

制粒技术在药物掩味方面的研究进展

颜洁, 谌志远, 关志宇*, 汪毅成, 吴文婷, 陈丽华, 朱卫丰, 刘婧, 朱烨
(江西中医药大学, 南昌 330004)

〔摘要〕 在常用的口服固体制剂中,口感不良会导致患者对药物的依从性差,进而使得该药物的市场竞争力降低。药物制剂的掩味问题一直是制剂学面临的重要问题之一,随着人们对药物口感的要求日渐提升,近几年掩盖药物不良口味的方法也逐渐增加。通过对掩盖药物不良口味的相关文献进行总结,常用的掩味技术有添加掩味剂、包合技术、微球/微囊技术、固体分散技术、离子交换技术等。然而,除以上掩味技术之外,在固体制剂的制造过程中,制粒技术也可以实现对药物不良口味的遮蔽,且制粒技术方法简单,能够很好地达到掩盖药物不良口味的效果,该文系统介绍了制粒技术在药物掩味方面的研究进展,以为药物掩味技术的选择提供参考。随着人们对药物口感的需求逐渐提高,药物掩味技术越来越受到广大制剂工作者的重视,但目前仍然存在一些问题,如口感评价体系不完善、方法特异性较低等,这一系列的问题均有待于相关药学工作者进一步研究和解决。

〔关键词〕 掩味技术; 高速剪切制粒; 熔融制粒; 蒸汽制粒; 流化床制粒; 干法制粒; 口服制剂
〔中图分类号〕 R22;R94;R28;G353.11 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1005-9903(2019)18-0221-06
〔doi〕 10.13422/j.cnki.syfx.20190953
〔网络出版地址〕 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190116.1200.007.html>
〔网络出版时间〕 2019-01-17 10:36

Research Progress of Granulation Technology for Taste Masking of Pharmaceutical Preparation

YAN Jie, CHEN Zhi-yuan, GUAN Zhi-yu*, WANG Yi-cheng, WU Wen-ting, CHEN Li-hua,
ZHU Wei-feng, LIU Jing, ZHU Ye
(Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

〔Abstract〕 In commonly used oral solid preparations, poor mouthfeel results in poor patient compliance with the drug, which in turn reduces the market competitiveness of the drug. The problem of taste masking of pharmaceutical preparations has always been one of the important problems faced by pharmaceuticals. With the increasing demand for the taste of drugs, the methods of masking bad taste of drugs have gradually increased in recent years. By summarizing the relevant literature covering the bad taste of drugs, the commonly used taste masking techniques include the addition of taste masking agents, inclusion techniques, microsphere/microcapsule technology, solid dispersion technology, ion exchange technology and the like. However, in addition to the above taste masking techniques, in the manufacturing process of the solid preparation, the granulation technique also can achieve the shielding of the bad taste of the medicine, and the granulation technique is simple, and can well achieve the effect of masking the bad taste of the medicine. This paper systematically introduces the research progress of granulation technology in drug taste masking, in order to provide reference for the selection of drug taste masking technology. With the increasing demand for drug taste, drug masking technology has been paid more and more attention by the majority of preparation workers, however, there are still some problems, such as imperfect

〔收稿日期〕 20181204(010)
〔基金项目〕 国家重点研发计划中医药现代化研究重点专项(2017YFC1702904);江西省 2018 年度研究生创新专项(YC2018-S287);江西省教育厅科技计划项目(GJJ170718)
〔第一作者〕 颜洁,在读硕士,从事药物新制剂与生物药剂学研究,E-mail:1252704332@qq.com
〔通信作者〕 *关志宇,博士,副教授,从事药物新制剂与生物药剂学研究,E-mail:adlaiguan@126.com

taste evaluation system and low specificity of methods. This series of problems need to be further studied and solved by relevant pharmaceutical researchers.

[**Key words**] taste masking technique; high speed shear granulation; melt granulation; steam granulation; fluidized bed granulation; dry granulation; oral preparation

药物的口味是影响患者用药顺应性的重要因素之一。药物常含有一些不良口味,如苦味、酸涩味、臭味等^[1-2]。许多含有不良口味的药物在口服过程中可能会引起患者呕吐等一系列反应,这样就难以准确保证治疗的顺利进行,相反,口味良好的药物不仅具有较好的顺应性,还可能具有更高的市场价值。因此,尽量具备良好的口味是药品研发、生产过程中不可忽略的重要问题之一。

为了掩盖药物的不良口味,可以向处方中加入矫味剂、矫臭剂,或阻隔并减少药物与口腔黏膜上味蕾的接触,也可以采用具有局部麻醉作用的掩味剂,暂时可逆性地麻痹味蕾上的味觉细胞^[3-4]。近年来发展的掩味技术除使用矫味剂外,还有包衣、微囊化、环糊精包合、形成离子交换树脂复合物、制粒技术等物理手段,以及结构修饰等化学手段^[5-6],其中最直接的方式就是添加矫味剂,如甜味剂、芳香剂、酸味剂、清凉剂等^[7-8]。而相对于其他物理掩味技术而言,制粒掩味技术主要通过设备选择和参数设置实现口味矫正,不增加辅料用量和工艺环节,可谓经济、便利,一举多得,是目前研究的热点^[9]。本文拟分析制粒技术在药物掩味过程中的原理、工艺过程、主要影响因素和适用性,以期为该技术的推广和相关技术的开发奠定基础^[10-12]。

1 制粒

制粒不仅可以提高物料的流动性和美观程度,解决飞散性、黏附性等问题,而且保证了颗粒的形状大小均匀。在片剂生产过程中颗粒是中间体,既要改善流动性以减少片剂的质量差异,又要保证颗粒的压缩成型性。目前,生产中广泛应用的制粒方法有湿法制粒、干法制粒、喷雾制粒三大类,其中湿法制粒应用最为广泛^[13-15]。据文献报道,制粒除了有以上用途之外,不论是湿法制粒还是干法制粒,都具有掩盖药物不良味道的作用。将有不良味道的药物与甜味剂、疏水性聚合物、蜡脂类等混合,可达到掩味的目的,且十分经济、便利^[16]。

2 制粒掩味技术

本节将系统介绍各个制粒技术在掩味过程中的相关研究进展,其中湿法制粒技术的掩味原理见图 1。

2.1 高速剪切制粒技术 高速剪切制粒 (high speed shear granulation) 因具有混合效果好、速度快、能耗低、全封闭和可用于高黏度物料制粒等优点,成为近几年来发展较快、应用最为广泛的制粒技术^[17]。高速剪切制粒是将粉末变成可用于掩味颗粒的有效方法。制粒时,将加入药物与辅料的混合锅密封,大叶轮低速转动,搅拌物料使之均匀混合,适当升温,使部分低熔点辅料融化并包裹在药物表面,而后向锅内加入润湿剂或黏合剂,持续混合一定时间,直至达到所需的粒度和密度,熔化辅料对药物的包裹即可达到掩味效果^[18-19]。

嘉法狮实验室 (Gattefosse laboratory) 选取氯化钾作为模型药物,研发了一种在高速剪切制粒锅中,利用颗粒间在混合过程中产生的摩擦力,升高物料温度使 Precirol ATO 5 (粉末状双硬脂酸甘油酯,平均粒径 50 μm,熔点 56 ℃) 部分熔化来包裹氯化钾以达到掩味效果的颗粒^[20]。Shirai 等^[21]以低取代羟丙基纤维素 (L-HPC) 和乳糖为主要辅料,采用高剪切制粒技术制得司帕沙星颗粒,再以乙基纤维素 (EC),羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 和二氧化钛为复合材料制得了掩味颗粒,这种颗粒既掩盖了苦味,又可以迅速释放药物,保证了生物利用度。

高速剪切湿法制粒是将粉末变成可用于片剂包衣或致密颗粒的有效方法。制粒时,往混合锅体里加入粉末,密封锅体,大叶轮低速转动,使粉末涡旋。粉末混合后,用泵或者压力容器加入液体,锅体内的高速切碎工具剪切颗粒并排气,混合持续进行,直到达到所需的粒度和密度为止。研究表明,在采用高速剪切制粒技术制备掩味颗粒的过程中,搅拌速度、剪切速度、包裹时间与掩味的效果密切相关^[22]。控制这 3 个因素能达到良好的矫味掩味效果,且低速长时间搅拌、快速短时间搅拌均是掩味比较理想的组合形式,能达到良好的掩味效果。在制粒过程中,低熔点的辅料部分熔化,或者全部熔化来包裹药物,以制得掩味颗粒,所存在的形式见图 1 中的形式 I, II, III, 并且低速长时间搅拌工艺,或者快速较短时间搅拌工艺,均是掩味比较理想的组合。

2.2 熔融制粒技术 熔融制粒 (melt granulation) 可以直接得到掩味颗粒,无需包衣过程,可大大节省

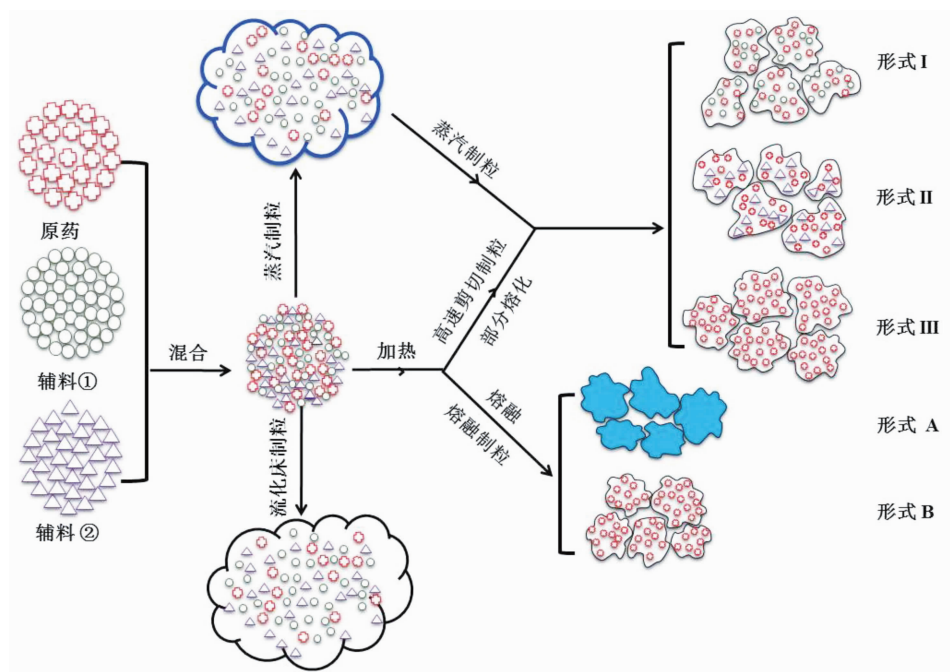


图 1 湿法制粒技术掩味原理的示意
Fig.1 Schematic diagram of taste-masking principle of wet granulation technology

人力和物力,将药物及其他辅料混合后加热、搅拌、熔融,之后药物粉末会被黏结成颗粒状或团块状^[23],由于药物被封装于颗粒中,故而降低了与味蕾接触的药量,达到掩盖其不良味道的目的^[24]。1990 年代初,Appelgren 等发明了多功能熔融制粒技术,采用该技术制得对乙酰氨基酚掩味颗粒,并进一步制成咀嚼片。Yajima 等^[25-26]以克拉霉素、单硬脂酸甘油酯和其他辅料用熔融制粒法制备了克拉霉素掩味颗粒。目前,熔融制粒掩味技术已受到较大关注,其已成为近几年研究制剂掩味的重点。

Amrutkar 等^[27]同样采用熔融制粒技术,将甘油棕榈酸酯在 75 ~ 80 ℃ 熔融,加入聚山梨酯-80 (tween-80)混匀后,再加至拉莫三嗪与崩解剂交联聚乙烯吡咯烷酮的混合物中,混匀,室温冷却固化,粉碎过 16 目筛,得拉莫三嗪掩味颗粒。Eckert 等^[28]以低熔点硬化脂 Witocan 42/44 为黏合剂,利用熔融法制备苯甲酸钠脂质颗粒并压制成片。体外试验显示,与食物混合后,5 min 内药物释放率 < 2%,2 h 内释放率达 90%,掩味效果良好。

盐酸甲氧氯普胺是一种具有高度水溶性且口服给药易被吸收,但具有强烈苦味的药物。近几年 Ahire 等^[29]尝试选择亲脂性熔融黏合剂作为掩蔽制剂,如单硬脂酸甘油酯、淀粉衍生物和硬脂酸等疏水性材料的组合,通过新型熔融制粒技术达到掩盖味道的目的。在 50 ~ 60 ℃ 的瓷碟中融化 5 min 并将

tween-80 加至熔融单硬脂酸甘油酯中,将盐酸甲氧氯普胺和超级崩解剂的混合物加入熔融混合物中,冷却,凝固,粉碎过 16 目筛,即制得掩味颗粒。同时进行了体外味觉评估研究与苦味阈值比较,由志愿者进行评估,结果显示以单硬脂酸甘油酯为复合物通过熔融制粒技术制备的颗粒药物口味最佳,且药物与单硬脂酸甘油酯的比例为 1:4。

熔融制粒是常用的掩味制粒方法,多使用低熔点的辅料,辅料熔融或软化后覆盖在药物表面。研究表明熔融制粒技术适合用于对热敏感的药物,选用低熔点的辅料如各种蜡类、硬脂酸、十八醇等为熔合剂,脂质辅料为黏合剂,制得颗粒的掩味效果明显提高^[30]。在制粒过程中,可能存在 2 种状态,低熔点辅料与对热敏感的药物均融化,经搅拌后形成颗粒,或者低熔点的辅料熔化包裹在药物表面以达到掩味的效果,所存在的形式见图 1 中的形式 A 和 B。

2.3 蒸汽制粒技术 蒸汽制粒 (steam granulation) 作为新型湿法造粒技术,是用水蒸气作为黏合剂而不是传统液体,蒸汽制粒能够有效地掩盖药物的不良口味,在实验中,通过形状、粗糙度、孔隙率来解释颗粒的掩味效果,研究表明在制粒过程中控制好蒸汽的流速,且在润湿过程中控制好叶轮速度能够使蒸汽均匀分布在颗粒表面是掩盖药物不良口味的关键所在。蒸汽冷凝后,在粉末颗粒上形成容易蒸发的热薄膜,以达到掩盖不良味道的效果,且这个过程只有少量的

能量消失。蒸汽制粒的优点是提供了更高的蒸汽均匀分布能力并使其扩散进入粉末颗粒,且只需在与蒸汽发生耦合的高剪切混合器中完成即可^[31]。

Albertini 等^[32]开发了一种新型蒸汽制粒法制备了对乙酰氨基酚掩味颗粒,在制粒过程中将水以一定流速蒸汽的形式加入。研究表明蒸汽制粒工艺具有明显优势(耗时短、载药量高、颗粒粒度分布均匀、表面光滑规则、孔隙率低),掩盖苦味效果显著。与其他工艺相比,蒸汽制粒工艺时间明显缩短(蒸汽制粒时间 30 min,其他工艺用时 60 ~ 70 min),是掩盖对乙酰氨基酚苦味的最佳方法,同时制得颗粒具有光滑且规则的表面。

蒸汽制粒能够有效掩盖药物的不良口味,在上述实验中,通过形状、粗糙度、孔隙率来解释颗粒的掩味效果,结果表明蒸汽颗粒的 0.5 ~ 1 mm 部分不能提供有效的掩味,控制好蒸汽的流速,且在润湿过程中控制好叶轮速度使蒸汽能够均匀地分布在颗粒表面是掩盖药物不良口味的关键所在。但这种方法需要高能量输入来产生蒸汽,故不适合对此敏感且不耐热的药物。蒸汽制粒所得颗粒存在的形式见图 1 中形式 I, II, III。不同于高速剪切制粒的是,蒸汽制粒过程中靠输入的蒸汽在药物表面达到包裹掩味的效果,且制得的颗粒由于增加了表面积,故具有较高的溶解速率,相比其他湿法制粒技术,蒸汽制粒是掩盖对乙酰氨基酚苦味的最佳方法^[33-34]。

2.4 流化床制粒 流化床制粒(fluidized bed granulation)又称为沸腾制粒或一步制粒等。在流化床制粒机中,压缩空气和黏合剂溶液按一定比例由喷嘴雾化并喷至流化床层正处于流化状态的物料粉末上。液滴使接触到的粉末润湿并聚结在其周围形成粒子核,同时再由继续喷入的液滴落在粒子核表面上产生粘合架桥作用,使粒子核与粒子核之间、粒子核与粒子之间相互结合,逐渐形成较大的颗粒。干燥后,粉末间的液体桥变成固体桥,即得外形圆整的多孔颗粒。因流化床制粒全过程不受外力作用,仅受床内气流影响,据文献报道,采用流化床制粒技术制得的颗粒密度小、粒子强度低,但颗粒的粒度均匀,流动性和压缩成形性好,并且还能掩盖药物的不良口味,达到矫味掩味的效果^[35-36]。

丁平等^[37]利用流化床底喷工艺制得罗红霉素颗粒,该颗粒口感很好,没有苦味,达到了包埋苦味的效果;而传统工艺所制得的颗粒有较重的苦味,不能掩盖药物苦味,而且无论是药物含量、溶出度还是干燥失重,流化床底喷工艺所制得的颗粒剂都要好

于传统工艺。流化床制粒是集混合、制粒、干燥甚至包衣在一个全封闭容器中进行操作的技术,与其他湿法制粒技术相比,具有工艺简单、操作时间短、劳动强度低等特点,而且还可减少物料搬运次数、缩短各工序所需时间,进而减少对物料和环境的污染^[38-39]。

2.5 干法制粒 干法制粒(dry granulation)是把药物和辅料混合均匀,压缩成大的片状或条带状后,粉碎成所需大小颗粒的方法。干法制粒是将经过喷雾干燥等工艺干燥的浸膏粉与适宜辅料混合均匀,通过滚压或重压加工成所需硬度的薄片,再粉碎成所需大小颗粒的方法。与湿法制粒相比,少了制软材、挤压制粒、干燥和整粒等过程,具有生产工艺简单、工时耗用较少、生产效率高等优点^[40-42]。Kawano 等^[43]研究了几种使用呋塞米(FU)作为模型药物制备口腔崩解片(ODTs)的掩味方法,制备了 4 种类型的 FU 制剂,分别为具有麦芽糖醇(MA)的颗粒,具有酸奶粉末(YO)的颗粒,FU 和 MA 的物理混合物以及 FU 和 YO 的物理混合物。所有掩味颗粒均采用干法制粒技术制备。评估每种制剂的味道,结果发现这 4 种制剂可显著改善 FU 片剂的味道,但矫味剂的混合比例不影响掩蔽效果,且认为使用干法制粒法预先粉碎的 YO 颗粒作为新矫正剂可以制备具有掩味功能的口腔崩解片。但干法制粒技术是否可以直接得到掩味颗粒还未能确定,且其掩味机制尚不明确^[44]。

3 辅料与制粒技术

干法制粒和湿法制粒均可有效掩盖药物的不良口味,其中高速剪切制粒、熔融制粒、蒸汽制粒等制粒技术是将具有不良口味的药物与矫味剂、亲水性(或疏水性)高分子或脂质材料混合,进而制得掩味颗粒^[45]。但不同制粒技术所达到的掩味效果不同,同一种药物采用不同的制粒技术,所得制剂的口味也会有所差异。同时,混合方式、黏合剂加入方式、所使用的辅料等不同,制粒后所得颗粒的粒度、性状、密度等性质均会有差异,进而影响药物的掩味效果^[46]。Onofre 等^[47]以乙基纤维素水分散体为黏合剂,分别以流化床顶喷法和高速剪切法制备了对乙酰氨基酚掩味颗粒。结果发现高速剪切法所制颗粒的掩味效果明显优于流化床顶喷法,同时药物在体内还能保持速释特性。并且对于高剂量、高水溶性药物,在制粒过程中加入亲水性高分子能够加强掩味效果,在制粒过程中,制粒温度和辅料熔点是控制掩味的关键因素,故在选择辅料时要明确辅料的

相关性质,使辅料与制粒技术完美结合,以达到最佳的掩味效果。表 1 列举了文献中明确报道的适用于高速剪切制粒及熔融制粒的相关辅料。

表 1 2 种制粒技术中掩味辅料的选择

Table 1 Selection of taste-masking excipients in two granulation techniques

辅料	型号	熔点/℃	制粒技术
双硬脂酸甘油酯 glyceryl distearate (Precirol ATO 5)		约 56	高速剪切制粒、熔融制粒
甘油棕榈酸酯	—	75 ~ 80	熔融制粒
单硬脂酸甘油酯	alpha chemicals	78 ~ 81	熔融制粒
淀粉衍生物	—	—	熔融制粒
硬脂酸	—	56 ~ 69. 6	熔融制粒
十八醇	—	59. 4 ~ 59. 8	熔融制粒
聚乙二醇	—	64 ~ 66	熔融制粒

4 总结与展望

目前,用于固体口服制剂口感提升的技术手段较多,但是难易程度以及适用程度差别较大,掩盖药物不良味道已经成为药物研发过程中的一个重要问题。在具体实施过程中,笔者建议主要考虑以下 3 个方面:①掩味技术介入的越早越好,掩味技术介入的越早,越有利于对不良口味的处理,以确定最合适的技术;②使用的技术手段越简单越好,根据实验中药物和辅料的不同性质和要求,选用最简便适宜的掩味方式,以期达到最佳的掩味效果;③掩味需要综合考虑多方面的因素,特别是从辅料的筛选角度,在确定掩味技术之后,应考虑不同辅料可能对掩味技术的影响,如辅料的熔点等,选择最适宜的掩味技术和材料,以达到最佳的掩味效果。

随着人们对药物口感的要求日渐提高,掩味技术也在不断发展,并取得了显著进步。其中,制粒掩味技术的应用非常重要,其不仅能够有效地掩盖药物的不良味道,提高患者的顺应性,且未增加制药工艺过程,具有经济适用、耗时短、易放大规模等优势,是目前最经济便利的技术之一,具有极大的研究与应用价值。但是除本文介绍的制粒技术之外,其他制粒技术是否能达到掩味的效果还有待于继续深入研究。虽然我国现阶段在药物掩味方面仍存在一些问 题,但相信随着现代制剂新方法、新技术的发展以及其他相关领域的深入研究,那些因不良口味而被限制使用的药物通过运用制粒掩味技术改善其不良口感后,必将更广泛地应用于临床。

[参考文献]

[1] 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.
[2] 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.
[3] WANG Y,FENG Y,WU Y,et al. Sensory evaluation of the taste of berberine hydrochloride using an Electronic Tongue[J]. Fitoterapia,2013,86:137-143.
[4] Faisal W, Farag F, Abdellatif A A H, et al. Taste masking approaches for medicines[J]. Curr Drug Deliv, 2018,15(2):167-185.
[5] Dashevskiy A, Mohylyuk V, Ahmed A R, et al. Micropellets coated with Kollicoat Smartseal 30D for taste masking in liquid oral dosage forms[J]. Drug Dev Ind Pharm,2017,43(9):1548-1556.
[6] 刘斌斌,简晖,田佳明,等. 中药矫味与掩味技术的研究进展及问题分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(16):229-234.
[7] 于飞千,刘臻,潘卫三. 药物制剂中苦味掩盖方法的研究进展[J]. 中国新药杂志,2007,16(15):1171-1174.
[8] 吴飞,赵春草,冯怡,等. 中药口服制剂矫味研究的探讨[J]. 中国新药杂志,2015,24(8):893-899.
[9] 赵昌军,高新贞. 掩盖药物苦味技术的新进展[J]. 齐鲁药事,2009,28(12):741-744.
[10] SHANG R, LIU C, QUAN P, et al. Effect of drug-ion exchange resin complex in betahistine hydrochloride orodispersible film on sustained release, taste masking and hygroscopicity reduction[J]. Int J Pharm,2018,545(1/2):163-169.
[11] LIU Y L,LI P,QIAN R,et al. A novel and discriminative method of *in vitro* disintegration time for preparation and optimization of taste-masked orally disintegrating tablets of carbinoxamine maleate [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2018,44(8):1317-1327.
[12] Malaquias L F B,Sá-Barreto L C L,Freire D O,et al. Taste masking and rheology improvement of drug complexed with β -cyclodextrin and hydroxypropyl- β -cyclodextrin by hot-melt extrusion [J]. Carbohydr Polym,2018,185:19-26.
[13] Münster M,Schoch C,Schmidt C,et al. Multiparticulate system combining taste masking and immediate release properties for the aversive compound praziquantel[J]. Eur J Pharm Sci,2017,109:446-454.
[14] Ali B E, Al-Shedfat R I, Fayed M H, et al. New methodology for development of orodispersible tablets using high-shear granulation process [J]. Acta Pol Pharm,2017,74(3):969-981.
[15] 吴司琪,伍振峰,岳鹏飞,等. 中药制粒工艺及其设备的研究概况[J]. 中国医药工业杂志,2016,47(3):341-346.
[16] Bär D,Debus H,Brzenczek S,et al. Determining particle size and water content by near-infrared spectroscopy in the granulation of naproxen sodium[J]. J Pharm Biomed

Anal,2018,151:209-218.

[17] 陈吼. 高速剪切湿法制粒工艺制备氯沙坦钾片[J]. 沈阳药科大学学报,2017,34(6):461-466.

[18] 王蕊,孙学志. 高剪切制粒与传统湿法制粒在骨架片制粒工艺中的应用比较[J]. 医药,2016(9):311-312.

[19] TAO J, Pandey P, Bindra D S, et al. Evaluating scale-up rules of a high-shear wet granulation process [J]. J Pharm Sci, 2015, 104(7):2323-2333.

[20] MENG W, Kotamathy L, Panikar S, et al. Statistical analysis and comparison of a continuous high shear granulator with a twin screw granulator; effect of process parameters on critical granule attributes and granulation mechanisms [J]. Int J Pharm, 2016, 513 (1/2):357-375.

[21] Shirai Y, Sogo K, Yamamoto K, et al. A novel fine granule system for masking bitter taste [J]. Biol Pharm Bull, 1993, 16(2):172-177.

[22] Mojte J, Heidema J, Christ-Hazelhof E. Taste perception with age: generic or specific losses in supra-threshold intensities of five taste qualities [J]. Chem Senses, 2003, 28(5):397-413.

[23] 许谔,孙丹青. 熔融制粒法制备盐酸二甲双胍缓释片[J]. 中国现代应用药学,2013,30(7):758-762.

[24] LIU M X, YIN D P, FU H L, et al. Double-coated enrofloxacin microparticles with chitosan and alginate; preparation, characterization and taste-masking effect study[J]. Carbohydr Polym, 2017, 170:247-253.

[25] Yajima T, Umeki N, Itai S. Optimum spray congealing conditions for masking the bitter taste of clarithromycin in wax matrix[J]. Chem Pharm Bull(Tokyo), 1999, 47(2):220-225.

[26] Yajima T, Nogata A, Demachi M, et al. Particle design for taste-masking using a spray-congealing technique [J]. Chem Pharm Bull(Tokyo), 1996, 44(1):187-191.

[27] Amrutkar P P, Patil S B, Todarwal A N, et al. Design and evaluation of taste masked chewable dispersible tablet of lamotrigine by melt granulation [J]. Int J Drug Deliv, 2011, 2(2):188-196.

[28] Eckert C, Pein M, Breitreutz J. Lean production of taste improved lipidic sodium benzoate formulations [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2014, 88(2):455-461.

[29] Ahire S B, Gaikwad P D, Bankar V H, et al. Taste masking of metoclopramide hydrochloride by novel melt granulation [J]. Int J Drug Deliv, 2012, 4(2):89-94.

[30] Aloorkar N H, Bhatia M S. Rapidly disintegrating tablets of metoclopramide hydrochloride using novel chemically modified cellulose [J]. Ars Pharm, 2011, 52(3):26-34.

[31] Rodriguez L, Cavallari C, Passerini N, et al. Preparation and characterization by morphological analysis of diclofenac/PEG 4000 granules obtained using three different techniques [J]. Int J Pharm, 2002, 242(1/2):285-289.

[32] Albertini B, Cavallari C, Passerini N, et al. Characterization and taste-masking evaluation of acetaminophen granules; comparison between different preparation methods in a high-shear mixer [J]. Eur J Pharm Sci, 2004, 21(2/3):295-303.

[33] Khan A, Iqbal Z, Ibrahim M, et al. Prediction of the effect of taste masking on disintegration behavior, mechanical strength and rheological characteristics of highly water soluble drug (itopride HCl); an application of SeDeM-ODT expert system [J]. Powder Technol, 2015, 284:411-417.

[34] Shanmugam S. Granulation techniques and technologies; recent progresses [J]. Bioimpacts, 2015, 5(1):55-63.

[35] 谈华明, 罗莉, 徐瑞超, 等. Plackett-Burman 合 Box-Behnken 设计法优选杏苏止咳颗粒流化床制粒工艺研究 [J]. 亚太传统医药, 2017, 13(12):25-28.

[36] 郭良然, 孙佩男, 潘卫三. 流化床制粒特点及影响因素 [J]. 中国药理学杂志:网络版, 2005(6):346-351.

[37] 丁平, 黄敏. 多功能流化床制罗红霉素颗粒剂的研究 [J]. 药品评价, 2006, 3(6):423-425.

[38] 郭廓. 固体制剂流化床喷雾剂制粒工艺技术研究 [J]. 黑龙江科学, 2015, 6(2):33, 35.

[39] 王海刚, 邱桂芝, 叶佳敏, 等. 流化床颗粒制备过程层析成像测量和优化控制 [J]. 工程热物理学报, 2015, 36(5):1015-1018.

[40] 曹韩韩, 杜若飞, 冯怡, 等. 干法制粒技术在中药研究中的应用进展 [J]. 中草药, 2013, 44(19):2772-2776.

[41] 丁亚丽. 干法制粒与节能降耗 [J]. 现代制造, 2010(2):39-41.

[42] 黄生武, 汤波, 朱立华. 五味安神颗粒干法制粒工艺优化研究 [J]. 湖南中医杂志, 2018, 34(9):173-175.

[43] Kawano Y, Ito A, Sasatsu M, et al. Preparation of orally disintegrating tablets with taste-masking function; masking effect in granules prepared with correctives using the dry granulation method and evaluation of tablets prepared using the taste-masked granules [J]. Yakugaku Zasshi, 2010, 130(1):81-86.

[44] Silva A F, Vercruysse J, Vervae C et al. Process monitoring and evaluation of a continuous pharmaceutical twin-screw granulation and drying process using multivariate data analysis [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2018, 128:36-47.

[45] Karolewicz B. A review of polymers as multifunctional excipients in drug dosage form technology [J]. Saudi Pharm J, 2016, 24(5):525-536.

[46] Petrovick G F, Breitreutz J, Pein-Hackelbusch M. Taste-masking properties of solid lipid based micropellets obtained by cold extrusion-spheronization [J]. Int J Pharm, 2016, 506(1/2):361-370.

[47] Onofre F, Macleod G, Muley V, et al. An investigation into taste masking of paracetamol using Aquacoat® ECD applied via different granulation processes [J]. Int J Pharm, 2016, 511(2):1145-1146.

[责任编辑 刘德文]