

基于物料性质表征技术的蒲地蓝消炎口服液 儿童用药顺应性改善研究

杨 挡¹ 封 亮^{2,3} 刘 俊³ 赵 菁³ 李 超³ 朱法根³ 邵建国³ 贾晓斌² 孙 娥¹

(1 南京中医药大学附属中西医结合医院, 南京, 210028; 2 中国药科大学中药学院, 南京, 211198;

3 济川药业集团有限公司江苏省儿科中药与特色制剂重点实验室, 泰兴, 225300)

摘要 蒲地蓝消炎口服液安全有效, 显效迅速, 临床应用广泛, 但在儿科用药领域, 由于用药剂量不明确与口服顺应性差成为制约其发展的主要原因。基于此, 本研究通过分析其问题产生的根源并深入探究其解决方案, 通过物料性质表征技术、复合矫味技术、剂型优化技术以提升蒲地蓝消炎口服液的口服顺应性, 同时探讨蒲地蓝消炎口服液的儿童精准用药策略, 为儿童精准用药的临床前研究提供技术指导。

关键词 物料性质表征技术; 复合矫味技术; 剂型优化技术; 顺应性; 精准用药

Study on Improvement of Children's Medication Compliance of Pudilan Xiaoyan Oral Liquid Based on the Material Property Characterization Technology

YANG Dang¹, FENG Liang^{2,3}, LIU Jun³, ZHAO Jing³, LI Chao³, ZHU Fagen³, SHAO Jianguo³, JIA Xiaobin², SUN E¹

(1 Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China; 2 School of Traditional Chinese Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China;

3 Jiangsu Key Laboratory of Chinese Medicine and Characteristic Preparations for Paediatrics, Juncan Pharmaceutical Co., Ltd, Nanjing 225400, China)

Abstract Pudilan Xiaoyan Oral Liquid is safe and effective, significantly effective and widely used in clinics. However, in the field of pediatric medicine, unclear dosage and poor oral compliance are the main reasons that restrict its development. Therefore, the study analyzes the root cause of the problem and explores its solution in depth, and improves the oral compliance of Pudilan Xiaoyan Oral Liquid by material property characterization technology, compound flavoring technology and formulation optimization technology. Simultaneously, the precise medication strategy of Pudilan Xiaoyan Oral Liquid for children is explored, which will provide technical guidance for preclinical research on precise medication for children.

Keywords Material property characterization technology; Compound flavoring technology; Formulation optimization technology; Compliance; Precise medication

中图分类号: R283 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2020.15.005

蒲地蓝消炎口服液显效迅速, 生物利用度高, 其功效清热解毒, 抗炎消肿。临床用于治疗疳积、腮腺炎、咽炎、扁桃体炎等^[1]。其剂型为中药口服液体制剂, 适用于儿童、老人、胃纳差的患者等吞咽固体制剂有困难的特殊人群^[2], 尤其是幼龄儿童。但是针对特殊患群(幼龄儿童), 蒲地蓝消炎口服液如今面临两大难关急需解决, 即幼龄儿童用药剂量不明确与口服顺应性极差。本研究主要深入分析蒲地蓝消炎口服液两大关键问题形成的原因, 并结合现代技术(物料性质表征技术、复合矫味技术、剂型优化技术)对其口服顺应性进行改善研究, 同时建立幼龄儿童精准用药策略, 以期蒲地蓝消炎口服液儿童精

准用药与口服顺应性提供理论基础。见图 1。



图 1 蒲地蓝消炎口服液的关键难题与技术优化

1 蒲地蓝消炎口服液存在的难题分析

1.1 幼龄儿童用药口服顺应性差 幼儿普遍喜食味道甜美的物质, 如甜味、水果味食物, 但对于不良味道(苦味、涩味、咸味等)的药物总是拒绝服用, 对

基金项目: 国家重点研发计划项目(2018YFC1706902); 中国药科大学双一流建设创新团队项目(CPU2018GY11)——中药制剂再评价再发现再创新关键技术研究

作者简介: 杨挡(1994.11—), 男, 硕士研究生在读, 研究方向: 中药药剂, E-mail: 18419380081@163.com

通信作者: 孙娥(1982.08—), 女, 硕士, 副研究员, 研究方向: 中药炮制, E-mail: sun0825@163.com; 贾晓斌(1966.09—), 男, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 方药物质基础“组分结构”理论、技术与应用, E-mail: jiaxiaobin2015@163.com

于苦味药物更是深恶痛绝。蒲地蓝消炎口服液由蒲公英、板蓝根、黄芩、苦地丁四味药组成^[3],按照中医药五味理论,蒲公英味甘苦、板蓝根味苦、黄芩味苦、苦地丁味辛苦。因此,四位药皆具有苦味、四药合用,苦味更甚。中药苦味化学物质基础研究发现生物碱类、萜类、苦味肽类、糖苷类、黄酮类、无机盐类是中药苦味物质的主要来源^[4],且化学结构多含有 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{N}-$ 、 $\equiv\text{N}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $=\text{C}=\text{S}$ 等基团。蒲地蓝消炎口服液主要以生物碱类、黄酮类、有机酸类三大成分为主,且表告依春、葫芦巴碱、次黄嘌呤等含有 $=\text{C}=\text{S}$ 、 $=\text{N}-$ 、 $\equiv\text{N}-$ 等结构,而无机盐类也是蒲地蓝消炎口服液中不可缺少的一部分,对其口感也有很大影响。同时在制剂过程中,由于碱溶酸沉、调节pH值等工艺中加入氢氧化钠和盐酸,而氢氧化钠咸、涩、有辣感,稀盐酸有微辣感,更是加重了蒲地蓝消炎口服液的不良口感。见图2。本研究主要以提升蒲地蓝消炎口服液儿童用药的口服顺应性,同时探讨幼龄儿童药物评价新体系,以期为幼龄儿童准确、有效、安全用药提供参考。



图2 蒲地蓝消炎口服液不良口感来源



图3 《中华人民共和国药典》2015年版中药口服液儿童用药剂量调研分析

1.2 幼龄儿童用药剂量不明确 目前幼龄儿童用药剂量相对模糊,“用药靠猜,剂量靠掰”的方法比比皆是,且针对儿童用药的一般说明是“小儿酌减、小儿减半或谨遵医嘱”^[5],专门用于幼龄儿童的中药口服液体制剂相对较少。统计《中华人民共和国药典》2015年版^[6]中药口服液共78种,仅11种口服液小儿用药计量比较明确,占比仅为14.10%。见图3。同样,蒲地蓝消炎口服液同样存在幼龄儿童剂量不明确的问题。且幼龄儿童脏腑娇嫩、发育不完善,不精确用药,尤其是超剂量用药往往会对幼儿生长发育造成不可逆的影响。蒲地蓝消炎口服液临床儿科用药并无准确的用药剂量及其范围。按照中

医药四性理论,方中蒲公英、板蓝根、黄芩、苦地丁四药皆性寒,而小儿为纯阳之体,寒凉药物易伤脏腑,且苦地丁有小毒^[7],临床用药应慎之又慎,避免出现安全隐患。

2 物料性质表征技术在蒲地蓝消炎口服液中的应用

物料性质表征是蒲地蓝消炎口服液制剂过程中不可或缺的重要组成部分,不仅能为制剂工艺提供合理参数,而且能指导剂型改进、设计与优化,提升产品的内在质量。张小飞等^[8]对丁香挥发油物料性质(表面张力、密度、黏度、界面张力)研究表明:温度、界面张力、冷凝温度与丁香挥发油与芳香水的稳定性有一定的相关性,可通过控制相关物性指标来改变挥发油乳化芳香水的油水分离速度,从而指导工艺优化。李霞等^[9]研究发现表面张力、电导率和渗透压能反映归脾汤的内在质量和药效强弱。孟庆卿等^[10]研究发现黄连提取液浓度和温度对黏度影响很大,并呈现一定规律,在中药制剂过程中,可利用这一特征,指导工艺参数的设定。在蒲地蓝消炎口服液制剂过程中,其关键流体性质主要是溶液的密度、pH值、黏度(切变应力、切变速率)、浊度、色泽、气味等,其中切变应力、切变速率与黏度密切相关^[11]。在蒲地蓝消炎口服液大生产过程中,收膏(流浸膏)的关键质控指标便是密度,要求在 $1.13 \sim 1.15 \text{ g/cm}^3$ 之间,且制剂全过程都需要调节pH值在 $6.5 \sim 6.7$ 之间,以确保有效成分充分溶解。在制剂成型时需要考察溶液的浊度、色泽、气味,确保药液澄清,色泽一致,且药物气味能被患者接受。黏度虽然为提及,但非常关键,若药液黏度过高,管道药液易粘连、粘结,药液流通不顺畅,导致管道寿命降低,有效成分缺失。见图4。针对蒲地蓝消炎口服液儿童口服顺应性,与口服顺应性最为密切的物料性质便是气味与黏度,其中气味与口感直接相关,而黏度与口感间接关联。在改善口感的同时适当增加药液的黏度,会让口服顺应性更好。



图4 流浸膏物料性质表征及其项目

3 复合矫味技术在蒲地蓝消炎口服液中的应用

蒲地蓝消炎口服液味极苦,往往单一的矫味剂很难对其苦味进行改善。基于味觉形成原理及味道药物阻断技术,应采用多种类、多层次、多方面复合矫味。首先基于味觉形成原理,对矫味剂进行功能性分类,以溶解性能初步优选各类矫味剂,并优选矫味剂种类及其用量,采用响应面实验设计优选蒲地蓝消炎口服液口感改善的最佳工艺。其评价方法采用人体口尝评价与电子舌客观评价相结合^[12],人体口尝得到药物的总体味道,而电子舌主要评测药物的不良口感(苦味、苦味回味、涩味、涩味回味)。

3.1 材料 甜菊糖苷(批号:ASL613),新橙皮苷二氢查尔酮(批号:H31M7K12171),甘草酸(批号:X12A9C58435),新橙皮苷(批号:H03A6K2068),阿斯巴甜(批号:J12M9R59991),三氯蔗糖(批号:H28S9Z71369),木糖醇(批号:J19J10R90884),D-山梨醇(批号:J21D9R77969),甘露醇(批号:J15M10R82892),麦芽糖醇(批号:J02A7R12404), γ -氨基丁酸(批号:H04J10Z78955),乳酸锌(批号:H02J9Y51853),糖精(批号:D11N8S48127),L-天冬氨酸(批号:J22O9E72866), α -环糊精(批号:Z22F10Y81188),安赛蜜(批号:J19O8R46126), γ -环糊精(批号:H04J10Z89945),辛特姆(批号:Z10M7X10773),羟乙基- β -环糊精(批号:Q01021HB13),羟丙基- β -环糊精(批号:Z08D9Y76902),DL-酒石酸(批号:L23A9A59447),甜蜜素(批号:Z08A9X57540),6-羟基黄烷酮(批号:10107365),甲基- β -环糊精(批号:Q16D8H50686),苹果酸(批号:C02N9M74070),无水柠檬酸(批号:F15A10T85620), β -环糊精(批号:Z30M10Y89545),以上矫味剂均购自上海源叶生物科技有限公司;嗦吗甜(西安全奥生物科技有限公司,批号:Z30M10Y89545);电子舌(日本 INSENT 公司,型号:TS-5000Z)。

3.2 方法

3.2.1 基于味觉形成原理^[13]的矫味剂种类归属研究 通过文献查阅,深入了解人体味觉形成的原理及其味觉信号传播途径,并依据各类矫味剂的不同矫味掩味原理及其矫味剂阻断味觉信号的不同关键环节,将各类矫味剂在作用方式上进行新的归类,使各环节矫味清晰明确,同时更方便于各环节阻断的复合矫味研究。

3.2.2 基于溶解性能强弱的矫味剂种类优选 查阅各矫味剂用于中药口服液体剂矫味掩味的常规

用量及其用量范围,选择较为适中的用量对矫味剂溶解性能进行考察,优选出各类中溶解性能较强的矫味剂作为后续蒲地蓝消炎口服液的口感改善研究。见表 1。

表 1 溶解性能考察的矫味剂种类及其名称

种类	矫味剂
环糊精	α -环糊精、 β -环糊精、 γ -环糊精、甲基- β -环糊精、羟乙基- β -环糊精、羟丙基- β -环糊精
苦味阻断剂	γ -氨基丁酸、L-天冬酰胺、乳酸锌、6-羟基黄烷酮
天然糖醇甜味剂	木糖醇、山梨醇、甘露醇、麦芽糖醇
天然非糖甜味剂	甜菊糖苷、新橙皮苷二氢查尔酮、甘草酸、新橙皮苷
人工合成甜味剂	阿斯巴甜、三氯蔗糖、糖精、甜蜜素、安赛蜜、辛特姆
甜味蛋白	嗦吗甜
天然香精	丁香油、薄荷油、桂皮油、柠檬油
人工合成香精	甜橙香精、菠萝香精、草莓香精、哈密瓜香精
酸味剂	苹果酸、酒石酸、柠檬酸

3.2.3 蒲地蓝消炎口服液的顺应性提升策略 将人体口尝的总体口感评价法与电子舌测定的不良口感评价法相结合,综合评价蒲地蓝消炎口服液的口感改善情况,并通过优选矫味剂的种类与用量及其复合矫味探究蒲地蓝消炎口服液口感改善的最佳工艺。

3.2.4 口感评价方法的建立 蒲地蓝消炎口服液口感评价采用人体口尝与电子舌相结合综合评价,择其优而补不足,使评价方法更加合理可靠。单方面而言,人体口尝能体现人们最真实的味道感知,这是任何仪器测定无法替代的,但是其缺点是个体差异性极大,往往同样的药物对于不同个体的感受是不同的,因此主观性很强,总体口感指标难以量化。电子舌是模拟人体味觉受体感知的仪器,可将不同味道以数字化形式表现,测定结果客观,数据有理有据。但是电子舌模拟人体味觉并不能全面地表现出人体味觉感知的真实味道,其结果依然存在偏差。因此,将二者相结合,依据不同的矫味方式合理选择评价标准,才能让改善的蒲地蓝消炎口服液最大程度上被患者接受。

人体口尝的总体口感评价法:首先对招募的志愿者进行苦味敏感度、年龄、身体健康状态的考察^[14],最终确定 10 名健康志愿者(男研究生 5 名、女研究生 5 名)作为受试对象。总体口感等级划分为极好(4 分),很好(3 分),较好(2 分),稍微好(1 分),无变化(0 分),稍微差(-1 分),较差(-2 分),很差(-3 分)和极差(-4 分)9 个等级,并相应的赋予每一等级特定的分值,并以最终的得分作为总体口感优劣的评价标准。其中各等级都是以蒲地蓝消炎口服液原液的口感参照设立的。电子舌技

术的不良口感测评法^[15]:蒲地蓝消炎口服液的主要不良口感为苦涩味,因此采用电子舌测定原液与样品溶液的苦味、苦味回味、涩味和涩味回味,以雷达曲线面积的大小表征其不良口感的严重程度,面积越大,不良口感越严重,反之则不良口感较轻。同时以不良口感降低率作为数字化直观指标,更清晰明了。其计算公式如下:

$$\text{雷达曲线面积: } S = (oa + oc) \times (ob + od) / 2$$

$$\text{不良口感降低率: } A = (S_{\text{样}} - S_{\text{原}}) / S_{\text{原}}$$

$$\text{相对不良口感变化率: } B = A_i + 1 - A_i$$

注:S表示雷达曲线面积,A表示不良口感降低率,S样表示样品溶液的雷达曲线面积,S原表示原液的雷达曲线面积,B表示相对不良口感变化率。见图5。

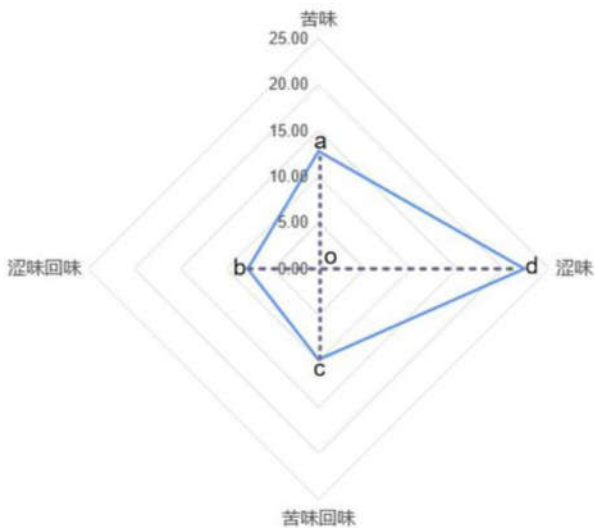


图5 雷达曲线面积图示分析

3.3 复合矫味理论基础与方法指导 味觉形成的原理是味道药物进入口腔被味觉细胞识别并将此信息传输于味觉中枢,通过味觉中枢整合从而使人体感知味道^[16]。基于味道传到途径,若要减弱或阻断不良口感被人体感知,则主要有以下3种途径:1)阻止或减少味道药物与味觉受体接触;2)阻断味觉信号的传导途径;3)干扰味觉神经中枢整合。因此,基于矫味剂的不同矫味原理及其作用方式,将矫味剂进行功能性归类。见图6。

3.4 矫味剂溶解性能考察 矫味剂溶解性能的强弱直接决定矫味剂在中药口服液体制剂中的广泛应用程度。蒲地蓝消炎口服液终端产品的重要评价指标之一是澄明度^[17],而溶解性能较差的矫味剂会产生沉淀,从而影响产品的澄明度,使产品质量无法达标。因此,优选出在蒲地蓝消炎口服液原液中溶解性能较好的矫味剂极其关键。查阅文献:非糖天

然甜味剂用量一般为0.5%、人工合成甜味剂用量一般为0.3%、糖醇类甜味剂用量一般为10%、环糊精用量一般为3%、酸味剂用量一般为0.5%^[18-19]。通过溶解性能测定,初步优选出环糊精4种、苦味阻断剂2种、天然糖醇甜味剂3种、天然非糖甜味剂1种、人工合成甜味剂5种、甜味蛋白1种、人工合成香精3种。具体优选结果见表2。

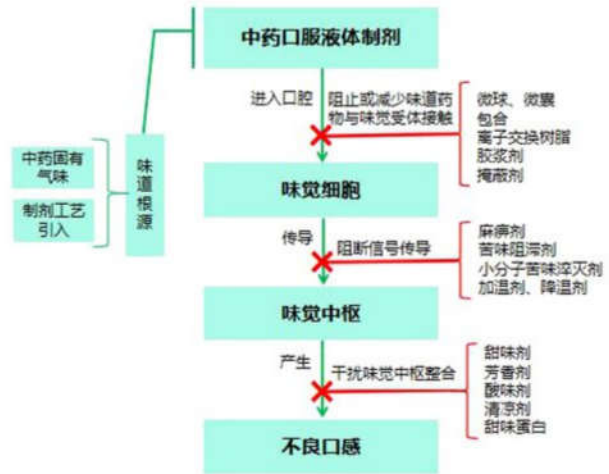


图6 矫味剂功能性归类分析

表2 溶解性能较优的矫味剂

溶解条件	矫味剂种类	矫味剂名称
常温溶解	环糊精	γ-环糊精、甲基-β-环糊精、羟乙基-β-环糊精、羟丙基-β-环糊精
	天然糖醇甜味剂	木糖醇、山梨醇
	天然非糖甜味剂	甜菊糖苷
	人工合成甜味剂	三氯蔗糖、糖精、甜蜜素、安赛蜜、辛特姆
	甜味蛋白	嗦吗甜
	人工合成香精	甜橙香精、菠萝香精、草莓香精
50℃水浴超声	苦味阻断剂	L-天冬酰胺、乳酸锌
	天然糖醇甜味剂	甘露醇

3.5 矫味剂种类优选 通过电子舌法优选出不良口感降低率较大的8种矫味剂,以降低率5%为最低标准。其中以环糊精类最为明显,不良口感降低率达到25%以上,而糖醇类与天然甜味剂的不良口感降低率在5%~10%之间。通过人体口尝评价法可以得出,糖醇类和天然甜味剂对蒲地蓝消炎口服液的总体口感有很大改善,但环糊精类并未出现明显的效果,反而使总体口感降低。其原因是蒲地蓝消炎口服液原液味道极苦,人们往往认为苦味是不好的味道,难以被接受,而甜味却深受人们喜欢。当蒲地蓝消炎口服液中加入甜味剂时,混淆了人体味觉中枢辨识的苦味,使人体对苦味的感受降低。人体对苦味的感知及其敏感,苦味分辨率则低达0.001 6%^[20],加入环糊精类矫味剂本身不具有甜

味,虽然包含了 25%~30% 的苦味物质,但仍不足以降低至人体感受不到苦味的限度,所以总体口感不会改善。同时环糊精类自身的不良口感也会让蒲地蓝消炎口服液的总体口感略微下降。所以采用电子舌与人体口尝综合评价,才最为合理。通过综合评价方式,最终优选出环糊精类的甲基- β -环糊精、天然糖醇类甜味剂中的木糖醇、天然非糖甜味剂中的甜菊糖苷。见表 3。

表 3 基于电子舌与人体口尝综合评价的矫味剂种类优选

样品	雷达曲线面积 (cm^2)	不良口感降低率 (%)	总体口感得分 (分)
γ -环糊精	214.43	25.94	-8
甲基- β -环糊精	209.18	27.75	-3
羟乙基- β -环糊精	212.43	26.63	-7
羟丙基- β -环糊精	216.07	25.37	-4
木糖醇	269.76	6.83	20
山梨醇	275.28	4.92	17
甘露醇	271.60	6.20	17
甜菊糖苷	264.57	8.62	20

3.6 矫味剂用量优选 随着矫味剂用量的增加,不良口感降低率持续增大,但是相对不良口感变化率却在逐渐减小。即表明矫味剂用量超过一定限度,其降低蒲地蓝消炎口服液不良口感的效果在逐渐减弱,所以选择依据应同时满足相对不良口感变化率较大和矫味剂用量相对较少。除此之外,还应考虑加大用量后矫味剂的溶解情况以及对之后复合矫味的总体溶解情况的影响,并结合人体口尝总体口感进行综合评价。最终选择各矫味剂最佳用量为甲基- β -环糊精 3.00%、甜菊糖苷 0.50%、木糖醇 5.00%。见表 4、表 5。

表 4 基于电子舌与人体口尝综合评价的矫味剂用量优选

样品	雷达曲线 面积 (cm^2)	不良口感 降低率 (%)	相对不良 口感变化 率(%)	总体口感 得分 (分)
甲基- β -环糊精 1.00%	330.33	4.79	4.79	-6
甲基- β -环糊精 2.00%	314.51	10.42	5.63	-2
甲基- β -环糊精 3.00%	295.92	16.57	6.15	-3
甲基- β -环糊精 4.00%	275.61	16.52	-0.05	-6
甲基- β -环糊精 5.00%	275.76	20.18	3.66	-8
甜菊糖苷 0.50%	263.66	13.53	13.53	15
甜菊糖苷 0.75%	235.54	18.65	5.12	12
甜菊糖苷 1.00%	226.44	21.79	3.14	9
甜菊糖苷 1.25%	218.58	24.51	2.72	4
甜菊糖苷 1.50%	211.78	26.86	2.35	6
木糖醇 5.00%	369.77	8.45	8.45	5
木糖醇 7.50%	366.40	9.28	0.83	11
木糖醇 10.00%	372.48	7.77	-1.15	13
木糖醇 12.50%	370.07	8.37	0.60	5
木糖醇 15.00%	364.77	9.68	1.31	4

3.7 复合矫味最佳配比优化 以人体口尝为评价指标,通过响应面分析,与对照组蒲地蓝原液比较,样品组差异有统计学意义($P=0.0006$)。见表 6。总体口感得分方程为:总体口感得分 $=9.71+0.63A+3.63B+0.50C+4.75AB+4.50AC+1.50BC$ (A 表示甲基- β -环糊精,B 表示木糖醇,C 表示甜菊糖苷),最佳矫味剂配比为:甲基- β -环糊精:木糖醇:甜菊糖苷 $=3.00\%:10.00\%:0.50\%$,此时口感得分达到 21.20 分。按照分析,加入各矫味剂用量越多,总体口感越好,但是不能超出矫味剂的最大溶解限度,而前期测定 3.00% 的甲基- β -环糊精、10.00% 的木糖醇和 0.50% 的甜菊糖苷能完全溶解在蒲地蓝消炎口服液中,溶液澄清。甲基- β -环糊精能最大限度的包含蒲地蓝消炎口服液中不良口感的物质,而木糖醇甜味适口,是口服液理想的甜味剂,但甜度较低,一般用量大。甜菊糖苷甜度高,若加入过多会导致溶液甜腻过度,影响总体口感,最终优选的甜菊糖苷为 0.50%,用量较为适宜。见图 7。

表 5 响应面结果优化分析

样品 编号	A%	B%	C%	雷达曲线 面积 (cm^2)	不良口感 降低率 (%)	总体口感 得分 (分)
1	3.00	7.50	0.50	265.57	21.64	14
2	1.00	7.50	1.00	289.31	14.63	13
3	3.00	7.50	1.00	273.16	19.40	7
4	1.00	10.00	0.75	295.25	12.88	8
5	2.00	10.00	0.50	284.87	15.94	14
6	2.00	7.50	0.75	278.12	17.94	6
7	1.00	7.50	0.50	292.07	13.82	2
8	2.00	7.50	0.75	273.30	19.36	14
9	2.00	5.00	0.50	274.99	18.86	8
10	1.00	5.00	0.75	326.62	16.24	12
11	2.00	7.50	0.75	325.74	16.47	10
12	2.00	10.00	1.00	308.75	20.83	17
13	2.00	7.50	0.75	327.33	16.06	9
14	2.00	7.50	0.75	328.80	15.69	12
15	3.00	10.00	0.75	307.19	21.23	17
16	2.00	0.50	1.00	326.71	16.22	5
17	3.00	0.50	0.75	316.94	18.73	2

注:表中 A 表示甲基- β -环糊精,B 表示木糖醇,C 表示甜菊糖苷

表 6 响应面数据分析与方差检验

来源	平方和	自由度	均方值	F 值	P 值
模型	290.50	6	48.42	11.25	0.0006
A-	3.13	1	3.13	0.73	0.4140
B-	105.13	1	105.13	24.43	0.0006
C-	2.00	1	2.00	0.46	0.5109
AB	90.25	1	90.25	20.97	0.0010
AC	81.00	1	81.00	18.82	0.0015
BC	9.00	1	9.00	2.09	0.1787

注:A 表示甲基- β -环糊精,B 表示木糖醇,C 表示甜菊糖苷

4 剂型改进技术在蒲地蓝消炎口服液中的应用

小儿糖浆剂因其甜味纯正, 药物不良气味不明显而深受广大幼龄儿童的喜爱, 将蒲地蓝消炎口服液通过剂型改进为蒲地蓝小儿糖浆, 会极大提高其口服顺应性和临床应用价值。糖浆剂中蔗糖不仅增强甜度, 而且起到胶浆剂的作用, 增强溶液的黏稠度, 使苦味物质不容易接触到味蕾, 从而使苦味感知降低。而水果味是儿童喜爱的味道, 在蒲地蓝小儿糖浆剂中加入水果味香精, 更能提升儿童用药的口服顺应性。

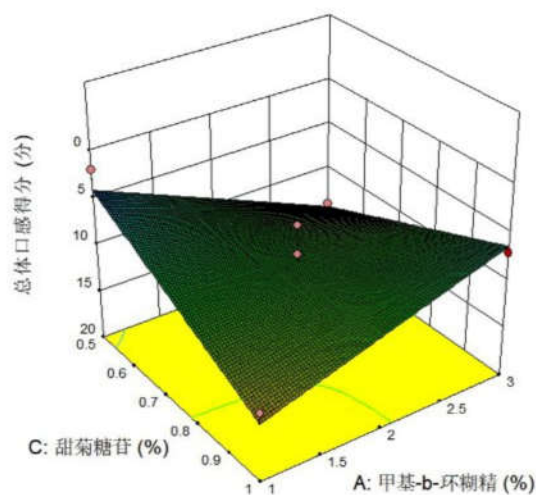


图7 甜菊糖苷与甲基-β-环糊精对蒲地蓝消炎口服液的交互作用

4.1 蒲地蓝消炎糖浆剂复合矫味方法的建立 查阅文献并考察目前市面上用于中药口服液体制剂的常规甜味剂, 优选甜度较高, 口感较好的几类甜味剂。针对儿童用药, 适当加入水果味香精, 提升儿童用药依从性。通过人体口尝法, 以药物总体口感作为评价指标, 优选蒲地蓝糖浆剂最佳矫味工艺。见表7。

表7 甜味剂种类优选

序号	样液 (mL)	蔗糖浓度 (%)	甜菊糖苷 (%)	三氯蔗糖 (%)	总体口感
1	100	50	—	—	苦
2	100	50	0.2	—	较苦
3	100	50	—	0.2	较苦
4	100	50	0.2	0.2	较好

4.2 蒲地蓝消炎糖浆剂复合矫味工艺优化 蒲地蓝小儿糖浆剂的甜味剂主要选择蔗糖、甜菊糖苷、三氯蔗糖, 其中甜菊糖苷是蒲地蓝消炎口服液的甜味添加剂, 三氯蔗糖甜度较高, 且甜味纯正。通过用量考察发现, 蔗糖(45%)、甜菊糖苷(0.2%)、三氯蔗糖(0.1%)时蒲地蓝糖浆剂总体口感较好, 当蔗糖

(50%)、甜菊糖苷(0.2%)、三氯蔗糖(0.1%、0.2%)时, 味道过甜, 总体口感反而降低。对6种香精进行优选, 其中桔子香精口味纯正, 口感较好, 且用量为(0.15%)时总体口感较好。最后确定蒲地蓝糖浆剂最佳矫味剂配比为蔗糖45%、甜菊糖苷0.2%、三氯蔗糖0.1%、桔子香精0.15%。见表8~10。

表8 甜味剂用量优选

序号	样液 (mL)	蔗糖浓度 (%)	甜菊糖苷 (%)	三氯蔗糖 (%)	总体口感
1	100	45	0.1	0.1	较苦
2	100	50	0.1	0.1	较苦
3	100	45	0.2	0.1	较好
4	100	50	0.2	0.1	甜腻
5	100	45	0.2	0.2	较好
6	100	50	0.2	0.2	甜腻

表9 香精种类选择优选

序号	样液 (mL)	桔子香精 (%)	草莓香精 (%)	苹果香精 (%)	柠檬香精 (%)	巧克力香精 (%)	奶油香精 (%)	总体口感
1	100	0.1	—	—	—	—	—	较好
2	100	—	0.1	—	—	—	—	不好
3	100	—	—	0.1	—	—	—	不好
4	100	—	—	—	0.1	—	—	不好
5	100	—	—	—	—	0.1	—	不好
6	100	—	—	—	—	—	0.1	不好

表10 香精用量优选

序号	样液 (mL)	桔子香精 (%)	总体口感
1	100	0.05	不好
2	100	0.10	较好
3	100	0.15	好
4	100	0.20	不好
5	100	0.30	不好
6	100	0.50	不好

5 幼龄儿童药物评价新体系探索

传统儿童用药剂量一般是以成人用药折算而确定的, 折算方法主要有年龄折算、体质量折算、体表面积折算等。但儿童并不是成人的缩小版, 尤其是幼龄儿童, 其机体发育、代谢水平与成人完全不同, 只通过药量折算不足以达到准确、有效、安全用药的, 应对其自身的药物代谢, 药物毒性进行评价。临床前研究一般选用幼龄大鼠模拟幼龄儿童生长发育进行药物有效性、安全性、毒性研究^[21]。受试动物须满足2个条件: 初始给药时动物的发育年龄须与儿科用药目标人群的年龄匹配; 出生后发育毒性研究中所关注的器官系统与拟用儿童人群有相似的发育过程, 给药期限至少应包括与所选择种属出生后发育明显相关的阶段。0~1周大鼠相当于0~1周岁婴儿, 1~3周大鼠相当于1~3周岁婴儿, 3~9周

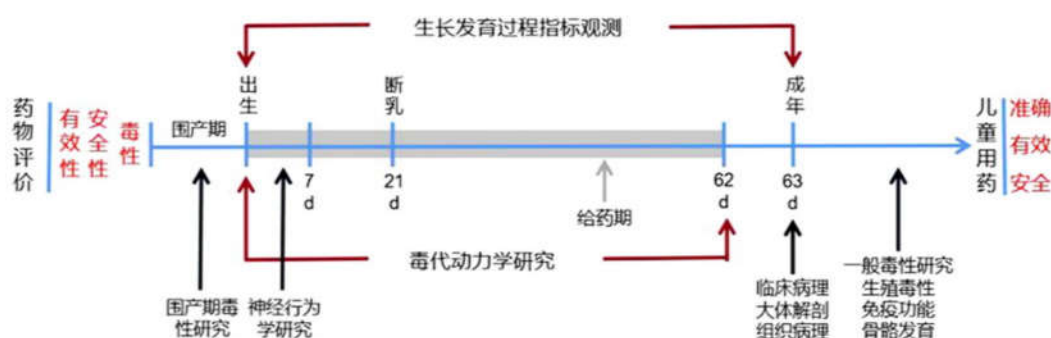


图8 临床前幼龄儿童精准用药剂量探究

大鼠相当于3~9周岁婴儿^[22-23]。在幼龄大鼠给药期间,应进行有效性、安全性、毒性评价,重点在其发育毒性与特殊靶器官毒性。同时与现代微量检测分析技术相结合,以确定蒲地蓝消炎口服液龄儿童用药的最佳剂量。见图8。

6 讨论

物料性质是药物制剂工艺过程与制剂终端产品的重要物理性质,对于蒲地蓝消炎口服液,则主要是对其流体性质、生物药剂学性质、与口感相关性质的表征。物料性质、化学性质、药效性质是制剂产品评价的三大方向^[24],但物料性质往往不被重视,因此,在制剂中也不能发挥它最大的价值。一般物料性质的变化往往会影响到化学性质及其药效性质的变化,探寻制剂物料性质的变化规律对于其制剂工艺参数的设定,剂型设计与优化极其关键。

中药口服液体剂儿童用药的关键问题便是如何做到精准用药,如何提升不良口感药物的口服顺应性。精准用药应基于幼龄儿童的身体发育、代谢特征,即做到药物有效,又做到药物安全,以达到精准治疗的目的。药物不良口感改善应依据药物不良口感程度、不良口感的偏向性(苦味、涩味、酸味等)、不良味道形成原理及阻断途径与方式进行复合矫味,以最大程度地提升儿童用药的适口性,为蒲地蓝消炎口服液儿童用药开发提供理论基础。

参考文献

- [1] 王连心,苗青,谢雁鸣,等.蒲地蓝消炎口服液临床应用专家共识[J].中国中药杂志,2019,44(24):5277-5281.
- [2] 杜宇坤.兰索拉唑口崩片的研制[D].石家庄:河北医科大学,2017.
- [3] 赵利娟,高文雅,顾欣如,等.蒲地蓝消炎口服液化学成分鉴定及归属研究[J].中国中药杂志,2019,44(8):1573-1587.
- [4] 董庆亮.新橙皮苷衍生物的制备、改性及其在苦味改良中的应用[D].广州:华南理工大学,2017.
- [5] 王雨彤.中国儿童用药现状、问题与对策[D].北京:北京中医药大学,2018.
- [6] 国家药典委员会.中华人民共和国药典[M].北京:中国医药科技出版社,2015:425-4748.

- [7] 刘新英,杨柳,西玉立.蒲地蓝消炎口服液治疗病毒性角膜炎临床观察[J].世界中医药,2013,8(8):907-908,909.
- [8] 张小飞,万娜,王学成,等.丁香挥发油理化性质、提取工艺参数与其芳香水稳定性的相关性研究[J].中草药,2016,47(22):3975-3981.
- [9] 李霞.当归补血汤表证参数的建立[D].成都:成都中医药大学,2012.
- [10] 孟庆卿,王宝华,季文琴,等.黄连提取液物性参数的测定及相关性研究[J].中医药信息,2017,34(2):34-38.
- [11] 路瑶.剪切增稠流体的流变行为研究及其在防刺材料中的应用[D].上海:东华大学,2014.
- [12] 刘瑞新,王艳丽,田亮玉,等.基于口尝法和电子舌法的多类苦味抑制剂对盐酸小檗碱的抑苦效能及抑苦规律研究[J].中国药理学杂志,2019,54(3):208-218.
- [13] 王兴亚,庞广昌,李阳.电子舌与真实味觉评价的差异性研究进展[J].食品与机械,2016,32(1):213-216,220.
- [14] 李学林,王盼盼,刘瑞新,等.3种掩味剂单独或联合应用对黄柏的掩味作用探究及掩味前后化学成分的比较[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(2):7-11.
- [15] Zhang X, Wu H, Yu X, et al. Determination of Bitterness of Andrographis Herba Based on Electronic Tongue Technology and Discovery of the Key Compounds of Bitter Substances[J]. Molecules, 2018, 23(12):3362.
- [16] 秦臻.基于生物味觉的仿生电子舌及其在味觉检测与识别中的应用[D].杭州:浙江大学,2018.
- [17] 任博平.蒲地蓝中药水提液絮凝工艺优化与机制研究[D].天津:天津科技大学,2015.
- [18] 康倩,张庆,李辉,等.模糊数学在复方双花口服液矫味工艺中的应用[J].世界科学技术-中医药现代化,2015,17(1):192-196.
- [19] 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.
- [20] 戴丽,霍海如,隋峰,等.基于苦味受体挖掘苦寒(味)中药药性的现代科学内涵[J].世界科学技术-中医药现代化,2015,17(5):923-928.
- [21] 周莉,孙祖越.儿科用药发育毒性研究指标设定及中药安全性评价的特别关注点[J].中国药理学与毒理学杂志,2016,30(1):21-28.
- [22] 孙祖越,周莉,韩玲.儿科用药非临床安全性评价要则及中药评价的特殊性[J].中国药理学与毒理学杂志,2016,30(1):13-20.
- [23] 姜德建,杨威.中药儿科用药临床前评价策略[J].中南药学,2017,15(1):1-3.
- [24] 康超超,王学成,伍振峰,等.基于物理化学及生物评价的中药生药粉灭菌技术研究进展[J].中草药,2020,51(2):507-515.

(2020-07-01 收稿 责任编辑:王明)