 等. 离子型高分子材料在草乌甲素掩味释药工艺研究中的应用 [J]. 云南中医学院学报, 2017, 40(4): 87-90.
- Hou D S, She Z N, Guo D M, et al. Application of ionic polymer materials in the study of the flavor masking and drug release process of kusnezoff A [J]. J Yunnan Univ Tradit Chin Med, 2017, 40(4): 87-90.
- [11] Raemdonck K, Martens T F, Braeckmans K, et al. Polysaccharide-based nucleic acid nanoformulations [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2013, 65(9): 1123-1147.
- [12] Nao O, Miyamoto Y, Ishiguro T, et al. Reduction of bitterness of antihistaminic drugs by complexation with β -cyclodextrins [J]. J Pharm Sci, 2011, 100(5): 1935-1943.
- [13] Wei Y J, Nwdley M P, Bhaduri S B, et al. Masking the bitter taste of injectable lidocaine HCl formulation for dental procedures [J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2014, 16(2): 455-465.
- [14] 陈海清, 李后如, 谢俊俊. 肉桂挥发油 β -环糊精包合工艺优选及特征鉴别 [J]. 药品评价, 2022, 19(8): 453-456.
- Chen H Q, Li H R, Xie J J. Inclusion process optimization and characterization of Cinnamon Volatile oil β -cyclodextrin [J]. Drug Eval, 2022, 19(8): 453-456.
- [15] 陆彬. 药剂新剂型与新技术 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999.
- Lu B. New Dosage Forms and New Technologies of Pharmaceuticals [M]. Beijing: People's Health Publishing House, 1999.
- [16] 张明, 萧惠来. EMA对说明书中辅料乳糖和环糊精安全性资料的最新要求 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(8): 1498-1502.
- Zhang M, Xiao H L. EMA's latest requirements for the safety data of excipients lactose and cyclodextrin in the instructions [J]. Drug Eval Res, 2019, 42(8): 1498-1502.
- [17] 李学林, 田亮玉, 张耀, 等. 4种苦味抑制剂对3种苦味成分的掩味效果 [J]. 中成药, 2018, 40(8): 1741-1747.
- Li X L, Tian L Y, Zhang Y, et al. The masking effect of four bitter inhibitors on three bitter ingredients [J]. Chin Tradit Pat Med, 2018, 40(8): 1741-1747.
- [18] 施钧瀚, 张杏芬, 仇继玺, 等. β -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): 1-4.
- Shi J H, Zhang X F, Qiu J X, et al. β -Study on the masking effect of cyclodextrin on several bitter Chinese medicines [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2013, 19(12): 1-4.
- [19] 杨梅, 李蔚群, 张微, 等. 基于模糊数学综合评价的水蛭掩味方法 [J]. 中国现代中药, 2021, 23(4): 685-690.
- Yang M, Li W Q, Zhang W, et al. A method of leech

- masking based on comprehensive evaluation of fuzzy mathematics [J]. *Mod Chin Med*, 2021, 23(4): 685-690.
- [20] 许雅琪, 叶军, 高越, 等. 口服制剂中苦味物质矫掩味的高分子材料概述 [J]. *中国药师*, 2021, 24(1): 132-138.
- Xu Y Q, Ye J, Gao Y, et al. Overview of macromolecular materials used to mask bitter substances in oral preparations [J]. *China Pharm*, 2021, 24(1): 132-138.
- [21] 任淼青. 负载穿心莲内酯的海藻酸盐/pNIPAM 核壳型微球载体的构建及性能评价 [D]. 西安: 西北大学, 2019.
- Ren M Q. Construction and performance evaluation of andrographolide-loaded alginate/pNIPAM core-shell microsphere carrier [D]. Xi'an: Northwestern University, 2019.
- [22] 夏瑜. 替米考星树脂复合物微囊的研制 [D]. 郑州: 郑州大学, 2021.
- Xia Y. Preparation of Timicosin resin composite microcapsules [D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2021.
- [23] 蒋瑶, 王云红, 裴太蓉, 等. 壳聚糖-海藻酸钠酞玉红自微乳缓释微囊制备、评价及体外释放的研究 [J]. *天然产物研究与开发*, 2017, 29(7): 1171-1176.
- Jiang Y, Wang Y H, Pei T R, et al. Preparation, evaluation and *in vitro* release of chitosan sodium alginate indirubin self microemulsion sustained release microcapsules [J]. *Nat Prod Res Dev*, 2017, 29(7): 1171-1176.
- [24] 史同瑞, 崔宇超, 王丽坤, 等. 壳聚糖-海藻酸钠微囊成囊及包封率的影响因素 [J]. *畜牧兽医杂志*, 2019, 38(2): 52-55.
- Shi T R, Cui Y C, Wang L K, et al. Factors influencing the encapsulation and encapsulation rate of chitosan sodium alginate microcapsules [J]. *J Animal Sci Veterin*, 2019, 38(2): 52-55.
- [25] Shah P P, Mashru R C, Thakkar A R, et al. Effect of chitosan crosslinking on bitterness of artemether using response surface methodology [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2008, 60(4): 421-427.
- [26] Shariff A, Manna P K, Paranjothy K, et al. Hepatoprotectant activity of alcoholic extract of andrographis paniculate entrapped in calcium alginate micropellets [J]. *J Nat Rem*, 2007, 7(2): 283-288.
- [27] 张瑜, 孙茂峰. 乙基纤维素水分散体包衣技术 [J]. *中国医院药学杂志*, 2002, 22(1): 49-50.
- Zhang Y, Sun M F. Coating technology of ethyl cellulose aqueous dispersion [J]. *Chin Hosp Pharm J*, 2002, 22(1): 49-50.
- [28] 张艳平. 羟丙基甲基纤维素水溶性包装薄膜的制备及性能研究 [D]. 杭州: 浙江理工大学, 2017.
- Zhang Y P. Preparation and performance study of hydroxypropyl methyl cellulose water-soluble packaging film [D]. Hangzhou: Zhejiang University of Technology, 2017.
- [29] 朱玉苹, 杨钊, 张燕, 等. 不同厂家羟丙基纤维素理化性质表征及其对缓释效果的影响 [J]. *中国药理学杂志*, 2019, 54(12): 1018-1023.
- Zhu Y P, Yang Z, Zhang Y, et al. Characterization of the physicochemical properties of HPMC from different manufacturers and their effects on the sustained release effect [J]. *Chin Pharm J*, 2019, 54(12): 1018-1023.
- [30] 武慧超, 杜守颖, 陆洋, 等. 药用辅料羟丙基甲基纤维素在制剂中的应用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(17): 360-365.
- Wu H C, Du S Y, Lu Y, et al. Application of the pharmaceutical excipient hydroxypropyl methyl cellulose in preparations [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2013, 19(17): 360-365.
- [31] Iswandana R, Lestari D, Cholimi S. Combination of HPMC and PEG 400 as a taste masking agent of film-coated tablets containing *Momordica charantia* Linn. extract [J]. *Int J Appl Pharm*, 2018, 10(3): 8-12.
- [32] 致孔剂对乙基纤维素包衣微丸药物释放的影响 [J]. *中国医药工业杂志*, 2017, 48(1): 139-141.
- Effect of porogen on drug release from ethylcellulose-coated pellets [J]. *Chin J Pharm*, 2017, 48(1): 139-141.
- [33] 卢道元, 孙萍, 杨祺. 磷酸川芎嗪缓释微丸研究 [J]. *江西中医药*, 2022, 53(6): 50-53.
- Lu D Y, Sun P, Yang Q. Study on ligustrazine phosphate sustained-release pellets [J]. *Jiangxi Chin Med*, 2022, 53(6): 50-53.
- [34] 对乙酰氨基酚颗粒采用乙基纤维素水分散体(苏丽丝)进行掩味包衣的研究 [J]. *中国医药工业杂志*, 2015, 46(7): 799-801.
- Study on the coating of acetaminophen granules with ethyl cellulose aqueous dispersion (Suris) [J]. *Chin J Pharm*, 2015, 46(7): 799-801.
- [35] 宋华先. 盐酸川芎嗪口服定时释药微丸的研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2003.
- Song H X. Study on oral timed release pellets of ligustrazine hydrochloride [D]. Shenyang: Shenyang Pharmaceutical University, 2003.
- [36] 原丽慧, 卞俊. 盐酸尼卡地平缓释微丸的制备 [J]. *药学实践杂志*, 2013, 31(4): 258-261.
- Yuan L H, Bian J. Preparation of nicardipine hydrochloride sustained-release pellets [J]. *J Pharm Pract*, 2013, 31(4): 258-261.
- [37] 向志芸, 李小芳, 李培培, 等. 液中干燥法制备龙胆总苷掩味微囊研究 [J]. *亚太传统医药*, 2015, 11(23): 18-20.
- Xiang Z Y, Li X F, Li P P, et al. Study on the preparation of taste masking microcapsules of total gentian

- glycosides by liquid drying method [J]. Asia Pac Tradit Med, 2015, 11(23): 18-20.
- [38] 李琦. 复方康心滴丸中麝鼠香掩味技术的研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2010.
- Li Q. Study on muskrat scent masking technology in Compound Kangxin Dropping Pills [D]. Changchun: Changchun University of Traditional Chinese Medicine, 2010.
- [39] 刘怡, 沈岚, 冯怡, 等. 羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯在药物制剂中的应用 [J]. 亚太传统医药, 2005(3): 90-92.
- Liu Y, Shen L, Feng Y, Xu D S. Application of HPMC phthalate in pharmaceutical preparations [J]. Asia Pac Tradit Med, 2005(3): 90-92.
- [40] 杨慧杰. 克拉霉素掩味颗粒的处方工艺及性能研究 [D]. 武汉: 湖北工业大学, 2020.
- Yang H J. Study on formulation, technology and properties of clarithromycin masking granules [D]. Wuhan: Hubei University of Technology, 2020.
- [41] 王秋明. 羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)的合成新工艺及其水分散体的制备 [D]. 天津: 天津大学, 2008.
- Wang Q M. New synthesis process of hydroxypropylmethylcellulose phthalate (HPMCP) and preparation of its aqueous dispersion [D]. Tianjin: Tianjin University, 2008.
- [42] Rassu G, Nieddu M, Bosi P, et al. Encapsulation and modified-release of thymol from oral microparticles as adjuvant or substitute to current medications [J]. Phytomedicine, 2014, 21(12): 1627-1632.
- [43] 韩海岭. 丙烯酸树脂水分散体在药物制剂中的应用研究 [D]. 上海: 复旦大学, 2009.
- Han H L. Research on the application of acrylic resin aqueous dispersion in pharmaceutical preparations [D]. Shanghai: Fudan University, 2009.
- [44] 梁美宜. 黄藤素结肠定位包衣片的制备及体外释放研究 [D]. 广州: 广东药学院, 2012.
- Liang M Y. Study on preparation and *in vitro* release of paterlogenin colon positioning-coated tablets [D]. Guangzhou: Guangdong University of Pharmacy, 2012.
- [45] 张霄翔, 程科. 不同包衣材料包衣对复方芦荟颗粒吸湿性的影响 [J]. 中药材, 2010, 33(6): 979-983.
- Zhang X X, Cheng K. Effects of different coating materials on the hygroscopicity of Compound Aloe Granules [J]. Chin Med Mat, 2010, 33(6): 979-983.
- [46] 赵红玉. 对黄连提取物进行掩味技术的研究 [J]. 黑龙江医药, 2016, 29(4): 605-607.
- Zhao H Y. Study on taste masking technology of *Coptis chinensis* extract [J]. Heilongjiang Med J, 2016, 29(4): 605-607.
- [47] 郝晔, 王祺玥, 董泽民, 等. 精制的聚丙烯酸树脂IV号用于盐酸小檗碱掩味微丸的制备及评价 [J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(2): 159-163.
- Hao Y, Wang Q Y, Dong Z M, et al. Preparation and evaluation of berberine hydrochloride masked pellets with refined polyacrylic resin IV [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2018, 35(2): 159-163.
- [48] 张伟, 贺小玲, 杨怡静, 等. 山嵛酸甘油酯在药剂学中的应用 [J]. 药学与临床研究, 2012, 20(6): 523-527.
- Zhang W, He X L, Yang Y J, et al. Application of behenic acid glyceride in pharmacy [J]. Pharm Clin Res, 2012, 20(6): 523-527.
- [49] 徐斌. 山嵛酸甘油酯在药物制剂中的应用进展 [J]. 中南药学, 2015, 13(6): 619-623.
- Xu B. Application progress of behenic acid glyceride in pharmaceutical preparations [J]. Central South Pharm, 2015, 13(6): 619-623.
- [50] 余楚钦, 许丹翹, 王远苹, 等. 颗粒剂中丹皮酚掩味技术探索 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(2): 10-13.
- Yu C Q, Xu D Q, Wang Y P, et al. Exploration of paeonol masking technology in granules [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2016, 22(2): 10-13.
- [51] Silva C A, Freitas D, Machado P H, et al. Carnauba wax uses in food — A review [J]. Food Chem, 2019, 291: 38-48.
- [52] Khor C M, Ng W K, Kanaujia P, et al. Hot-melt extrusion microencapsulation of quercetin for taste-masking [J]. J Microencapsul, 2017, 34(1): 29-37.

[责任编辑 李红珠]