



药学学报

Acta Pharmaceutica Sinica

ISSN 0513-4870, CN 11-2163/R

《药学学报》网络首发论文

题目：基于感官评价和电子舌法的甘草锌颗粒处方筛选与掩味作用分析
作者：王利民，戚淑叶，张威风，沈鹏，宁保明，史大勇，吴学萍，杨杰
收稿日期：2023-04-04
网络首发日期：2023-08-08
引用格式：王利民，戚淑叶，张威风，沈鹏，宁保明，史大勇，吴学萍，杨杰. 基于感官评价和电子舌法的甘草锌颗粒处方筛选与掩味作用分析[J/OL]. 药学学报. <https://link.cnki.net/urlid/11.2163.R.20230808.0901.020>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

基于感官评价和电子舌法的甘草锌颗粒处方筛选与掩味作用分析

王利民¹, 戚淑叶², 张威风^{1,3}, 沈鹏¹, 宁保明², 史大勇¹, 吴学萍^{1*}, 杨杰^{1,3*}

(1. 山东达因海洋生物制药股份有限公司, 山东 威海 264300; 2. 中国食品药品检定研究院, 北京 102629; 3. 北京达因高科儿童药物研究院有限公司, 北京 100176)

摘要: 甘草锌颗粒是治疗儿童锌缺乏症的常用制剂, 但因其用药疗程较长, 口感成为影响临床服药依从性的主要因素。目前尚未有针对甘草锌颗粒的味觉评价研究。本文联用人体感官和仿生电子舌两种评价技术, 对甘草锌颗粒处方进行筛选, 从体内外不同角度对原辅料及优选处方进行味觉评价。结果表明, 优选处方的不良口感主要是苦味与涩味, 由甘草锌药物本身产生; 辅料成分中, 黄原胶是主要的掩味成分, 使甘草锌颗粒相较于甘草锌原料的苦度和涩度至少下降 1 个等级。感官评价与电子舌评价结果具有良好的相关性, 两种评价方式相互结合更有利于得到客观合理的结论。本文成人感官味觉评价实验属于研究性质的临床试验, 已按照药物临床试验质量管理规范的伦理要求, 经所有受试者知情同意。

关键词: 甘草锌; 颗粒剂; 感官评价; 电子舌; 处方筛选; 掩味; 黄原胶
中图分类号: R943 **文献标识码:** A

收稿日期: 2023-04-04; 修回日期: 2023-06-02.

基金项目: 中国博士后科学基金 (2020M672078); 山东省自然科学基金青年项目 (ZR2021QH360).

*通讯作者 E-mail: wuxueping@dynemed.com; yangjie@dynemed.com

Formulation optimization and analysis of taste-masking effect of licorzine granules based on sensory evaluation and electronic tongue method

WANG Li-min¹, QI Shu-ye², ZHANG Wei-feng^{1,3}, SHEN Peng¹, NING Bao-ming²,

SHI Da-yong¹, WU Xue-ping^{1*}, YANG Jie^{1,3*}

(1. Shandong DYNE Marine Biopharmaceutical Co., Ltd., Weihai 264300, China; 2. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China; 3. Beijing DYNE High-tech Pediatric Pharmaceutical R&D Institute Co., Ltd., Beijing 100176, China)

Abstract: Licorzine granules are common preparations for children zinc deficiency.

Considering the long course of treatment, the taste of licorzine granules may become a main factor affecting medication adherence. To date there have been no taste evaluation research into licorzine granules yet. In this study, both sensory evaluation and electronic tongue method were utilized to optimize licorzine granules formulations, evaluate the tastes of licorzine, excipients, optimized formulation *in vivo* and *in vitro*. As the results show, bitterness and astringency are the main unpleasant tastes generating from licorzine. Xanthan gum is the main taste-masking excipient, lowering down the bitterness and astringency of licorzine by at least one grade. Good correlation exists between the results of sensory evaluation and electronic tongue method, and an integrated combination of the two helps to obtain objective and rational research conclusions. The adult sensory evaluation study was a research-based clinical trial conducted with informed consent from all subjects in accordance with the ethical requirements of Good Clinical Practice.

Key words: licorzine; licorzine granules; sensory evaluation; electronic tongue; formulation optimization; taste-masking; xanthan gum

甘草锌是新疆甘草根提取物与锌元素有效结合的补锌药物^[1],对动物缺锌模型具有良好的补锌作用,不会造成锌蓄积,对多种胃溃疡模型均有一定的保护和促进溃疡愈合的作用。甘草成分能提高胃黏膜的防御力,延长胃上皮细胞的寿命,加速溃疡愈合;锌也有促进黏膜再生和加速溃疡愈合的作用,二者具有协同或相加作用,具有显著优势。甘草锌类产品约占补锌产品市场份额的 15%,呈逐年增长趋势,主要上市剂型包括颗粒剂、胶囊剂和干混悬剂,其中颗粒剂最早于 1991 年首次在国内上市,包括 1.5 和 5 g 两个规格,可用于儿童、成人锌缺乏症,以及口腔、胃、十二指肠及其他部位的溃疡症等。甘草锌颗粒剂具有服用方便、利于吞咽等优点,是儿童群体较为理想的给药剂型。甘草锌颗粒用药疗程较长,对其临床适口性提出了较高的要求,以确保用药依从性。因此,本研究以味觉为指标,对甘草锌颗粒处方进行筛选并探索掩味作用,为将来进一步提升甘草锌颗粒的适口性提供科学参考依据。

传统味觉评价主要采用感官评价法,也称口尝法,具有直观、简便的特点,能够得到人体味觉器官对测试样品的直接反应,但不能生成具体测定数据,结果只能以“优、良、中、差”等级或等级评分值来表示,且易受主观、环境等因素影响。在评价员数量得到保障,且具备误差控制措施的前提下,仍能提供相对准确的评价结果,目前仍有一定的适用范围^[2]。

电子舌是一种智能味觉测试分析系统,近年来得以快速发展,在食品医药领域得到了广泛的应用^[3-8]。电子舌能够将检测到的味觉信号转换为味觉测定值,

具有客观、准确、重现性好等优势^[9]。

本文基于感官与电子舌两种评价方法对甘草锌颗粒进行处方筛选与味觉评价,研究处方内辅料成分的掩味作用,并验证两种评价方法之间的相关性,以确定电子舌用于甘草锌颗粒味觉评价所具有的实用价值。

材料与amp;方法

仪器 ME403E 电子天平和 ML802/02 电子天平(瑞士梅特勒-托利多仪器有限公司); Mini-CG 湿法制粒机[创志科技(江苏)股份有限公司]; YK60 摇摆式颗粒机(上海天祥·健台制药机械有限公司); FZG-10 真空干燥箱(江苏省范群干燥设备厂有限公司); HD15 多项运动混合机(上海天祥·健台制药机械有限公司); SA402B 味觉分析系统(日本 Insent 公司)。

试药与试剂 甘草锌(批号: 202206006, 陕西富捷药业有限公司); 蔗糖(批号: 200422C-4, 漳州市漳福糖业有限公司); 预胶化淀粉(批号: 220158, 安徽山河药用辅料股份有限公司); 黄原胶(批号: 9K8665K, 美国斯比凯可公司); 水蜜桃香精(批号: 256690, 森馨香精色素科技有限公司); 氯化钾、L(+)-酒石酸、无水乙醇(批号: 20161130、20140901、20220105, 国药集团化学试剂有限公司); 盐酸小檗碱(批号: AB21379, 上海连硕生物科技有限公司); 单宁酸(批号: JZ20140427B, 南京景竹生物科技有限公司)。

电子舌评价方法 使用 SA402B 味觉分析系统, 配套传感器: 碱基盐类苦味(hydrochloride bitterness, BT0); 碱性苦味(basic bitterness, AN0); 酸性苦味(acidic bitterness, C00); 涩味(astringency, AE1), 对不同供试液进行味觉评价, 各传感器的味觉信息见表 1。

Table 1 Taste information detected by taste sensors for drug. BT0: Hydrochloride bitterness; AN0: Basic bitterness; C00: Acidic bitterness; AE1: Astringency

Sensor	Corresponding taste	Taste information		Repeatable use
		Initial taste	After taste	
BT0	Hydrochloride	No taste	After taste of hydrochloride	Single use
	bitterness	information	bitterness	
AN0	Basic bitterness	No taste	After taste of basic	Repeatable use
		information	bitterness	

C00	Acidic bitterness	Bitterness	After taste of acidic bitterness	Repeatable use
AE1	Astringency	Astringency	After taste of astringency	Repeatable use

将参比溶液 ($10 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1} \text{ KCl}$) 的电势设置为零点, 测定供试液的电势 (φ_s) 与零点电势 (φ_r) 的差值被认定为味觉值, 传感器经清洗液清洗后再次测得供试液的电势 (φ_r') 与零点电势 (φ_r) 的差值被认定为味觉回味值 (change of membrane potential caused by adsorption, CPA)。在考察电子舌对甘草锌线性响应浓度范围 ($10 \sim 1\,000 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$) 前提下, 按照含甘草锌浓度 $600 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 配制供试液, 以电子舌测定值为指标对方 (formulation, F) 1~7 (表 2) 进行筛选。

Table 2 Composition of licorzine granules formulations. F: Formulation

Ingredient / mg	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7
Licorzine	61	61	61	61	61	61	61
Pregelatinized starch	0	182	122	61	2	63	59
Sucrose	0	61	61	61	61	61	61
Xanthan gum	0	0	60	121	180	121	121
Peach flavor	0	3	3	3	3	1	5
Total weight	61	307	307	307	307	307	307

按照优选处方比例, 配制不同组合的供试液, 对优选处方成分的掩味作用进行剖析。为便于表述, 各组分简称为甘草锌 (licorzine, Lz)、蔗糖 (sucrose, Sc)、预胶化淀粉 (pregelatinized starch, Ps)、黄原胶 (xanthan gum, Xg)、水蜜桃香精 (peach flavor, Pf), 则对应供试液分别标记为 Lz、Lz+Sc、Lz+Ps、Lz+Xg、Lz+Pf、Lz+Ps+Xg+Pf、Lz+Sc+Xg+Pf、Lz+Sc+Ps+Pf、Lz+Sc+Ps+Xg、Lz+Sc+Ps+Xg+Pf、Sc+Ps+Xg+Pf。

甘草锌颗粒的制备 按照筛选得到的优化处方, 将甘草锌、蔗糖、预胶化淀粉、黄原胶混合均匀, 以水为黏合剂湿法制粒, 颗粒经干燥后进行整粒, 之后与水蜜桃香精混合, 即得自制的甘草锌颗粒, 用于感官评价。

感官评价方法 ①评价员筛选。参考 GB/T12311-2012《感官分析方法—三点检验》^[10]、GB/T12312-2012《感官分析—味觉敏感度的测定方法》^[11], 招募志愿者进行味觉敏感度筛选与培训, 最终确定 6 名健康志愿者 (男女性别比例 1:1)

入选为感官评价员。参考 GB/T19547-2004《感官分析-方法学-量值估计法》^[12]进行苦味、涩味评分。

②参比溶液苦味、涩味等级确定。精密称取盐酸小檗碱适量，用纯水配制成 2.5、5、20、80、200 mg·L⁻¹ 的苦味参比溶液^[13,14]；同时，精密称取单宁酸适量，用纯水配制成 5、10、50、100、500 mg·L⁻¹ 的涩味参比溶液^[15]。将由低到高 5 个浓度梯度的苦味参比溶液或涩味参比溶液分别对应 5 个苦味或涩味等级，等级评分赋值 $L=1、2、3、4、5$ ，每个等级赋予一定的评分可取范围 ($L\pm0.5$)。感官评价员对已知等级的参比溶液进行口尝测试，确定对应各苦味等级或涩味等级的味觉感受。

③受试液苦味、涩味评分。精密称取甘草锌颗粒、甘草锌、蔗糖、预胶化淀粉、黄原胶、水蜜桃香精适量，按照处方比例，用纯水分别配制成含各自主成分浓度为 400、400、400、400、800、20 mg·L⁻¹ 的受试液；同时，精密称取甘草锌颗粒、甘草锌适量，用纯水分别配制成含甘草锌 100、200、500、1 000 mg·L⁻¹ 这 4 个浓度梯度的受试液。感官评价员对不同浓度的受试液进行口尝测试，参照参比溶液的味觉感受及对应赋值范围进行苦味、涩味评分。

④评价程序。口尝测试时，感官评价员漱口 5 次至口腔内无异味，口含 20 mL 受试液 15 s，以使舌表面各部位与样品充分接触，记录评价结果；再次漱口 5 次至口腔内无异味，间歇至少 15 min，进行下一样品测试。成人感官味觉评价实验已按照药物临床试验质量管理规范的伦理要求，经所有受试者知情同意。

数据分析方法 使用 Origin 2018 软件对味觉值、味觉回味值绘制雷达图，进行主成分分析(principal component analysis, PCA)与层次聚类分析(hierarchical cluster analysis, HCA)。

结果

1 处方筛选

在雷达图上(图 1A)，BT0、AN0、C00、AE1 维度分别表示各样品在 BT0、AN0、C00、AE1 传感器上所测得味觉值，CPA(BT0)、CPA(AN0)、CPA(C00)、CPA(AE1)维度分别表示各样品在 BT0、AN0、C00、AE1 传感器上所测得味觉回味值。例如，C00 维度上的数值表示样品在 C00 传感器上所测得酸性苦味值，与

品尝样品时感官实际感受到的酸性苦味相关；在 CPA(C00)维度上的数值表示样品在 C00 传感器上所测得酸性苦味回味值，与品尝样品后由于吸附、残留而感受到的酸性苦味相关。可详细参见“电子舌评价方法”。所筛选处方在 BT0、AN0、C00、AE1 传感器上均有响应，各处方之间在不同传感器上的响应差异幅度由大到小依次是 C00、AN0、CPA(C00)、CPA(AE1)、AE1、CPA(AN0)、BT0、CPA(BT0)。响应差异幅度最大值为 9.11 mV，最小值为 0.29 mV。由此可见，电子舌能够精准区分不同处方在不同传感器上的味觉差异，使用电子舌进行处方筛选具有灵敏、精确的优点。

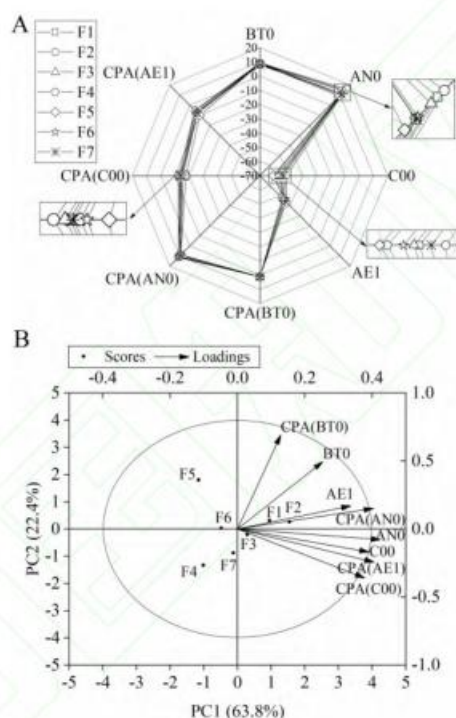


Figure 1 Formulation optimization of licorizine granules based on taste data created with sensors:C00, AN0, BT0, AE1. A: Radar chart of investigated formulations; B: Principal component analysis (PCA) biplot of investigated formulations. CPA: Change of membrane potential caused by adsorption; PC1: Principal component 1; PC2: Principal component 2

由于不同传感器对不同供试液的响应值存在差异，测定的数据变量较为复杂，为便于综合判断，通过 PCA 对数据进行降维处理。PCA 后，第 1 主成分(principal component 1, PC1)包含总体 63.8%的信息，第 2 主成分(principal component 2, PC2)包含总体 22.4%的信息，2 种主成分共包含了总体 86.2%的信息。PCA 得分图和

载荷图（PCA biplot，图 1B）中，样品 PCA 得分图的聚散程度反映了味觉信息的综合相近程度，味觉越相近的样品在 PCA 得分图上的距离越近。下坐标表示在 PC1 的得分，左坐标表示在 PC2 的得分。载荷图反映了变量对样品分类的贡献程度，箭头在主成分（principal component , PC）方向的长度越大，则对该 PC 的贡献越高，箭头所在相区对应的上坐标表示变量在 PC1 上的载荷，右坐标表示变量在 PC2 上的载荷。根据各处方组成（表 2），F1 为甘草锌原料药对照，F2~F5，处方内黄原胶用量逐渐增加，对应逐渐降低预胶化淀粉用量来保持处方总重量不变，F6、F4、F7 处方内水蜜桃香精用量依次增加。其中 F4、F5 与 F1（甘草锌原料药）的距离最远，表明这两个处方的综合掩味效果最佳。由 F6、F4、F7 与 F1 距离之间的比较可知，水蜜桃香精对处方味觉也存在显著影响，其中 F4 对应的用量下，与 F1 距离最远。考虑到 F5 内黄原胶用量较大，存在冲水服用时黏度过高的风险，因此最终优选 F4。

2 制剂处方掩味作用研究

2.1 目标味觉指标的确定 甘草锌颗粒供试液在口腔内呈现甜味、甘草味、苦味和涩味，其中甜味主要由蔗糖产生，甘草味、苦味、涩味由原料药甘草锌产生（表 3）。甘草锌颗粒的苦味和涩味感官评分值均小于甘草锌，但 2 种不良味觉的感官评分值仍大于 1，考虑到儿童味觉敏感度高于成人，苦味和涩味属于不良味觉，直接影响甘草锌颗粒的服药依从性。因此，将甘草锌颗粒掩味研究的感官评价指标确定为苦味、涩味味觉量值，以进一步明确甘草锌颗粒处方组分是否产生掩味作用。

Table 3 Sensory characteristics of licorzine granules and excipients

Test solution	Sweetness	Liquorice	Bitterness score	Astringency score	Metallic taste
Licorzine granule	√	√	1.6	1.0	/
Licorzine	/	√	2.3	1.4	/
Sucrose	√	/	0	0	/
Pregelatinized Starch	/	/	0	0	/
Xanthan gum	/	/	0	0	/

Peach flavor	/	/	0	0	/
--------------	---	---	---	---	---

2.2 制剂处方掩味作用的确定 甘草锌及其颗粒制剂优选处方受试液苦味、涩味评分值均与甘草锌浓度呈正相关（表 4、图 2）；相同浓度下，颗粒剂受试液的苦味值、涩味值均低于甘草锌本身，表明优选处方中的辅料成分对苦味产生了掩味作用；随着甘草锌浓度增加，颗粒剂与药物本身的苦味、涩味评分差值变大，即掩味效果越明显。具体来看，当用 60 mL 水冲泡半袋或 1 袋甘草锌颗粒后，甘草锌浓度约 500 或 1 000 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ，患者服药时苦味感受可以由未掩味的 3 级“中”苦度（评分值范围 2.5~3.5）或 4 级“强”苦度（评分值范围 3.5~4.5）降低到 2 级“弱”苦度（评分值范围 1.5~2.5）或 3 级“中”苦度，而涩味感受可以由未掩味的 2 级“弱”涩度（评分值范围 1.5~2.5）降低到 1 级“几乎没有”涩度（评分值范围 0.5~1.5），即临床用药感受达到一般人群味觉感受显著差异水平，提示优选处方的掩味作用对服药依从性产生正面影响。

Table 4 Sensory scores of licorzine and licorzine granules. $n=6$, $\bar{x} \pm s$

Concentration / $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	Bitterness sensory score		Astringency sensory score	
	Licorzine	Licorzine granule	Licorzine	Licorzine granule
100	0.7 ± 0.2	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.0
200	1.8 ± 0.5	1.2 ± 0.2	0.9 ± 0.3	0.6 ± 0.1
500	2.8 ± 0.3	2.0 ± 0.3	1.7 ± 0.2	1.2 ± 0.2
1 000	3.6 ± 0.4	2.8 ± 0.3	2.2 ± 0.3	1.5 ± 0.2

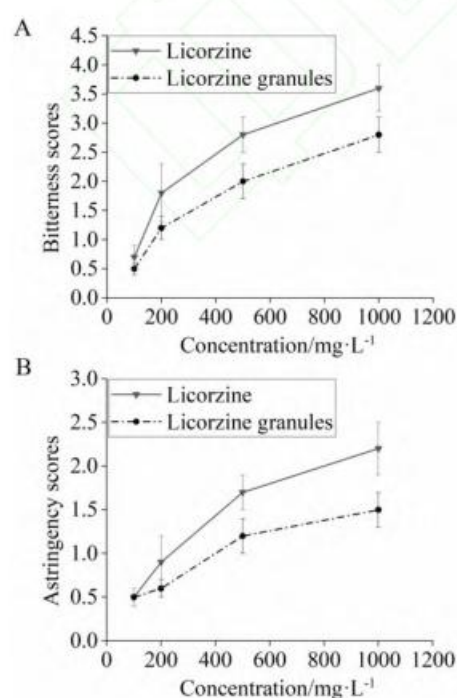


Figure 2 Sensory scores of licorzine and licorzine granules expressed as mean $\pm$ SD.

$n=6$. A: Bitterness scores; B: Astringency scores

通过苦味、涩味的感官评分值（甘草锌浓度 $500 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ）与电子舌味觉值（甘草锌浓度 $600 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ）对比可见（表 5），按照优选处方制备的甘草锌颗粒的苦味、涩味感官评分值均低于甘草锌，同样地，甘草锌颗粒的苦味、涩味对应传感器电势值均低于甘草锌。可见 2 种评价方法所得结果具有一定的相关性。

Table 5 Comparison between sensory scores and sensor potential of licorzine and licorzine granules

Sample	Bitterness score	Sensor potential				Astringency score	Sensor potential AE1
		C00	CPA (C00)	CPA (AN0)	CPA (BT0)		
Licorzine	2.8	-55.10	-13.93	11.35	1.28	1.7	-45.18
Licorzine granules	2.0	-59.56	-14.92	8.71	1.07	1.2	-47.85

2.3 制剂处方掩味作用的电子舌分析 电子舌分析的味觉量值均是以 $10 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ KCl 为参比的绝对输出值，不同供试液的味觉数据见图 3。结果表明，空白辅料组合在各传感器上基本无响应；不同原辅料组合的供试液在苦味传感器（BT0、AN0、C00）和涩味传感器（AE1）上均有味觉值和味觉回味值响应；不同辅料对颗粒制剂的掩味作用主要体现在酸性苦味及其回味、涩味差异上，碱基盐类苦味、碱性苦味及其回味差异不显著（图 3A）。目标颗粒制剂与药物本身的味觉差异主要来自酸性苦味、酸性苦味回味、涩味，这些味道也是导致甘草锌药物口感不佳的主要原因（图 3B）。

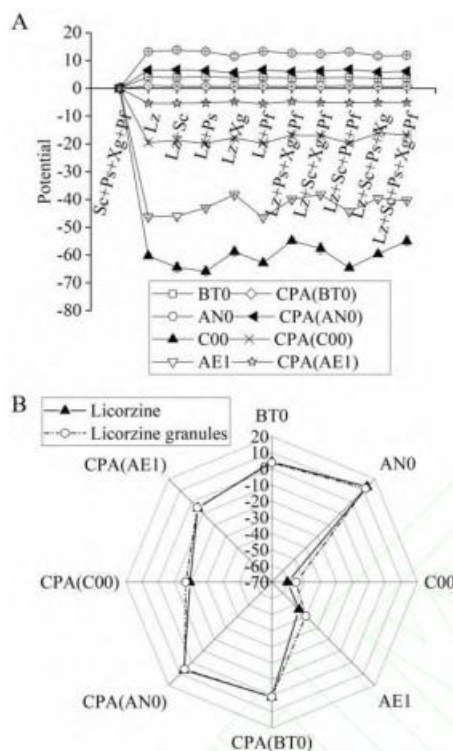


Figure 3 Taste data and radar chart of licorizine-excipient combinations created with sensors: C00, AN0, BT0, AE1. A: Potential of all licorizine-excipient combinations in different sensors expressed as mean $\pm$ SD; B: Comparison of sensor responses between licorizine and licorizine granules. Lz: Licorizine; Sc: Sucrose; Ps: Pregelatinized starch; Xg: Xanthan gum; Pf: Peach flavor

对不同原辅料组合的味觉值、味觉回味值进行 PCA (图 4A)，其中 PC1 的贡献率为 78.7%，PC2 的贡献率为 7.8%，2 个 PC 的累计贡献率达到 86.5%，能够较好地反映原始数据的绝大部分信息。有黄原胶添加的组合与无黄原胶添加的组合在 PC1 上分类聚集，表明这 2 类样品具有明显的味觉差异。无黄原胶添加的组合与甘草锌原料药聚集，表明这些组合在 PC1 上味觉差异较小，没有产生掩味作用，而有黄原胶添加的组合在 PC1 上远离甘草锌原料药，表明有黄原胶添加的组合均对甘草锌药物的不良口感产生明显的掩味作用。由于 PC1 贡献率为 78.7%，并且 AE1、CPA(AE1)、C00、CPA(C00)、BT0、CPA(BT0)、AN0、CPA(AN0) 味觉变量对 PC1 的贡献均较大，因此，样品在上述味觉变量上的差异导致了有黄原胶添加的组合与无黄原胶添加的组合在 PC1 上的分类聚集。推断黄原胶是甘草锌颗粒内主要的掩味成分，而其他辅料成分对苦味、涩味的掩味作用不明显。

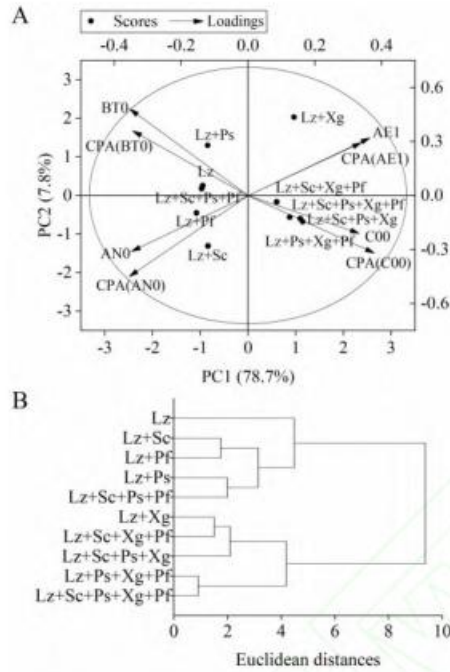


Figure 4 PCA and hierarchical cluster analysis (HCA) of licorzine-excipient combinations for taste masking created with sensors: C00, AN0, BT0, AE1. A: PCA biplot of licorzine-excipient combinations; B: Euclidean distances between licorzine-excipient combinations

通过 HCA（图 4B），将不同组合样品的味觉按照欧氏距离的相似性进行层次聚类，有黄原胶添加的组合与无黄原胶添加的组合聚集为 2 个类群。类群内各组合欧氏距离相近，味觉相近程度较高；2 类群之间的欧氏距离较大，2 类群组合之间的味觉差异最大。这进一步分析佐证了黄原胶的添加，对样品的味觉改变具有显著影响，证实了黄原胶在处方内所产生的掩味作用。

讨论

儿童群体的特殊性，对甘草锌颗粒的味道提出了较高的要求，本文首次使用电子舌评价与感官评价两种方法以味觉为指标对甘草锌颗粒处方进行筛选，并对优选处方的掩味作用进行了研究。

BT0、AN0、C00、AE1 电子舌传感器均能对各处方的味觉值进行精细区分，充分体现了电子舌用于甘草锌颗粒掩味处方筛选所具有的响应灵敏、结果精确的优势。由于儿童对药物不良味觉较为敏感，因此电子舌更加适合甘草锌颗粒掩味处方的筛选应用。通过对电子舌各传感器味觉数据进行 PCA 综合降维分析，能

够确定各处方的整体掩味效果。处方内黄原胶、预胶化淀粉、水蜜桃香精的用量能够显著影响处方的整体味觉,通过筛选,能够以味觉为指标精准确定上述成分在处方内的最佳用量。

为考察优选处方内不同辅料成分对甘草锌不良口感的掩味作用,开展电子舌数据 PCA、HCA 等分析,结果表明,产生掩味作用的成分为黄原胶。黄原胶的添加能够有效增加溶液的黏度,延缓不良味觉分子的释放或阻隔其与味蕾的接触,进而发挥掩蔽不良味觉的作用^[16,17];较高的溶液黏度同样能够阻隔不良味觉分子与电子舌传感器人工脂膜的接触,导致电子舌传感器电势值降低,不良味觉测定值下降。

除黄原胶外,甘草锌颗粒处方内蔗糖与水蜜桃香精,理论上也可产生掩味作用。据报道,甜味剂与芳香剂主要是通过在大脑中产生味觉或嗅觉神经冲动,混淆其他不良味觉产生的神经冲动,来掩盖不良味觉的感知,从而发挥掩味作用。即在感官测试过程中,蔗糖可与味蕾甜味受体结合,产生甜味觉,水蜜桃香精能够产生芳香气味嗅觉,进而混淆其他不良味觉产生的神经冲动,来掩盖不良味觉的感知。但在电子舌测试过程中,其测定结果并未表明蔗糖、水蜜桃香精对甘草锌药物具有掩味作用,可能原因是甘草锌颗粒中呈苦味或涩味分子与专属传感器人工脂膜的结合以及电势值的改变,不受这 2 种成分的干扰,进一步论证电子舌选择性味觉评价的有效性。甘草锌颗粒优选处方味觉感受优于甘草锌;模拟其临床用药浓度进行口尝试验,药品苦味或涩味等级均下降至中级及以下,有助于提高甘草锌颗粒服药依从性。

通过感官味觉评价,确定优选处方的不良味觉指标为苦味与涩味,主要由甘草锌原料药本身产生,电子舌评价结果显示,优选处方与甘草锌原料药之间的酸性苦味、涩味差异较为突出,表明上述 2 种评价方法均能识别甘草锌颗粒内的同类型的不良味觉。此外,感官评价与电子舌评价结果均表明,优选处方的不良味觉感官评分值或电子舌测定值均低于同等浓度的甘草锌,可见上述 2 种评价方法均能对不良味觉的强弱作出相似的区别,体现其良好的相关性。

由此可见,感官评价具有直接全面的优势,电子舌评价具有准确精细的优势,两者评价结果相互补充、相互验证,技术联用可使评价结果更具有客观性与合理性。

现有感官分析方法及标准多用于食品领域，而在药品领域中应用较少，其方法适用性仍需进一步探讨。首先，由于儿童的味蕾更丰富、味觉更灵敏，成人尝味结果不完全等效于儿童；部分患者伴随有味觉、嗅觉减退或暂时性消失的症状，应深入开展儿童药物适口性评价成人替代可行性研究、患者与非患者味觉灵敏度差异性研究等。其中，电子舌作为一种较为客观的评价技术，可利用其与感官分析方法间的相关性，作为辅助手段用于“成人-儿童”“患者-非患者”之间味觉指标值的校正研究。其次，食品领域多关注消费者对产品的喜好程度，而药品领域的口感改善多用于降低患者对产品的厌恶程度，以提高用药依从性，因此应进一步开展研究以建立药品独有的厌恶性标度。

作者贡献：王利民是本研究的实验设计者和实验研究的执行人，完成数据分析、论文初稿的写作；戚淑叶、张威风 and 宁保明负责论文写作与修改；沈鹏和史大勇参与实验、实验结果分析；吴学萍和杨杰是项目的构思者及负责人，指导实验设计、数据分析、论文写作与修改；全体作者都阅读并同意最终的文本。

利益冲突：所有作者均声明不存在任何利益冲突。

References

- [1] Wang TS, Fang ZZ. Formulation optimization of compound licorzinc and amlexanox oral complex pellicle [J]. *Drugs & Clinic* (现代药物与临床), 2010, 25: 207-210.
- [2] Liu RX, Zhang XF, Li XL, et al. Drug evaluation of bitterness intensity by three kinds of THTPM [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form* (中国实验方剂学杂志), 2013, 19: 118-122.
- [3] Li X, Guo Z, Hao JB, et al. Synergetic taste masking of lipid coating and β -cyclodextrin inclusion [J]. *Acta Pharm Sin* (药学学报), 2014, 49: 392-398.
- [4] Lorenz JK, Reo JP, Hendl O, et al. Evaluation of a taste sensor instruments (electronic tongue) for use in formulation development [J]. *Int J Pharm*, 2009, 367: 65-72.
- [5] Zheng JY, Keeney MP. Taste masking analysis in pharmaceutical formulation development using an electronic tongue [J]. *Int J Pharm*, 2006, 310: 118-124.
- [6] Takagi S, Toko K, Wada K, et al. Quantification of suppression of bitterness using an electronic tongue [J]. *J Pharm Sci*, 2001, 90: 2042-2048.

- [7] Kayumba PC, Huyghebaert N, Cordella C, et al. Quinine sulphate pellets for flexible pediatric drug dosing: formulation development and evaluation of taste-masking efficiency using electronic tongue [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2007, 66: 460-465.
- [8] Li LL, Naini V, Ahmed SU. Utilization of a modified special-cubic design and an electronic tongue for bitterness masking formulation optimization [J]. *J Pharm Sci*, 2007, 96: 2723-2734.
- [9] Huang JL, Huang BH, Zuo SS, et al. Taste evaluation of various sweeteners by electronic tongue [J]. *Food Sc (食品科学)*, 2020, 41: 227-233.
- [10] Standardization Administration. Sensory Analysis Method-Triangle Test (感官分析方法—三点检验): GB/T 12311-2012 [S]. Beijing: Standards Press of China, 2012.
- [11] Standardization Administration. Sensory Analysis-Method of Investigating Sensitivity of Taste (感官分析—味觉敏感度的测定方法): GB/T 12312-2012 [S]. Beijing: Standards Press of China, 2012.
- [12] Standardization Administration. Sensory Analysis-Methodology-Magnitude Estimation Method (感官分析-方法学-量值估计法): GB/T 19547-2004 [S]. Beijing: Standards Press of China, 2004.
- [13] Liu RX, Li HL, Li XL, et al. Evaluation on taste-masking effect of *Andrographis Herba* by electronic tongue [J]. *Chin Tradit Herb Drugs (中草药)*, 2013, 44: 2240-2245.
- [14] Li XL, Gui XJ, Liu RX, et al. Bitterness intensity prediction of bitter compounds of traditional Chinese medicine based on an electronic tongue [J]. *Chin J New Drugs (中国新药杂志)*, 2016, 25: 1307-1314.
- [15] Lin JZ, Zhang DK, Duan Q, et al. Study on forming principle and masking technology of astringent taste of Chinese materia medica [J]. *Chin Tradit Herb Drugs (中草药)*, 2014, 45: 2716-2721.
- [16] Pein M, Preis M, Eckert C, et al. Taste-masking assessment of solid oral dosage forms-A critical review [J]. *Int J Pharm*, 2014, 465: 239-254.
- [17] Ghanchi SD, Dhawale SC. Taste masking technologies of pharmaceuticals [J]. *Res J Pharm Technol*, 2011, 4: 1513-1518.