基于电子舌技术的药物掩味效率多设备通用评价方法研究

戚淑叶[1,2], 涂慧丹[1], 梁 杰[1], 吕晓袁[1], 李 进[1,2*], 宁保明[1,2*]

(1. 中国食品药品检定研究院, 北京 102629; 2. 药品监管科学全国重点实验室, 北京 102629)

摘要: 药物不良味道掩蔽水平 (掩味效率) 直接影响药物适口性, 进而影响服药依从性, 但目前尚无有效、统一的评价方法。本文选取盐酸非索非那定干混悬剂、碳酸钙 D_3 颗粒、复方聚乙二醇电解质散这 3 种不同剂型、不同溶解性的药物, 在 TS-5000Z、Astree II V5、iTongue20 这 3 款电子舌上同步开展测试研究, 通过溶液合理制备、传感器有效清洗和样品响应可重复的判断准则的确定, 结合主成分分析、欧氏距离等高维数据相似度判别方法, 建立一种以参照溶液为基准、以样品溶液与参照溶液间滋味相似程度为标尺的药物掩味效率评价方法, 获得了结果可重现、仪器间可比较且与人尝结果一致的测试方法。上述方法是经标准化的且可多类型药物以及多原理设备通用的新方法, 为药物制剂间口味适宜程度的比较提供技术支撑。

关键词: 电子舌; 感官分析; 掩味效率; 通用方法; 标准化

中图分类号: R943 **文献标识码**: A **文章编号**: 0513-4870(2025)12-3783-07

Research on multi-equipment general evaluation method of drug taste-masking efficiency based on electronic tongue technology

QI Shu-ye[1,2], TU Hui-dan[1], LIANG Jie[1], LÜ Xiao-yuan[1], LI Jin[1,2*], NING Bao-ming[1,2*]

(*1. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China; 2. State Key Laboratory of Drug Regulatory Science, Beijing 102629, China*)

Abstract: The masking level of adverse taste of drugs, defined as taste-masking efficiency, directly affects the palatability of drugs, which in turn affects medication compliance. However, there is no effective and unified evaluation method. In this paper, three preparations with different dosage form and varied solubility, fexofenadine hydrochloride dry suspension, calcium carbonate D_3 particles and compound polyethylene glycol electrolyte powder, were selected to carry out simultaneous research on TS-5000Z, Astree II V5 and iTongue20 electronic tongues. Through the determination of judgment criteria for reasonable solution preparation, effective sensor cleaning and repeatable sample testing, combined with high-dimensional data similarity discrimination methods such as principal component analysis and Euclidean distance, an evaluation method of taste-masking efficiency for drugs was established based on the design of reference solutions and determination of taste similarity between sample solution and reference solution. The above method was reproducible with comparable results among instruments, and with consistent results with human sensory evaluation. The above method is a standardized new method that can be used for multi-type drugs and multi-principle equipment, which provides technical support for the comparison of taste palatability between pharmaceutical preparations.

Key words: electronic tongue; human sensory analysis; taste-masking efficiency; general method; standardization

收稿日期: 2025-04-28; 修回日期: 2025-07-29.

基金项目: 国家药品监督管理局化学药品质量研究与评价重点实验室课题 (2024HYZX03).

*通讯作者 Tel: 13381301441, E-mail: lijin@nifdc.org.cn;

Tel: 13611306524, E-mail: ningbm@nifdc.org.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2025-0490

2022年, 国家药品监督管理局药品审评中心发布“儿童用药口感设计与评价的技术指导原则”[1], 指出药品“良好口感”应是没有特殊味道、无味道或具有普遍可接受的味道; 易于吞咽、口腔残留感受持续时间短, 且不会引起明显不适。对于口服溶液剂、颗粒剂、混悬剂等吞咽前状态为真溶液或混悬型溶液的制剂, 不存在吞咽问题, 其口感评价的重点是适口性。

近年来, 儿童用药的味道评价约90%采用了电子舌技术[2,3]。电子舌是一种低选择、非特异性的交互敏感传感器阵列, 需采用适当的模式识别方式或多元统计方法, 对样品溶液进行整体滋味差异或味觉值的定性定量分析[4]。目前, 该技术已广泛应用于酒类、调味品、饮品、茶类、乳制品等滋味品质的评价与比较, 但药品领域的应用较有限[5]。另外, 现有电子舌设备原理多样、测试方式差异较大, 结果的呈现方式也存在很大区别[6], 尚未形成统一的指标或通用的方法来量化评估药品间味道好坏或不良味道掩蔽水平高低。本文将某药物不良味道的掩蔽水平定义为药物掩味效率, 若掩味效率高, 则该药物的口味更适宜目标人群服用, 反之亦然; 同时, 选取应用最为广泛的TS-5000Z、Astree II V5、iTongue20这3款电子舌作为基础设备进行采集方式、数据处理方法等的比较和验证, 以实现设备间结果的可比性。

相较于成人, 儿童味蕾更加敏感, 不良味道耐受力较差, 因此本文选取儿童常用的或服药周期较长的药物作为主要的研究对象, 如盐酸非索非那定干混悬剂、碳酸钙D_3颗粒、复方聚乙二醇电解质散这3种不同剂型、不同溶解性的儿童用药, 探讨电子舌掩味效率评价方法在不同类型药物间的通用性。首先, 盐酸非索非那定属于第二代抗组胺药, 在临床上常用于2岁以上儿童和成人的季节性过敏性鼻炎和慢发性荨麻疹治疗[7]。由于该药物微溶于水、味苦, 其可作掩味处理的、易于吞咽的干混悬剂是儿童用优势剂型[8]。但该药物的干混悬剂原研产品仅在日本上市, 国内用药可及性较差。本研究选用国内某企业正在自主研发的盐酸非索非那定干混悬剂作为测试对象, 比较其与原研产品的适口性差异, 服务于产品的研发升级。其次, 碳酸钙D_3颗粒是儿童常用的钙补充剂, 服药周期一般长达1～2个月, 制剂的适口性会显著影响儿童服药依从性。碳酸钙本身难溶于水, 但颗粒剂处方中添加的矫味剂、稀释剂、黏合剂等药用辅料溶于水, 可呈现相关滋味并影响制剂的适口性。本研究选用国内两种碳酸钙颗粒处方进行掩味效率比较, 探索难溶性药物适口性评价的可行性。最后, 复方聚乙二醇电解质散属于渗透性轻泻药, 可用于治疗1岁至11岁儿童慢性便秘, 或用于治疗5岁以上儿童大便嵌塞, 是儿科常用的通便药[9]。复方聚乙二醇电解质散通常由一系列易溶于水的盐和聚乙二醇组成, 按比例与水混匀后服用, 单次用药量大, 特别是用于结肠镜检查前肠道准备用药时, 用药量高达数升, 若其适口性不佳, 会直接影响儿科患者服药依从性, 进而影响药效。本研究选用申报注册阶段的某复方聚乙二醇电解质散处方, 与参比制剂进行掩味效率比较, 服务于产品间口感一致性评价。

在上述3种代表性电子舌、3种典型药物选择的基础上, 本文将尝试采用主成分分析、欧氏距离等模式识别算法, 同步开展多处方药物不良味道掩蔽作用的优劣比较, 旨在建立一种多设备通用的药物掩味效率评价方法。

材料与方法

仪器 电子舌A [TS-5000Z, 日本Intelligent Sensor Technology (INSENT) 公司], 工作电极阵列由酸味CA0、咸味CT0、鲜味AAE、酸性苦味C00、甜味GL1、涩味AE1、盐酸盐苦味BT0、矿物苦味AN0脂质膜传感器组成; 电子舌B (Astree II V5, 法国Alpha MOS公司), 工作电极阵列由AHS、PKS、CTS、NMS、CPS、ANS、SCS离子敏感膜传感器组成; 电子舌C (iTongue20, 浙江浙科仪器设备有限公司), 工作电极阵列由铂、金、钯、钨、钛、银贵金属传感器组成; 电子天平 (MS4002TS, 瑞士Mettler Toledo公司); 超纯水制备仪 (Milli-Q Rerfe, 德国Merck Millipore公司)。

试药 盐酸非索非那定干混悬剂 (处方1, FS-S; 处方2, FS-T)、碳酸钙D_3颗粒剂 (处方1, TSG-S; 处方2, TSG-T)、聚乙二醇电解质散 (处方1, DJZ-S; 处方2, DJZ-T)。原料药由相应制剂研发或生产企业提供; 氯化钾、酒石酸、盐酸等均为国药集团化学试剂有限公司生产的分析纯试剂。

溶液制备 电子舌掩味效率测试用溶液主要分为样品溶液和参照溶液。样品溶液是由不同处方的药物制剂按一定的方法制备而得。上述制备方法应尽可能接近人服用药品时药物的真实状态, 例如干混悬剂、颗粒剂等用一定量温水冲泡单次剂量药物, 散剂按说明书用法用量与水按比例混合, 口服溶液剂直接测试等。为满足电子舌传感器耐受能力, 上述样品可作适当稀释或者过滤等处理, 使样品溶液尽可能澄清且其响应值在各电子舌设备的有效区间内。对于难溶性药物而言, 药物活性成分在特定溶剂 (如水) 中溶解度极低或完全不溶, 若该药物成分在溶液状态下呈味不显著, 可适当增大样品溶液浓度以突显样品间不良滋味差异。特别指出的是, 电子舌A使用的溶剂通常为

10 mmol·L^{-1}氯化钾溶液, 电子舌B和电子舌C通常为纯化水。参照溶液由不同的参照物按样品溶液同法、同浓度制备。其中, 参照物可选用口味普遍被接受的水或安慰剂作为正向参照物 (positive reference, PR), 口味普遍不佳的药物活性成分作为反向参照物 (negative reference, NR)。对于一般药物, 建议采用按样品溶液中药物活性成分同法、同浓度制备得到的原料药溶液作为反向参照溶液; 对于难溶性药物, 建议采用按样品溶液中矫掩味辅料同法、同浓度制备得到的安慰剂溶液作为正向参照溶液; 当原料药和矫掩味辅料无法获得时, 水亦可作为无味道的正向参照溶液进行样品间掩味效率比较。当采用多种参照溶液时, 其结果应是一致的, 由此得到的结论也更为可靠。

盐酸非索非那定干混悬剂　在电子舌A测试时, 每袋样品 (规格: 30 mg) 溶于100 mL 10 mmol·L^{-1}氯化钾溶液并过滤作为样品溶液, 同法、同浓度配制的盐酸非索非那定原料药溶液 (30 mg→100 mL) 作为NR; 在电子舌B和C测试时, 将溶剂改为纯化水, 其他同上。

碳酸钙D_3颗粒　在电子舌A测试时, 每袋样品 (规格: 含钙500 mg, 维生素D_3 200国际单位) 溶于100 mL 10 mmol·L^{-1}氯化钾溶液, 充分震荡后静置取上清液作为样品溶液, 同法、同浓度配制的碳酸钙原料药溶液 (碳酸钙1.25 g、维生素D_3 2 mg→100 mL) 作为NR; 在电子舌B测试时, 取2袋样品溶于100 mL的纯化水, 充分震荡后取上清液作为样品溶液, 并用同法、同浓度配制的安慰剂溶液 (空白辅料3.5 g→100 mL) 作为PR; 在电子舌C测试时, 将溶剂改为纯化水, 其他同电子舌A。

聚乙二醇电解质散　在电子舌A测试时, 每袋样品 [规格: 6.9 g, 含聚乙二醇 (3350) 6.563 g、氯化钠0.175 4 g、碳酸氢钠0.089 3 g、氯化钾0.025 1 g] 溶于62.5 mL 10 mmol·L^{-1}氯化钾溶液作为样品溶液, 同法、同浓度配制的聚乙二醇3350原料药溶液 (6.563 g→100 mL) 作为NR; 在电子舌B和C测试时, 将溶剂改为纯化水, 其他同上。上述样品溶液严格按照说明书中用法用量配制。

电子舌测试

电子舌A　① 仪器标准测定程序: 传感器在使用前需要进行24～72 h的活化, 再上机自检, 若传感器连续两次在基准液中的响应值极差不大于0.5 mV, 则证明传感器处于良好的测试状态, 可用于后续检测。电子舌A共有10个测试位, 每个测试位的每一轮测试包括内置的标准测试和清洗两步, 其中标准测试步骤依次为按内置程序清洗1、传感器稳定性检查、基准液测试1、样品测试、按内置程序清洗2和基准液测试2; 内置的清洗程序分为两步法和三步法, 指的是先用含乙醇的清洗液往复清洗传感器90 s, 再用基准液重复清洗2次 (两步法) 或3次 (三步法), 每次维持120 s。具体的清洗程序应根据样品实际情况进行筛选。所有测试位默认进行4轮重复测试, 取后3轮平均值作为该测试位原始响应值。② 清洗程序确定和信号重复性验证: 样品测量前增设现有测试方法的清洗有效性、数据重复性的验证。第1、3、5、7测试位放置样品溶液制备用溶剂, 第2、4、6测试位放置同一样品溶液, 按照此测试序列进行清洗程序筛选。由于该设备样品间无显著差异的判断依据为传感器响应值极差 ≤ 5 mV, 故规定第3、5、7测试位的溶剂响应值与第1测试位溶剂响应值的极差均不大于5 mV时认为清洗程序满足要求。按选定的清洗程序进一步进行重复性验证, 即制备均匀分布的样品溶液, 平行取3份及以上样品进行测试, 要求平行样品间各传感器响应值的相对标准偏差 (relative standard deviation, RSD) ≤ 5% 或响应值极差不大于5 mV, 否则剔除不满足重复性要求的传感器。③ 样品测试: 采用验证可行的清洗程序和传感器进行样品测试, 样品和参照物分别进行平行3次测量。若待测样品批次较多, 可在测试方法验证信号重复性良好前提下, 减少样品平行测试次数, 以尽可能实现同一轮次完成所有样品测试。另外, 电子舌A在数据处理前, 通常将同一测试轮次内的所有样品响应扣除第一位溶剂响应, 以保证在同一基准下比较样品间滋味差异, 因此按照“溶剂–待测溶液”的顺序排位测量。

电子舌B　① 仪器标准测定程序: 传感器在正式测试前需在0.01 mol·L^{-1}盐酸溶液、氯化钾溶液和谷氨酸钠溶液中进行预平衡、校准、诊断, 以确保传感器处于最佳的测试状态。根据大量实验探索, 建议每一个测试位的样品采集时间为120 s, 测试轮次为7轮, 取后3轮传感器稳定后的末20 s区间的响应平均值作为原始响应值进行分析。也可根据实际情况, 调整样品采集时间和测试轮次, 以保证获得3轮末20 s稳定的原始响应值。电子舌B共有48个测试位, 每一个测试位均可自行定义为样品位或清洗位, 因此有必要开展有效清洗剂和清洗位数研究, 以保证每一个样品位采集的信号不受干扰。② 清洗位数确定和信号重复性验证: 样品测量前增设有效清洗位数的确定、数据重复性的验证。选用样品溶液制备用的溶剂作为主要清洗剂, 水作为通用清洗剂, 第1测试位放置样品溶液, 第2测试位放置样品溶液制备用溶剂, 第3、4、5、6、7、8测试位放置纯化水, 按照此测试序列进行有效清洗位数研究。由于连续测量的、无污染的水样间传感器响应

值的相对变化率不大于8%, 因此, 当样品采集并经溶剂清洗后的连续水位信号中, 第N个清洗水样与下一个清洗水样的传感器响应值相对变化率不大于10%时, 可认为该水样对应的位数 (N) 为待测样品的有效清洗位数, 即采用“溶剂 + N位水样”进行清洗。按满足要求的清洗位数进一步进行信号重复性验证, 即选取均匀分布的样品溶液, 平行取3份及以上的样品, 按“样品 + 溶剂 + N位清洗”顺序排布并测试所有样品, 要求所有平行样品各传感器响应值的RSD ≤ 5%, 但当样品本身响应值较小时, 例如接近纯化水的样品, 可将要求放宽至RSD ≤ 10%。按上述重复性要求, 剔除不满足要求的传感器。③ 样品测试: 采用验证可行的清洗位数和传感器进行样品测试, 样品和参照物分别平行3次测量。若待测样品批次较多, 可在测试方法验证信号重复性良好前提下, 减少样品平行测试次数, 以尽可能实现同一轮次完成所有样品测试。另外, 电子舌B除第1测试位放置纯化水外, 其余序列按“样品 + 溶剂 + N位清洗”顺序排布并进行测试。每一个样品的原始响应值直接用于掩味效率统计分析。

电子舌C ① 仪器标准测定程序: 传感器在正式测试前需10 mmol·L^{-1}氯化钾溶液进行预热, 以确保传感器处于最佳的测试状态。样品标准测试程序为内置清洗程序后进行150 s的样品数据采集。除2个固定清洗位执行30 s的内置清洗程序外, 电子舌C共有36个测试位, 均可自行定义为样品位或清洗位。由于存在2个固定清洗位无法充分清洗传感器的情况, 因此需要根据样品复杂情况进行有效清洗剂和清洗位数研究, 以保证每一个样品位采集的信号不受干扰。② 清洗位数确定和信号重复性验证: 该部分研究思路和测试序列同电子舌B。由于该设备输出的是含720个特征值的响应曲线, 故采用余弦相似度评估曲线间接近程度, 规定当经历样品测试后的第N个清洗水样与下一个清洗水样的响应曲线的余弦相似度 ≥ 0.95时, 认为该水样对应的位数 (N) 为有效清洗位数, 即采用“溶剂 + N位水样”进行清洗。按满足要求的清洗程序进一步进行重复性验证。由于电子舌C传感器为多电极组合体, 呈圆柱形, 底部有较大平面, 在进入样品溶液后无搅拌器设置, 导致大批量自动进样时可能出现传感器底部存在气泡的情况, 影响实验结果, 因此, 该电子舌需按“2位固定清洗 + 样品 + 溶剂 + N位水样清洗”顺序平行测试5次, 选择余弦相似度最高的3组数据进行分析, 当这3次平行样品各传感器响应曲线的余弦相似度 ≥ 0.95, 则满足信号重复性要求。按上述重复性要求, 剔除不满足要求的传感器。③ 样品测试: 每一个样品一般设置5份平行样品进行测试, 选择余弦相似度最高的3组数据作为掩味效率分析用的原始数据。

感官分析 对于不同生产企业、同种产品间的适口性比较, 按照成对比较检验法 (GB/T12310-2012) 进行偏好性检验。

志愿者要求 选取知情同意并且味觉正常的成人志愿者24人, 在试验前1 h内不得食用刺激性饮品、水果等食物。

检验条件 以相同的方法制备A、B两组样品 (A为处方1样品, B为处方2样品)。使用随机数字编码的、外观相同的杯子递送, 按A-B顺序给一半志愿者, 按B-A顺序给另一半志愿者。志愿者将A或B的10 mL样品含入口中20 s后吐出, 从舌尖、舌根至喉部充分感受样品口感; 每个样品试验后用水漱口3～5次, 待口中完全没有异味后1～2 min才能测试下一个样品; 记录适口性较差的样品编号; 进行单边成对检验, 以确定两个产品间特性强度差别。

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。

数据处理 电子舌原始数据分别采用各仪器自带软件 (日本INSENT的DBMS数据库系统、法国Alpha MOS的Alpha Soft软件或浙江浙科仪器设备有限公司的模型分析软件) 进行分析。

通过比较样品溶液与参照溶液的相近或差异程度确定掩味效率高低, 即样品溶液与反向参照溶液滋味差异越大或与正向参照溶液滋味越接近, 则样品的口味越适宜, 掩味效率越高, 反之亦然。每一款电子舌输出的响应值均为多维数据, 需要使用高维数据相似度判别方法对样品间的口感相似程度进行比较分析, 由此筛选出不良味道较弱、掩味效果较显著的产品。主成分分析 (principal component analysis, PCA) 和欧氏距离是较为常用的相似度判别方法, 本文将采用这2种方法进行对比分析和可行性分析。

PCA作为一种有效的数据降维方法, 可提取多维数据中的主成分, 揭示数据间的内在关联与主要变异方向, 从而简化数据结构并提升后续分析的效率与准确性。当PCA方法前2个主成分的累积解释贡献率达到85%以上时, 说明降维后的数据能够较好地保留原始数据的信息。然后将前2个主成分的得分值作散点分布图, 即PCA图, 可以直观地体现各个样本之间的相近程度, 即PCA图中点与点之间的距离越近, 对应样品间的滋味特征越接近; 反之亦然。

欧氏距离法也是衡量多维空间中样本点之间相似程度的重要工具, 在高维空间中可以通过计算样本间

的欧氏距离而进行差异性分析, 样本之间的距离越近, 滋味越相似。欧氏距离一般采用原始数据进行直接运算, 但在数据量级差异较大时需要借助Z-score法进行数据标准化处理。

本研究分别尝试欧氏距离法和PCA法进行药物掩味效率统计分析。首先, 采用SPSS 23.0进行欧氏距离法的掩味效率差异分析, 其中电子舌A和B输出的响应值直接用于分析, 电子舌C的响应值经Z-Score标准化处理后再计算; 其次, 采用SIMCA 14.1进行PCA法的掩味效率差异分析, 结合PARN、UVN、CTR等数据缩放方式对数据进行预处理, 当自变量拟合指数R^2和模型预测指数Q^2超过0.5时模型拟合结果可接受。

结果与讨论

1 盐酸非索非那定干混悬剂的掩味效率研究

1.1 电子舌测试 通过清洗有效性、信号重复性验证, 电子舌A采用两步清洗法测试、电子舌B和电子舌C均采用“溶剂清洗 + 1位水清洗”程序测量, 每个样品获得有效的3份平行数据。

从表1和图1结果来看, 欧氏距离法与PCA法的分析结果一致, 3台电子舌的结果一致, 均提示FS-T与反向参照溶液更接近, 表明处方2的盐酸非索非那定干混悬剂 (FS-T) 的适口性比处方1 (FS-S) 差。

1.2 感官分析 在24名志愿者中, 有18人认为FS-T的适口性较差, 6人认为FS-S的适口性较差。使用SPSS 23.0进行二项分布检验, $P = 0.023 < 0.05$, 表明在5%的显著性水平下, 这两种处方的盐酸非索非那定干混悬剂适口性有显著差异, 且认为FS-T的适口性差于FS-S。

该口尝实验结果与电子舌结果一致, 均表明FS-S的掩味效率优于FS-T, 即对盐酸非索非那定干混悬剂苦味、甜味等整体滋味的感知上, 电子舌传感器响应与人舌味觉感知相符。

Table 1 Comparative results of taste-masking efficiency of fexofenadine hydrochloride dry suspension analyzed by Euclidean distance using three different electronic tongues. FS-S: Preparation 1 of fexofenadine hydrochloride dry suspension; FS-T: Preparation 2 of fexofenadine hydrochloride dry suspension; NR: Negative reference

Equipment code	Equipment type	Analysis object	Euclidean distance
A	TS-5000Z	FS-T and NR	10.6 (n = 9, SD = 0.9)
		FS-S and NR	36.6 (n = 9, SD = 4.4)
B	Astree II V5	FS-T and NR	64.3 (n = 9, SD = 25.6)
		FS-S and NR	110.0 (n = 9, SD = 42.0)
C	iTongue20	FS-T and NR	24.0 (n = 9, SD = 1.9)
		FS-S and NR	42.9 (n = 9, SD = 4.0)

2 碳酸钙D_3颗粒剂的掩味效率研究

2.1 电子舌测试 通过清洗有效性、信号重复性验证, 电子舌A采用两步清洗法测试、电子舌B和电子舌C均采用“溶剂清洗 + 1位水清洗”程序测量, 每个样品获得有效的3份平行数据。

从表2和图2结果来看, 欧氏距离法与PCA法的分析结果一致, 3台电子舌的结果一致, 均提示TSG-T与反向参照溶液更接近, 或与正向参照溶液差别更大, 表明碳酸钙D_3颗粒剂处方2 (TSG-T) 的适口性比处方1 (TSG-S) 差。

2.2 感官分析 在24名志愿者中, 有18人认为TSG-T的适口性较差, 6人认为TSG-S的适口性较差。使用SPSS 23.0进行二项分布检验, $P = 0.023 < 0.05$, 表明在5%的显著性水平下, 这两种处方的碳酸钙D_3颗粒剂适

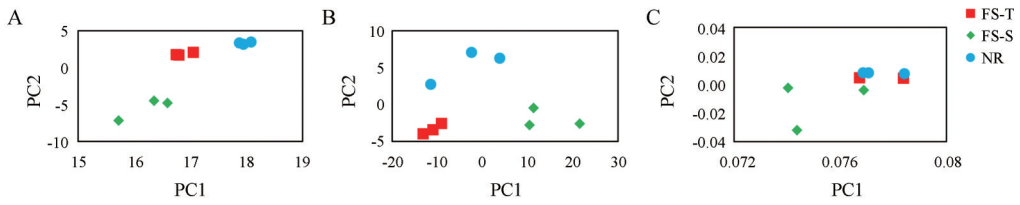


Figure 1 Comparative results of taste-masking efficiency of fexofenadine hydrochloride dry suspension analyzed by PCA using three different electronic tongues. A: Electronic tongue A (TS-5000Z); B: Electronic tongue B (Astree II V5); C: Electronic tongue C (iTongue20)

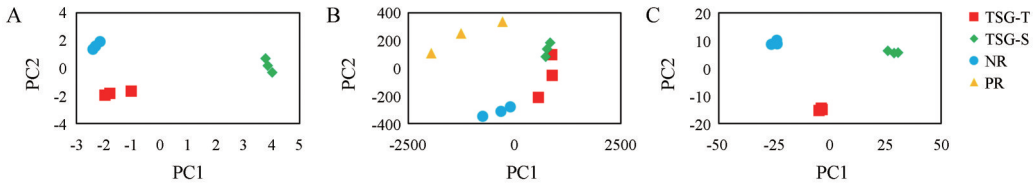


Figure 2 Comparative results of taste-masking efficiency of calcium carbonate D_3 particles analyzed by PCA using three different electronic tongues. A: Electronic tongue A (TS-5000Z); B: Electronic tongue B (Astree II V5); C: Electronic tongue C (iTongue20)

Table 2 Comparative results of taste-masking efficiency of calcium carbonate D_3 particles analyzed by Euclidean distance using three different electronic tongues. TSG-S: Preparation 1 of calcium carbonate D_3 particles; TSG-T: Preparation 2 of calcium carbonate D_3 particles; PR: Positive reference

Equipment code	Equipment type	Analysis object	Euclidean distance
A	TS-5000Z	TSG-T and NR	4.9 (n = 9, SD = 0.35)
		TSG-S and NR	11.7 (n = 9, SD = 0.33)
B	Astree II V5	TSG-T and PR	1 992.1 (n = 9, SD = 704.4)
		TSG-S and PR	1 961.2 (n = 9, SD = 719.4)
C	iTongue20	TSG-T and NR	34.0 (n = 9, SD = 1.2)
		TSG-S and NR	54.3 (n = 9, SD = 2.2)

口性有显著差异, 且认为TSG-T的适口性差于TSG-S。

该口尝实验结果与电子舌结果一致, 均表明TSG-S的掩味效率优于TSG-T, 即对碳酸钙D_3颗粒剂咸味、甜味等整体滋味的感知上, 电子舌传感器响应与人舌味觉感知相符。

3 复方聚乙二醇电解质散的掩味效率研究

3.1 电子舌测试 通过清洗有效性、信号重复性验证, 电子舌A采用两步清洗法测试、电子舌B采用“溶剂清洗 + 2位水清洗”程序测量、电子舌C采用“溶剂清洗 + 1位水清洗”程序测量, 每个样品获得有效的3份平行数据。

从表3和图3结果来看, 欧氏距离法与PCA法的分析结果一致, 3台电子舌的结果一致, 均提示两种处方的复方聚乙二醇电解质散整体滋味接近, 无显著性差异, 即DJZ-T和DJZ-S两者的掩味效率一致。

3.2 感官分析 在24名志愿者中, 有12人认为DJZ-T的适口性较差, 12人认为DJZ-S的适口性较差。使用SPSS 23.0进行二项分布检验, $P = 1 > 0.05$, 表明在5%的显著性水平下, 这两种处方的复方聚乙二醇电解质散的适口性无显著差异。

该口尝实验结果与电子舌结果一致, 均表明DJZ-T和DJZ-S的掩味效率一致, 即对复方聚乙二醇电解质散咸味、苦味等整体滋味的感知上, 电子舌传感器响应与人舌味觉感知相符。

Table 3 Comparative results of taste-masking efficiency of compound polyethylene glycol electrolyte powder analyzed by Euclidean distance using three different electronic tongues. DJZ-S: Preparation 1 of compound polyethylene glycol electrolyte powder; DJZ-T: Preparation 2 of compound polyethylene glycol electrolyte powder

Equipment code	Equipment type	Analysis object	Euclidean distance
A	TS-5000Z	DJZ-T and NR	39.0 (n = 3, SD = 0.2)
		DJZ-S and NR	40.8 (n = 3, SD = 0.1)
B	Astree II V5	DJZ-T and NR	2 483.3 (n = 3, SD = 53.7)
		DJZ-S and NR	2 492.7 (n = 3, SD = 31.4)
C	iTongue20	DJZ-T and NR	49.8 (n = 9, SD = 0.5)
		DJZ-S and NR	50.2 (n = 9, SD = 0.2)

结论

本研究围绕药物掩味效率的测定, 通过设定不同电子舌适用的清洗程序、测试流程, 以及测试中传感器清洗有效性和信号重复性等判断准则, 建立了多款电子舌可用的测试方法, 实现了不同设备测定方法的标准化。同时, 有效设置正向或负向多种参照物, 在实现参照物可及的前提下, 结合PCA法与欧氏距离法这2种相似度判别方法, 构建了以参照溶液为基准、以样品溶液与参照溶液间滋味相似程度为标尺的统一的掩味效率评价方法。

本文选取的盐酸非索非那定干混悬剂、碳酸钙D_3颗粒剂、复方聚乙二醇电解质散作为不同剂型、不同溶解性的儿童口服制剂代表, 在TS-5000Z、Astree II V5、iTongue20这3款应用广泛的电子舌上实现了不同处方的掩味效率比较, 结果表明不同电子舌设备间评价结果一致, 并与人体感官分析真实口感结果一致。

本文标准化的基于电子舌技术的药物掩味效率多设备通用体外评价方法是有效、可靠的, 不仅具有不同原理设备间通用性, 也具有良好的体内外相关性, 为电子舌技术代替人体感官分析技术评价药物不良味道掩蔽水平或适口程度提供一种可能性。

作者贡献: 戚淑叶和涂慧丹负责文献查阅、思路整理及文章撰写; 梁杰、吕晓袁负责文献查阅与补充; 李进和宁保明

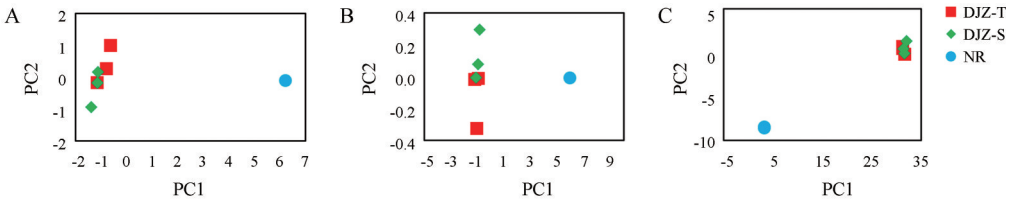


Figure 3 Comparative results of taste-masking efficiency of compound polyethylene glycol electrolyte powder analyzed by PCA using three different electronic tongues. A: Electronic tongue A (TS-5000Z); B: Electronic tongue B (Astree II V5); C: Electronic tongue C (iTongue20)

负责文章选题及指导写作, 并对文章撰写质量进行把关和审校。

利益冲突: 本文不存在任何与本稿件相关的利益冲突。

References

[1] National Medical Products Administration, Center for Drug Evaluation. The NMPA guideline on the design and evaluation of taste for pediatric medicines (draft for public comment) [EB/OL]. Beijing: Center for Drug Evaluation, 2022. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/ae21267106ed09c6c8c86f47e98c447a.

[2] Marina DVG, Marques MS, Guedes PC, et al. The use of electronic tongue and sensory panel on taste evaluation of pediatric medicines: a systematic review [J]. Pharm Dev Technol, 2020, 26: 1-19.

[3] Lakshmi PK, Latha RS. Electronic tongue: an analytical gustatory tool [J]. J Adv Pharm Technol, 2012, 3: 3-8.

[4] Yuri V, Andrey L, Alisa R, et al. Nonspecific sensor arrays ("electronic tongue") for chemical analysis of liquids [J]. Pure Appl Chem, 2005, 77: 1965-1983.

[5] Qi SY, Geng LH, Zhao Y, et al. Application progress of electronic tongue on taste evaluation for drug products [J]. Acta Pharm Sin (药学学报), 2023, 58: 3151-3159.

[6] Qi SY, Mao YZ, Geng LH, et al. Technical status and development trends of electronic tongue [J]. Acta Pharm Sin (药学学报), 2023, 58: 3165-3172.

[7] Craun KL, Patel P, Schury MP. Fexofenadine [M/OL]. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2024. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556104/.

[8] Yehia SA, El-Ridi MS, Tadros MI, et al. Phenylalanine-free taste-masked orodispersible tablets of fexofenadine hydrochloride: development, *in vitro* evaluation and *in vivo* estimation of the drug pharmacokinetics in healthy human volunteers [J]. Pharm Dev Technol, 2015, 20: 528-539.

[9] Li CJ, Yu J, Lv YM, et al. Research progress of adding adjuvants into polyethylene glycol to improve [J]. Chin J Dig (中华消化杂志), 2022, 42: 354-357.