

金振口服液矫味工艺研究

张爱丽¹, 毕宇安^{2,3}, 张庆芬^{2,3}, 王秀娟^{2,3}

1. 江苏联合职业技术学院连云港中医药分院, 江苏 连云港 222007
2. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏 连云港 222001
3. 中药制药过程新技术国家重点实验室, 江苏 连云港 222001

摘要: 目的 研究金振口服液矫味的最佳方法。方法 通过 $L_9(3^4)$ 正交试验, 以胆红素质量浓度变化率为指标, 对活性炭吸附去除水牛角与人工牛黄提取液臭味的方法进行优化; 采用模糊数学综合评价法对不同矫味剂配方进行评价。结果 最佳吸附条件: 水牛角与人工牛黄合并提取液调 pH 值 7.0, 温度 50 °C, 加 0.25% 活性炭, 搅拌 10 min; 最佳矫味剂配方: 每 1 000 mL 金振口服液中加入乙基麦芽酚 15.0 mg, CMC-Na 5.0 g, 甜菊素 1.0 g, 桔子香精 0.5 g。结论 本矫味技术和配方对金振口服液的进一步规模化生产提供重要参考。

关键词: 金振口服液; 模糊数学; 矫味; 正交试验; 乙基麦芽酚; 甜菊素

中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2013)05-0000-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.05.000

Taste-modifying technology of Jinzhen Oral Liquid

ZHANG Ai-li¹, BI Yu-an^{2,3}, ZHANG Qing-fen^{2,3}, WANG Xiu-juan^{2,3}

1. Lianyungang Traditional Chinese Medicine Branch, Jiangsu Union Technical Institute, Lianyungang 222007, China
2. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222001, China
3. State Key Laboratory of Pharmaceutical Process New-teach for Chinese Medicine, Lianyungang 222001, China

Abstract: Objective To study the optimal method for taste-modifying of Jinzhen Oral Liquid (JOL). **Methods** Active carbon adsorption method was optimized through $L_9(3^4)$ orthogonal test design and with the concentration of bilirubin changes as index, and the different taste-modifying prescriptions were evaluated by the fuzzy mathematics synthetic evaluation system. **Results** The optimal adsorption conditions were as follows: The pH value of the mixture of *Cornu Bubali* and artificial *Calculus ovis* was adjusted to 7.0 at 50 °C with 0.25% activated carbon, stirring for 10 min. The optimal formula ingredient was as follows: 15.0 mg ethyl maltol, 5.0 g CMC-Na, 1.0 g steviosin, and 0.5 g orange flavor in 1 000 mL JOL. **Conclusion** The taste-modifying prescriptions provide great value for further scale production.

Key words: Jinzhen Oral Liquid; fuzzy mathematics; taste-modifying; orthogonal test; ethyl maltol; steviosin

临床上儿童服用固体药物有一定难度, 口服给药是儿童患者治疗最方便、最普遍的给药途径。但中药口服液的苦味、异味和口感直接影响儿童服药的顺应性。金振口服液具有清热解毒、祛痰止咳功能, 用于小儿痰热蕴肺所致的发热、急性支气管炎等症状^[1]。虽然疗效确切, 但口感差, 不易服用, 尤其不适于儿童服用。本实验采用活性炭吸附法去除口服液中的异味 (主要来源于人工牛黄及水牛角等)。人工牛黄, 具有清热的功效, 是本品的主药之一, 而牛黄的主要成分为胆红素, 故选择其为指标

成分, 以考察活性炭吸附除臭前后对药液质量的影响。利用掩味技术加入不同矫味剂, 以达到改善口感的目的。

在制剂的口感质量评价中, 感官评价起着主导作用, 理化检测处于从属地位。然而感官特性的评价很难用准确的数值来描述。模糊数学综合评价法是运用模糊数学原理分析和评价具有模糊性事物的系统分析方法, 它是一种以模糊推理为主的定性和定量相结合, 精确与非精确相统一, 将模糊信息数值化以进行定量评价的方法^[2-3]。故从理论上建立中

收稿日期: 2012-07-17

基金项目: 国家科技重大专项 (2009X09313-032)

作者简介: 张爱丽 (1972—), 女, 江苏连云港人, 副教授, 硕士, 从事中药制剂研究工作。Tel: 13851274690 E-mail: 251866513@qq.com

药口服液矫味的综合评价模式, 也为本产品下一步规模化大生产提供理论依据。

1 仪器与材料

1100 型高效液相色谱仪 (美国 Agilent 公司); KQ—250B 型数控超声波清洗器 (昆山市超声仪器有限公司); 微孔滤膜、真空泵抽滤装置 (天津奥特塞恩斯仪器有限公司); AB204—S 分析天平 (瑞士梅特勒-托利多公司); 95—1 磁力搅拌器 (上海司乐仪器有限公司)。

水牛角水解药液 ($d=1.04$, $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ 测, $\text{pH } 8.5$)、人工牛黄醇提药液 ($d=1.01$, $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ 测, $\text{pH } 7.0$)、青礞石、石膏 2 味药材药液 ($d=1.09$, $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ 测)、平贝母、大黄、黄芩、甘草 4 味药材药液 ($d=1.09$, $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ 测) (自制); 活性炭 (无锡市展望化工试剂有限公司); 甜菊素 (金田企业有限公司); 乙基麦芽酚 (上海爱普食品工业有限公司); 桔子、菠萝、葡萄香精 (上海蓝平实业有限公司); 羧甲基纤维素钠 (CMC-Na, 吴江市福泰化工科技有限公司); 胆红素对照品 (批号 100077-200805, 中国食品药品检定研究院); 甲醇为色谱纯; 水为纯化水; 其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 胆红素的测定^[4]

2.1.1 色谱条件 色谱柱 ODS-C₁₈ (钻石) 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为甲醇-乙腈-2%冰醋酸溶液 (72:25:3); 检测波长 452 nm; 体积流量 1.0 mL/min; 柱温 25 °C。

2.1.2 线性关系考察 精密称取胆红素对照品适量, 加甲醇制成 1.012 mg/mL 的对照品储备液。精密吸取储备液 1、2、3、4、5、6 mL 于 10 mL 量瓶中, 加甲醇稀释至刻度, 各取 10 μL, 依次注入高效液相色谱仪, 测定胆红素峰面积, 以峰面积的对数为纵坐标, 进样量的对数为横坐标进行线性回归, 得回归方程 $Y=1.6803X-5.2432$, $r=0.9998$; 结果表明胆红素在 1.012~6.072 μg 进样量的对数与峰面积的对数呈良好的线性关系。

2.1.3 胆红素的测定 将“2.2.1”项下药液用 0.45 μm 滤膜滤过, 精密吸取 10 μL, 按“2.1.1”项下色谱条件测定, 以外标法计算胆红素的量。

2.2 正交试验优化活性炭除臭工艺

2.2.1 试验方法 取按照金振口服液制备工艺制得的水牛角水解药液 150 mL 与人工牛黄醇提取药液 50 mL, 合并, 混匀, 调节 pH 值, 加入活性炭, 控

温, 搅拌, 抽滤, 即得。

2.2.2 正交试验设计与结果 活性炭因为比表面积大和孔隙丰富等特点, 常用于吸收异味和吸附杂质等用途。该技术使用广泛、性质稳定, 而且成本低廉, 无毒副作用。经过活性炭处理后的水牛角、人工牛黄的合并液与未经处理的合并液相比较, 臭味明显减轻。但活性炭吸附的缺点是没有选择性, 在除去口服液异味的同时, 可能吸附有效成分, 造成有效成分的损失。为了在除臭的同时, 减少对主药成分的影响, 尽可能地保留有效成分胆红素, 本试验对活性炭吸附的条件进行优化, 并以吸附前后胆红素质量浓度变化率 [胆红素质量浓度变化率=(吸附前胆红素质量浓度-吸附后胆红素质量浓度)/吸附前胆红素质量浓度, 药液在使用活性炭吸附前胆红素质量浓度为 356.20 μg/mL] (Y) 为指标, 采用 L₉(3⁴) 正交试验法考察了活性炭用量 (A, 以合并液量计)、吸附温度 (B)、搅拌时间 (C)、pH 值 (D) 4 个因素对药液经活性炭处理后对胆红素质量浓度变化的影响, 以期得到良好的吸附除臭效果。正交试验设计与结果见表 1, 方差分析结果见表 2。

由直观分析和方差分析可知, 各因素对指标影响大小的次序为 A>B>C>D; 相对于 D 因素, A 因素具有显著性影响 ($P<0.05$), B、C 因素无显著性影响。得出活性炭最佳吸附工艺为 A₁B₁C₂D₂, 即水牛角与人工牛黄提取合并液调 pH 值 7.0, 温度 50 °C, 加入活性炭 0.25%, 搅拌 10 min。在此吸附工艺条件下, 有效成分损失小, 除臭味效果好。

表 1 L₉(3⁴) 正交试验设计与结果

Table 1 Design and results of L ₉ (3 ⁴) orthogonal test					
试验号	A / %	B / °C	C / min	D	Y / %
1	0.25 (1)	50 (1)	5 (1)	6 (1)	1.482
2	0.25 (1)	60 (2)	10 (2)	7 (2)	2.400
3	0.25 (1)	70 (3)	15 (3)	8 (3)	5.275
4	0.50 (2)	50 (1)	10 (2)	8 (3)	5.839
5	0.50 (2)	60 (2)	15 (3)	6 (1)	11.465
6	0.50 (2)	70 (3)	5 (1)	7 (2)	9.773
7	0.75 (3)	50 (1)	15 (3)	7 (2)	4.888
8	0.75 (3)	60 (2)	5 (1)	8 (3)	9.138
9	0.75 (3)	70 (3)	10 (2)	6 (1)	4.520
K ₁	9.156	12.210	20.394	17.466	
K ₂	27.078	23.004	12.759	17.061	
K ₃	18.546	19.569	21.627	20.253	
R	17.922	10.794	8.868	3.192	

表 2 方差分析

Table 2 Analysis of variance

方差来源	离差平方和	自由度	F 值	显著性
A	53.562	2	26.621	$P < 0.05$
B	20.274	2	10.077	
C	15.385	2	7.647	
D(误差)	2.012	2		

$F_{0.05}(2, 2) = 19.00$ $F_{0.01}(2, 2) = 99.00$

2.2.4 验证试验 为了验证上述结论的准确性, 取 3 批按照金振口服液制备工艺制得的水牛角水解药液 150 mL 与人工牛黄醇提取药液 50 mL, 合并混匀后, 进行活性炭吸附试验, 胆红素质量分数变化率分别为 1.35%、1.36%、1.37%。结果表明, 本试验重现性好, 质量稳定, 能够作为活性炭除臭工艺。

2.3 模糊数学综合评价矫味配方

药液在用活性炭除去水牛角异味的基础上, 加入适当的矫味剂来调整改善金振口服液的口感。

2.3.1 矫味口服液的制备 按“2.2”项下最佳方法制备活性炭吸附后滤液, 按制备工艺比例分别加入平贝母等 4 味药材药液、青礞石等 2 味药材药液, 按配方加入不同矫味剂, 搅匀, 加纯化水至 1 000 mL, 煮沸, 冷藏, 滤过, 即得。

2.3.2 建立数学模型 以口感(苦味程度)、异味(水牛角臭味)、香气(香味状况)、黏稠度为因素集, 以好、中、差为评语集, 根据感官评定结果, 建立 4 个单因素评价矩阵, 采用模糊数学评判模型对其进行分析。

2.3.3 权重的确定 根据各项指标对金振口服液感官质量的影响程度, 采用强制决定法^[5], 确定权重分配系数分别为口感(0.20)、异味(0.30)、香气(0.35)、黏稠度(0.15), 写成模糊向量 $X \in (0.20, 0.30, 0.35, 0.15)$ 。

2.3.4 评定论域的设定 根据金振口服液的感官评定指标内容, 设定两个评定论域。

因素集, 即感官质量指标集: $U = \{\text{口感}(u_1)、\text{异味}(u_2)、\text{香气}(u_3)、\text{黏稠度}(u_4)\}$

评语集, 即感官质量评语集: $V = \{\text{好}(5\text{分})、\text{中}(3\text{分})、\text{差}(1\text{分})\}$

从 U 到 V 的一个模糊映射 R , 设 U 上模糊集 $X = (x_1, x_2, x_3, x_4)$ 表示对口感、异味、香气、黏稠度的加权数, 则有

$$Y = X \cdot R$$

2.3.5 矫味试验因素水平表的设计 文献报道乙基

麦芽酚具有抑苦、去腥臭及防腐等作用, 是一种广谱高效增香剂和增甜剂^[6], 故决定选用乙基麦芽酚作为矫味剂之一。另有文献报道向液体中加入 CMC-Na 等胶类物质, 可增加液体黏度, 降低药物在唾液中向味蕾的扩散。甜味剂对苦味、酸味、咸味都有缓解作用, 加入芳香剂可改善制剂的气味, 降低苦味, 常用的香精有桔子香精、菠萝香精、葡萄香精等^[7]。因此选择乙基麦芽酚(A)、CMC-Na(B)、甜菊素(C)和香精口味(D, 不同口味香精的用量均为 0.05%)为矫味剂。为了能合理搭配口服液矫味剂添加比例, 采用正交试验法进行最佳配方工艺优化, 试验因素水平的设计见表 3。

2.3.6 评审组评议及结果统计 由 20 人组成评议组, 评议组成员是从经验型感官鉴评人员中进一步筛选和训练而产生。互不干扰地对每个样品按其质量因素进行客观评价, 最后将评定人员的评定结果收集起来, 进行统计分析, 结果见表 3。

2.3.7 数据处理 将表 3 中各样品的质量因素各等级所得票数折算成比率, 联合因素集中所有因素的评价结果则得到各样品的模糊矩阵。如编号为 1 的样品模糊矩阵为 R_1 :

$$R_1 = \begin{bmatrix} 0.1 & 0.7 & 0.2 \\ 0.2 & 0.5 & 0.3 \\ 0 & 0.6 & 0.4 \\ 0.3 & 0.6 & 0.1 \end{bmatrix}$$

其余类推, 不再赘述。

2.3.8 确定隶属度集 依据模糊变换原理:

$$Y_1 = X \cdot R_1 = (0.20, 0.30, 0.35, 0.15)$$

$$\begin{bmatrix} 0.1 & 0.7 & 0.2 \\ 0.2 & 0.5 & 0.3 \\ 0 & 0.6 & 0.4 \\ 0.3 & 0.6 & 0.1 \end{bmatrix}$$

其中 $Y_{1.1} = (0.20 \wedge 0.1) \vee (0.30 \wedge 0.1) \vee (0.35 \wedge 0.1) \vee (0.15 \wedge 0.1) = 0.125$

同理 $Y_{1.2} = 0.590, Y_{1.3} = 0.285$

$$Y_1 = (0.125, 0.590, 0.285)$$

其余类推, 得到综合模糊评判结果见表 3。

2.3.9 模糊关系柱状图 将表 3 中结果利用模糊关系柱状图可以直观地看出评定人员的分数值分布情况, 见图 1。从图 1 每组样品好中差的峰值高度可以看出, 样品编号 1、8 的票数分布比较集中, 说明

表3 不同矫味配方感官评定统计

Table 3 Organoleptic investigation of different taste-modifying prescriptions

试验号	A/ ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	B/ ($\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$)	C/ ($\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$)	D (口味)	口感			异味			香气			黏稠度			模糊变换结果		
					好	中	差	好	中	差	好	中	差	好	中	差	好	中	差
1	5.0 (1)	3.0 (1)	1.0 (1)	葡萄 (1)	2	14	4	4	10	6	0	12	8	6	12	2	0.125	0.590	0.285
2	5.0 (1)	5.0 (2)	1.5 (2)	菠萝 (2)	10	6	4	0	14	6	12	8	0	18	2	0	0.355	0.425	0.130
3	5.0 (1)	7.0 (3)	2.0 (3)	桔子 (3)	4	12	4	12	6	2	6	12	2	4	14	2	0.355	0.465	0.120
4	10.0 (2)	3.0 (1)	1.5 (2)	桔子 (3)	10	8	2	8	8	4	6	10	4	8	6	6	0.385	0.350	0.195
5	10.0 (2)	5.0 (2)	2.0 (3)	葡萄 (1)	12	6	2	10	8	2	6	10	4	4	10	6	0.378	0.430	0.165
6	10.0 (2)	7.0 (3)	1.0 (1)	菠萝 (2)	6	6	8	4	10	6	10	8	2	4	12	4	0.325	0.440	0.220
7	15.0 (3)	3.0 (1)	2.0 (3)	菠萝 (2)	6	8	6	8	4	8	4	4	12	12	6	2	0.340	0.255	0.345
8	15.0 (3)	5.0 (2)	1.0 (1)	桔子 (3)	8	10	2	12	4	4	14	6	0	4	10	6	0.535	0.250	0.125
9	15.0 (3)	7.0 (3)	1.5 (2)	葡萄 (1)	10	10	0	10	4	6	6	14	0	10	4	6	0.430	0.435	0.135

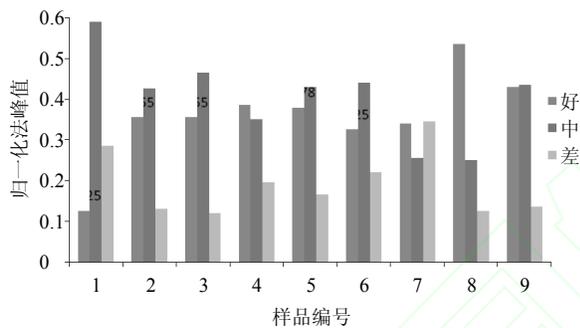


图1 模糊关系柱状图

Fig. 1 Histogram of fuzzy relationship

评议人员综合意见分歧小；样品编号4、6、7的票数分布比较平均，说明评议人员意见分歧大。从各组样品评价为好的峰值数据可以看出，8号样品评价最好。由图1模糊关系柱状图可以判断：8号样品矫味剂配方最好。

2.3.10 评定结论 将表3结果进行归一化处理综合评价，结果指标等级“好”的正交组合为 $A_3B_2C_1D_3$ 、 $A_2B_1C_2D_3$ ；“中”的正交组合为 $A_1B_1C_1D_1$ 、 $A_1B_3C_3D_3$ 、 $A_1B_2C_2D_2$ 、 $A_2B_3C_1D_2$ 、 $A_2B_2C_3D_1$ 、 $A_3B_1C_3D_2$ ；“差”的正交组合为 $A_3B_3C_2D_1$ 。可知，8号配方和4号配方口感好，且8号配方的产品指标得分在所有配方中最高。确定最佳矫味配方：加入乙基麦芽酚 15.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ （以金振口服液的量计），CMC-Na 5.0 mg/mL ，甜菊素 1.0 mg/mL ，桔子香精 0.05%，即每 1 000 mL 金振口服液药液中加入乙基麦芽酚 15.0 mg，CMC-Na 5.0 g，甜菊素 1.0 g，桔子香精 0.5 g，矫味效果显著。

3 讨论

前期实验中摸索了膜滤过法和活性炭吸附两种除臭方法。预试验结果表明，活性炭除臭效果明显，故采用活性炭吸附。与处方中其他植物药和矿物药提取液的气味相比，水牛角水解液与人工牛黄提取液的臭味明显，考虑到尽量减少活性炭对其他有效成分吸附而可能造成的损失，只对水牛角水解液与人工牛黄提取液采用活性炭吸附除臭味。在用活性炭除去水牛角异味的基础上，为尽量掩盖口服液的苦味和异味，对矫味剂的品种和用量进行实验研究，其中制剂原工艺的矫味剂为甜菊素，本次研究也甜菊素作为甜味剂，实验最终确定选择乙基麦芽酚、CMC-Na 和甜菊素，最小用量分别为 5.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、1.0 mg/mL 。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2010.
- [2] 程阔菊, 余燕棠, 王 晖, 等. 模糊综合评价法评价促透剂对茶碱促透效果的研究 [J]. 中草药, 2010, 41(7): 1100-1103.
- [3] 蔡 宇, 徐 炎, 杨燕霞, 等. 模糊综合评价模型在中药创新药物技术风险管理中的应用 [J]. 中草药, 2005, 36(4): 481-483.
- [4] 罗珍妹, 陈晓玲. 高效液相色谱法测定人工牛黄中胆红素的含量 [J]. 海峡药学, 2010, 22(6): 48-50.
- [5] 王优杰, 冯 怡, 章 波. 模糊数学在中药口服液矫味中的应用 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(2): 152-155.
- [6] 穆 旻, 郑福平, 孙宝国, 等. 麦芽酚和乙基麦芽酚的合成及其在食品工业中的应用 [J]. 中国食品学报, 2006, 6(1): 407-410.
- [7] 王优杰, 冯 怡, 徐德生. 药物掩味技术的研发进展与应用 [J]. 中国药学杂志, 2006, 41(19): 1444-1448.