

儿童中药制剂掩味及口感评价方法研究进展

郭冬雪^{1,2,3}, 胡 凤^{2,3}, 韩园园^{2,3}, 宋兆辉^{1,2,3*}, 何 毅^{2,3}

(1. 天津中医药大学, 天津 301617; 2. 天士力医药集团股份有限公司研究院
现代中药开发中心, 天津 300410; 3. 天士力医药集团股份有限公司 创新
中药关键技术国家重点实验室, 天津 300410)

摘要: 研制适合儿童的药物是治疗儿童疾病的先决条件, 尤其是药物的味道。中药的掩味研究, 具有很强的挑战性, 特别是治疗儿童患者的中药制剂。儿童中药口服固体制剂具有携带方便、便于储存等优点, 但往往具有苦味等不良口感, 大大降低了儿童对于中药的接受程度, 导致服药剂量不准确。掩味技术的应用是改善药物口感最直接的方式, 体内及体外口感评价技术对于药物制剂的口感改善起决定性作用。就近年来儿童中药口服固体制剂的掩味技术及口感评价方法进行综述, 同时对矫味剂的安全性进行总结归纳, 旨在为儿童中药口服固体制剂的掩味研究提供参考。

关键词: 掩味; 儿童口服固体制剂; 中药; 口感评价

DOI: 10.11954/ytctyy.202307039

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

中图分类号: R272

文献标识码: A

文章编号: 1673-2197(2023)07-0189-06



Research Progress on Taste Masking and Taste Evaluation Methods of Traditional Chinese Medicine for Pediatric

Guo Dongxue^{1,2,3}, Hu Feng^{2,3}, Han Yuanyuan^{2,3}, Song Zhaohui^{1,2,3*}, He Yi^{2,3}

(1. Tianjin University of Chinese Medicine, Tianjin 301617, China; 2. Development Center
of Modern Chinese Medicine, Research Institute of Tasly Holding Group Co. Ltd.,
Tianjin 300410, China; 3. National Key Laboratory of Critical Technology in Innovative
Chinese Medicine, Tasly Pharmaceutical Group Co., Ltd., Tianjin 300410, China)

Abstract: Medicines suitable for children are a prerequisite for treating children diseases, especially the taste of drugs. The study of traditional Chinese medicine is very challenging, especially for the treatment of pediatric patients. Oral solid dosage of traditional Chinese medicine which are convenient for carry and storage, but often has bad taste such as bitter taste, which greatly reduces children acceptance of traditional Chinese medicine, resulting in inaccurate dosage. The application of taste masking technology is the most direct way to improve the taste of drugs. In vivo and in vitro taste evaluation technology plays a decisive role in improving the taste of drug preparations. This paper reviews the taste masking techniques and taste evaluation methods of oral solid preparations of traditional Chinese medicine for children in recent years, and summarizes the safety of flavor correction agents, so as to provide reference for the research on taste masking of oral solid preparations of traditional Chinese medicine for children.

Keywords: Taste Masking; Pediatric Oral Solid Dosage; Traditional Chinese Medicine; Taste Evaluation

口服给药途径是一种相对安全、方便、经济的给药途径, 是儿科患者的首选给药途径, 分为口服固体制剂和口服液体制剂。固体制剂具有稳定性好、易于掩味、便于携带等特点; 液体制剂吸收快、易于服用, 但液体制剂存在稳定性差、难于贮存、给药剂量

不准确等缺点, 故口服固体制剂比口服液体制剂更有利于儿童使用^[1,2]。研制适合儿童的药物是治疗儿童疾病的先决条件, 尤其是药物的味道, 在很大程度上影响着儿童患者的接受程度, 进而影响药物的有效性。因此, 有部分学者认为, 在儿科人群中开展

收稿日期: 2022-07-27

基金项目: 国家科技重大专项: 中医药优势领域的创新中药关键技术开发研究(2017ZX09301005)

作者简介: 郭冬雪(1997—), 女, 天津中医药大学硕士研究生, 研究方向为中药制备工艺。E-mail: 2652777411@qq.com

通讯作者: 宋兆辉(1978—), 男, 天士力医药集团股份有限公司研究院高级工程师, 研究方向为中药新药研发与质量控制。E-mail: songzh@tasly.com

口味不佳产品的临床试验毫无意义^[3]。儿童对于药物制剂中的苦味成分容忍度较小,因此,儿童用药的掩味需求更加强烈,在开发儿童制剂时应特别注意药物的不良口感^[4]。掩味研究包括减少味蕾对不良味道的敏感度;隔断苦味药物和味蕾的接触,减少药物溶解;阻断药物与苦味蛋白受体的结合;将药物的分子结构进行改造修饰等。在应用掩味剂前,应考虑所用的掩味成分是否安全,并将其控制在安全剂量的范围内,避免掩味剂使用不当对儿童造成二次伤害;同时,要遵守中药苦味矫正原则^[5]。药物口感的评价在儿童药物开发方面至关重要,对于掩盖药物不良口感、提高儿童服药顺应性有重要作用。本研究主要对传统、新型掩味技术以及口感评价方法进行综述。

1 传统掩味方法

1.1 添加矫味剂

加入矫味剂是改善中药不良口感最简单的方法,在儿童药物研发方面最为常用^[6],其中甜味剂、芳香剂和苦味抑制剂在中药掩味中使用最多。

1.1.1 甜味剂 甜味剂一般分为天然甜味剂和合成甜味剂两种。常用的天然甜味剂包括蔗糖、蜂蜜、山梨醇、甜菊素、甘露醇、木糖醇等;常见的合成甜味剂包括三氯蔗糖、糖精钠、阿斯巴甜和甜蜜素、安赛蜜等。其中甜蜜素、甜菊素、木糖醇、阿斯巴甜为无糖型甜味剂,患有糖尿病的儿童可以正常服用^[6]。在添加矫味剂的过程中,也应该考虑矫味剂的安全性及用量的问题,保证用药的安全性。阿斯巴甜通过酶类分解为甲醇、天冬氨酸和苯丙氨酸,由于患有苯丙氨酸代谢缺陷的苯丙酮尿症患儿,体内会出现过多的苯丙氨酸累积,导致脑部伤害,因此对于苯丙酮尿症患儿要禁止摄入阿斯巴甜^[7,8];三氯蔗糖可能会对儿童肠内的细菌和消化酶产生影响,进而导致肠道发炎^[9]。儿童摄入糖精钠时也存在一定的安全问题,有调查显示,对磺胺类药物过敏的儿童不宜摄入糖精钠;摄入过多的山梨醇可能会导致儿童胃肠道疾病^[10]。有报道显示2~6岁儿童和7~12岁儿童安赛蜜、阿斯巴甜、三氯蔗糖、糖精钠和甜蜜素的每日摄入量高于其他年龄段,这可能是由于儿童体重较轻造成的,虽然甜味剂用量相对较少,但对儿童和婴幼儿也会产生安全性问题。因此,在添加矫味剂的过程中,也应考虑矫味剂的安全性及用量问题,以保证用药的安全性^[11,12]。

1.1.2 芳香剂 影响中药口感的因素有很多种,其中主要影响因素是嗅觉,芳香剂主要是通过嗅觉来改善药物的不良气味。大多数儿童制剂尤其是中药

复方制剂中常含有难闻的挥发油成分,使苦味在口腔中变得更加浓烈,加入芳香剂可以改善此类气味^[13]。芳香剂主要分为天然芳香剂与合成芳香剂,天然芳香剂是从薄荷、柠檬、麝香等动植物中提取的挥发性物质;合成芳香剂主要有草莓香精、菠萝香精、橘子香精、柠檬香精、西瓜香精等^[14]。何朝星等^[15]以阿斯巴甜和草莓香精为矫味剂,设计了5种含不同用量掩味剂的处方及不含矫味剂的空白处方,分别制成口崩片;采用电子舌结合志愿者感官评价,考察孟鲁司特钠口崩片的掩味效果,当处方中矫味剂总量为1.6 mg,其中阿斯巴甜与草莓香精比例为5:3时,口崩片的口味最佳。

1.1.3 苦味抑制剂 药物中的不良口感主要来自苦味,苦味抑制剂主要是通过阻断苦味成分产生的信号向大脑传递,或者与苦味成分竞争受体使苦味降低。目前,用于药物的苦味抑制剂主要有磷脂酸^[16]、大豆多糖^[17]、柑橘类黄酮^[18]、丙酰氨基酸衍生物^[19]、单宁酸、阿魏酸及其衍生物^[20]等。但苦味抑制剂在儿童中药制剂中应用较少,作用机制尚不明确,需要进一步考察研究。

1.2 传统包衣技术

包衣具有掩盖药物的不良气味、增加药物稳定性、控制药物释放部位和释放速度等作用^[21]。包衣原理是用适宜的包衣材料包裹在固体药物制剂表面,以阻止药物与味蕾接触,从而掩盖药物的不良口感^[22]。传统包衣类型主要有糖衣、薄膜衣和肠溶衣。糖衣片是最早使用的包衣类型,但包糖衣会使药物重量大大增加,现已逐渐替换为薄膜衣^[23]。应用薄膜包衣制药有较高的生产效率,较低的生产成本,因此在制药行业得到广泛应用。肠溶衣是由氢化油和表面活性剂组成的混合包衣液,在口腔和胃内不溶解,而是在肠内溶解发挥作用,从而掩盖药物的不良口感^[24]。杨慧杰^[25]将邻苯二甲酸羟丙甲基纤维素酯和卡波姆作为克拉霉素颗粒的薄膜包衣材料,邻苯二甲酸羟丙甲基纤维素酯在颗粒表面成膜的同时形成微孔,溶出介质通过微孔缓慢进入颗粒内部,体外溶出试验表明,在前10 min,药物释放度较低,而当溶出介质进入颗粒内层与卡波姆接触后,由于卡波姆的溶胀性能,会使外表面薄膜材料破裂,使药物在胃内快速释放,同时又能减少苦味物质在口腔内释放,从而达到掩味的目的。

1.3 包合技术

包合技术主要是利用主客分子的概念,以包合剂作为主分子,药物作为客分子,使药物完全或大部分被包合剂包合,阻断药物分子与味蕾的接触,以此来达到掩盖药物不良口感的目的^[26],主要包括环糊

精包合和制备成微囊。

1.3.1 环糊精包合 环糊精是由 α -1,4 糖苷键连接的一类环状低聚糖的总称,由多个葡萄糖单元组成,其内部疏水,外部亲。常见的有 α -环糊精、 β -环糊精、 γ -环糊精,其中 β -环糊精最为常用,主要用于掩味、提高生物利用度等。环糊精的内部空腔可以结合药物成分,空腔边缘的羟基也可以被不同的基团修饰,形成不同的环糊精衍生物,环糊精及其衍生物可以用于包合物的制备。药物被环糊精包合后,药物的不良味道可以降低^[27-31]。LI S 等^[32]为了掩盖盐酸阿托西汀的苦味,制备了 2-羟丙基- β -环糊精-盐酸阿托西汀包合物,当 2-羟丙基- β -环糊精与盐酸阿托西汀的比例为 4:1 时,几乎所有的盐酸阿托西汀被包合,苦味成分以包合物的形式留在口腔,在短期内不能接触舌头的味觉传感器,因此药物的苦味被掩盖。

1.3.2 微囊 微囊是以天然的或合成的高分子材料为囊膜,将药物作为囊心物进行包裹,从而减少药物与味蕾的接触而达到掩味的目的^[33]。药物微囊化可分为化学聚合微囊化、物理化学微囊化和机械微囊化。化学微囊化是将所选单体溶解在液芯材料中,然后分散在含有分散剂的水相中。物理化学过程是将药物分散在聚合物溶液中,通过加入酸或盐改变 pH 值或向分散介质中加入凝聚剂,使聚合物的溶解度部分降低,从溶液中析出而凝聚成微囊。机械微胶囊化主要方法为流化床涂层,溶剂蒸发/提取和喷雾干燥法。鲍光明等^[34]采用溶剂挥发法制备盐酸四环素微囊,通过对各组微囊产物载药和包封率指标进行综合考量,筛选出最佳制备工艺为内相溶剂(丙酮 3 mL+无水乙醇 1 mL)、囊芯盐酸四环素 150 mg、囊材聚丙烯酸树脂 VI 150 mg、乳化剂 Span-80 500 μ L 和抗黏剂硬脂酸镁 300 mg。体外溶出结果显示,该盐酸四环素微囊在口腔(pH 6.6)模拟溶液中释放速度较为缓慢,大部分盐酸四环素在口腔中不能及时释放,从而阻断其与味蕾接触,从而达到掩味的效果。

1.4 离子交换树脂

离子交换树脂是一种以聚苯乙烯或丙烯酸为骨架,与二乙烯基苯交联的高分子聚合物^[35]。离子交换树脂具有自身化学惰性,是通用的药物载体,也可通过离子交换树脂的具体性质,如酸碱性质及强度、交联程度及孔径、孔隙率的不同,按需选择离子交换树脂^[36]。离子交换树脂与离子化药物通过交换可电离的官能团形成药物树脂复合物,离子交换树脂不溶于水,只溶于酸性溶液或盐溶液,而人体唾液量有限,因此药物与树脂形成复合物后可以从减少药物

在口腔内的释放和延缓药物与味蕾受体结合两方面发挥掩味作用^[37]。GUIMARAES 等^[38]以 sodium polystyrene sulfonate (SPS), and polacrilin potassium (PP) 为离子交换树脂材料,来掩盖二磷酸氯喹 (CLP) 的苦味,在 pH 5.0 以下时,以 1:1 的药物—树脂比例制备氯喹树脂;通过体外溶出度测试评价其掩蔽味觉的效果,CLP-SPS 树脂释放氯喹约为 $(0.59 \pm 0.09)\%$, CLP-PP 树脂释放氯喹约为 $(5.05 \pm 1.75)\%$ 。两种树脂的氯喹释放量均低于 CLP 苦味阈值,在溶解的 5 min 内,几乎全部保持在 CLP 苦味阈值以下,因此可以判定掩味是有效的。此外,由 PP 树脂形成的氯喹—树脂被证明具有化学和物理稳定性,因此在儿科药物方面很有应用前景。

2 新型掩味方法

2.1 干粉包衣技术

干粉包衣技术不需使用大量有机溶剂或水,干燥时间与薄膜包衣技术相比大大缩短。干粉包衣技术主要是通过将包衣材料黏附在药粉表面,改变药物表面的物理性质,减少药物在口腔内的溶解,以此来改善苦味药物的口感^[39]。干粉包衣原理是在高剪切和高能作用下,粒子与粒子或粒子与设备间相互碰撞,客体粒子或包衣材料包裹在药物粒子的表面^[40],根据促进包衣材料黏附力的不同,主要分为 3 类:增塑剂干粉包衣、热黏合干粉包衣和静电干粉包衣。

2.1.1 增塑剂干粉包衣 增塑剂干粉包衣是利用喷雾将增塑剂与干粉包衣材料,使用不同类型的喷嘴喷向一些药粉的表面之后形成的。液体增塑剂能够润湿干粉包衣材料并且降低包衣材料成膜温度,但使用过多的增塑剂会使形成的衣膜表面不平整、光滑,为了使形成的衣膜均匀、平整,必须控制增塑剂的用量在合理范围内^[41]。

2.1.2 热黏合干粉包衣 该包衣是将包衣材料加热至熔融状态,并将其喷至药粉的表面,然后降温使其在药粉表面固化形成包衣膜的一种技术。热黏合干粉包衣无需使用其他溶剂,但包衣材料的熔点需低于 85 $^{\circ}\text{C}$,才适合使用热黏合干粉包衣技术^[42]。

2.1.3 静电干粉包衣 静电干粉包衣是利用静电喷枪的高电压形成的电场,在机械能和静电引力的作用下,带电包衣材料黏附于药粉表面,在高温下固化成膜形成的。该技术可以增强包衣材料在药粉上的附着力,故能提高药粉的包衣率,通过对包衣材料的用量大小进行控制,可以使衣膜在固体制剂表面更均匀^[42,43]。FENG B 等^[39]以淀粉为包衣材料,通过干粉包衣技术成功制备了三黄粉—淀粉复合物;添加涂层材料后,三黄粉中盐酸小檗碱的溶解降低,苦味降低,与三黄粉相比,三黄粉—淀粉复合物的溶

解率仅为混合材料的一半,根据电子舌测量和苦味评价方法,三黄粉-淀粉复合物的苦味低于三黄粉。综上所述,干粉包衣技术对降低三黄片的苦味是有效的。HONG J 等^[44]采用干粉包衣技术成功制备了甘露醇-盐酸小檗碱复合物,利用接触角、扫描电子显微镜和红外光谱对复合物的微观结构进行评价,微观结构表明甘露醇小颗粒成功地包覆在盐酸小檗碱表面,结合物理表征结果,复合材料具有甘露醇包覆在 BH 表面的特殊结构,苦味评价结果显示,复合材料的苦味较原粉明显降低。

2.2 Eudragit E 系列 pH 敏感型聚合物包衣

Eudragit E (EuE)是一种由二甲氨基乙基、甲基和甲基丙烯酸丁酯组成的阳离子共聚物。EuE 在 $\text{pH} < 5.5$ 时易溶,在 $\text{pH} > 5.58$ 时易膨胀,渗透性好^[44-47]。因此在口腔 $\text{pH} = 6.8 \sim 7.4$ 时,可以避免药物从聚合物基质中释放出来。但可立即溶解在 $\text{pH} = 1.0 \sim 1.5$ 的胃液中,同时与胃液接触后,能立即释放药物^[48]。BASHEER A K 等^[49]首次报道了作为一种非晶态固体分散制备方法的 pH 相关凝聚法,该方法是将药物和聚合物载体溶解于调节到一定 pH 值的水中,然后通过逐渐改变 pH 值进行固体分散体颗粒的沉淀,使用低黏度聚乙二醇作为增强溶解度的添加剂,增强非晶化,从而实现味觉掩蔽和药物负载。

2.3 热熔挤出技术

热熔挤出技术是一种掩盖药物苦味的新技术,通过药物和辅料分子间相互作用,降低药物和味蕾的接触而达到掩味的目的^[50]。其主要设备是双螺杆热熔挤出机,此技术是将药物和辅料(单硬脂酸甘油酯,甘油双硬脂酸甘油酯,甘油二苯酸,羟丙基纤维素^[51,52],氨基甲基丙烯酸酯共聚物等^[53])在适宜的温度下,通过螺杆的传送、混合和剪切的作用充分混合,将药物颗粒分散在辅料中,大多数会产生固体分散^[48],但这是一种区别于传统固体分散体的制备方式,热熔挤出技术在制作技术上具有工序少、不使用溶剂、可连续操作的优势^[54]。DHANANJAY M 等^[55]分别以 Eudragit EPO 和 Soluplus 作为掩蔽剂和增溶剂,采用热熔挤出技术进行味觉掩蔽,将利尿剂通过热熔挤出嵌入到 Eudragit EPO 和 Soluplus 基质中。通过测定,利尿剂在 $\text{pH} 6.8$ 磷酸盐缓冲液中的释放释放量 $< 10\%$,表明其在唾液中的释放极为有限,从而避免了苦味。

2.4 固体脂质体纳米技术

固体脂质体纳米粒是一种以硬脂酸、卵磷脂、三酰甘油等固体脂类原料为基质,药物被包裹于脂质核中制成 $10 \sim 1\,000\text{ nm}$ 粒径的固体脂质体纳米粒子的给药体系,药物集中在内部,被固体脂质包裹,并和

最外层的表面活性剂共同形成实心三层结构,被称为固体脂质体纳米粒,也称为固体脂质体,药物通过固体脂质体表面的活性剂以及固体脂质与味蕾隔绝而达到掩味的效果^[56]。ZHANG 等已经报道了反脂质基纳米颗粒可以通过形成核壳结构来溶解液体油中的亲水性药物。生物相容性磷脂是反脂质基纳米颗粒的重要材料,具有两亲性,它们能够通过自组装将亲水性分子困在它们的极性核心中。此外,它们的尾部形成一层非极性涂层,帮助纳米粒子均匀地分散在反脂质基纳米颗粒的独特结构中,使亲水药物在不使用有机溶剂的情况下“溶解”在熔融的固体脂质中。口腔中没有脂肪酶,因此反脂质基纳米颗粒结构在几乎没有任何药物释放的情况下得以维持,这极大减少了药物的苦味^[57]。这种新型纳米技术能够改善药物水溶性低和药物的不良口味^[58]。

3 口感评价方法

3.1 体外评价方法

3.1.1 电子舌评价法 电子舌评价法是通过原药物和掩味药物之间的信号差异来进行掩味效果评价,其作用原理是电子舌系统通过不同选择性的化学传感器阵列模拟舌头识别溶液中的掩味药物,将测量结果传递至计算机进行分析,并利用软件处理信号计算结果进行评价^[59]。有多种测量方法可用于评估味道电子舌,如伏安法、电位法和光质量发射技术。制药行业中最常用的 e 舌是由多通道风味系统组成的,e 舌是一种使用一系列传感器的系统,能够通过膜传感器和电化学技术检测单个物质以及复杂的混合物^[60]。

3.1.2 体外溶出实验 体外溶出实验方法是通过定量检测药物在模拟口腔溶液中的药物释放量,以此来评价药物的掩味效果^[61]。体外溶出实验更适用于固体药物,而不是溶液配方,溶出限度(如 5 min 累积溶出量 $\leq 10\%$)需要根据药物的苦味强度或苦味阈值来制定。目前还没有药物在口腔内释放的调控参数,已发表的利用体外药物溶出度方法评价药物适口性的研究采用了一系列的溶出介质^[62]。

3.1.3 模糊数学综合评价法 模糊数学综合评价法以模糊数学理论为基础,把定性评价转化为定量评价,通过模糊数学的隶属度和隶属函数理论,将影响药物口感的多因素间关系进行数学抽象化,并建立理想化评价模式,其最大优点是能够对受到多种因素制约的药物口感作出总体评价,但也存在计算复杂,易出现评价模糊、分辨率变差,甚至评判失效等问题^[63]。

3.2 体内评价方法

常用的体内评价方法包括动物偏好实验、人体口尝法等。

3.2.1 动物偏好试验 动物偏好试验是基于动物对喜好的、或厌恶的味觉刺激有固有的舔食行为和反应,与人类类似。因为人类的味觉感知能力与大鼠相当,大鼠的味觉结构和偏好与人类相似,利用大鼠行为回避模型进行味觉评估是一种很好的替代人类小组研究的方法,通常大鼠回避苦味药物的行为是减少对苦味药物的舔舐,且随着溶液中苦味物质浓度的增加,舔舐率相应降低,出现下巴摩擦、前肢连动和摇头等排斥行为^[61,64]。

3.2.2 人体口尝法 人体口尝法是最直接反映药物真实口感的方法,但健康问题、个人偏好和个人对味道的感知等原因都会影响对味觉的评价,这使得用人体口尝法进行味觉评估变得更加复杂,尤其是在儿童志愿者中进行药物口感评价。从儿童心理和行为特点来看,儿童对于口感的评价和表达能力不成熟,难以客观、清晰地表达出品尝药品后的感受。目前主要以成人为志愿者对儿童的药物进行口感评价,最后再酌情考虑是否要在儿童群体中进行口感评价^[61]。

4 展望

药物制剂的口感对于患儿来说至关重要,尤其对于中药固体制剂,很多疗效显著的中药固体制剂很难向市场推广,主要原因就是中药制剂口感较差,导致儿童服药顺应性差。中药制剂主要通过添加矫味剂进行掩味,其次是包合技术,较少应用或研究干粉包衣技术、微囊技术、离子交换树脂、固体分散技术等。目前,对于西药和某些液体制剂的掩味研究较多,对于中药固体制剂的掩味研究较少,尤其是对儿童中药口服固体制剂的研究更少,主要是由于中药制剂组成成分多且方剂复杂,往往不止一种成分具有不良口感,使得掩味研究更加困难;并且儿童对于药物的不良口感容忍度较小,需要进行的验证工作深度和工作量也较大。随着制药技术的发展,传统的掩味方法的应用日渐成熟。近年来,药学研究工作者们开始进行新型掩味技术和方法的开发与应用,但是由于材料、设备和技术的限制,运用到实际生产的掩味方法和技术非常少,很多药物的掩味特性评价指标体系和评价方法有待进一步完善和规范,需要做到药用辅料对人体无害、添加剂量符合国家规定、不影响中药的有效成分、成本不宜过高等^[50]。建立合理的口感评价方法对于药物开发至关重要,各种口感评价方法都有其优缺点,在口感评价的过程中,应采用多方法联用,以确保结果的准确性。

参考文献:

[1] 孙军娣,张自强,何淑旺,等. 儿童口服给药固体新剂型研究进

- 展[J]. 中国药科大学学报,2019,50(6):631-640.
- [2] 李宁,蒋境兴,武英茹,等. 中国儿科药品常用剂型研究进展及前景分析[J]. 药物评价研究,2022,45(1):193-200.
- [3] 马礼俊,姜紫薇,冉春浪,等. 2020年版《中国药典(一部)》儿童中成药收载情况分析[J]. 中国药业,2021,30(4):6-8.
- [4] JIALE L, CONGHUI L, HUI Z, et al. Preparation of azithromycin amorphous solid dispersion by hot-melt extrusion: an advantageous technology with taste masking and solubilization effects[J]. Polymers, 2022, 14(3):495-495.
- [5] 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,2007,20(15):1171-1174.
- [6] 魏晓嘉,万国慧,李佳园,等. 中药制剂矫味技术及评价方法的研究进展[J]. 中国药房,2021,32(8):1009-1013.
- [7] 谢鹏,刘星,杨旭萍. 常见人工甜味剂的介绍及其发展建议[J]. 现代食品,2021,31(3):77-82.
- [8] KAMILA C, ALEKSANDRA P, ALEKSANDRA R, et al. Aspartame-true or false? Narrative review of safety analysis of general use in products[J]. Nutrients, 2021, 13(6):1957.
- [9] 高飞,李艳如,杨畅,等. 甜味物质应用进展及风险评价[J]. 农产品加工,2022,25(1):57-61.
- [10] 吴飞,夏新风,葛改变,等. 基于口感改善的中药临方制剂依从性提高策略探讨[J]. 上海中医药大学学报,2022,36(1):1-7.
- [11] 孙立霞,申向荣,赵晓霞,等. 中药口服制剂中辅料应用的常见问题[J]. 中成药,2021,43(11):3129-3132.
- [12] 常炯炯,雍凌,肖潇,等. 我国食品甜味剂联合使用情况及累积风险评估[J]. 毒理学杂志,2021,35(3):184-192.
- [13] 王俊杰,冯怡,徐德生. 药物掩味技术的研发进展与应用[J]. 中国药理学杂志,2006,26(19):1444-1448.
- [14] 寿虹,陈黎. 药物苦味的掩盖方法研究[J]. 山东中医杂志,2002,26(5):302-304.
- [15] 何朝星,杜宇坤,杨鑫,等. 应用电子舌和感官评定方法考察孟鲁司特钠口崩片的掩味效果[J]. 中国药理学杂志,2020,55(16):1354-1357.
- [16] 杜阳吉,梁丽敏,刘春风. 磷脂酸的制备及应用研究进展[J]. 农产品加工,2016,29(20):58-60.
- [17] 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.
- [18] JIALI H, YUJING L, CHENGLONG G, et al. The study of citrus-derived flavonoids as effective bitter taste inhibitors[J]. Journal of the science of food and agriculture, 2021, 101(12):5163-5171.
- [19] 段婷婷. 含氨基酸结构的浓厚感物质及苦味抑制剂研究[D]. 武汉:华中农业大学,2015.
- [20] 朱婉清. 阿魏酸及其衍生物的合成与苦味抑制研究[D]. 广州:华南理工大学,2013.
- [21] 林倩,赵赞赞,柏道鸣,等. 瓜蒌滴丸安慰剂的制备及其效果评价[J]. 现代药物与临床,2021,36(7):1379-1382.
- [22] 袁春平,区淑蕴,侯惠民. 膜控释药片剂的包衣技术研究进展[J]. 中国医药工业杂志,2019,50(2):139-147.
- [23] 黄茜,季巧遇. 中药苦味物质掩味技术及应用[J]. 亚太传统医药,2017,13(22):74-76.
- [24] 胡德美,郑霏艳,尹文凤,等. 矫味剂在掩盖中药苦味中的应用[J]. 云南中医中药杂志,2017,38(10):86-88.
- [25] 杨慧杰. 克拉霉素掩味颗粒的处方工艺及性能研究[D]. 武汉:湖北工业大学,2020.
- [26] 康俊丽,韩德恩,黄海英,等. 关于中药掩味新思路的探讨[J]. 中药材,2017,40(8):1987-1990.

- [27] LIU T, WAN X, LUO Z, et al. A donepezil/cyclodextrin complexation orodispersible film: Effect of cyclodextrin on taste-masking based on dynamic process and in vivo drug absorption[J]. Asian Journal of Pharmaceutical Sciences, 2019, 14(2): 183-192.
- [28] 田亚超, 袁超, 刘祎祯, 等. β -环糊精辅助制备脱臭速溶大蒜粉[J]. 中国调味品, 2021, 46(8): 92-95.
- [29] 赵传靓, 王子婕, 闫仪, 等. 环糊精多孔聚合物对水中染料分子的吸附性能及主客效应[J]. 环境科学, 2022, 43(2): 907-919.
- [30] 聂晓娟, 李霞, 马红艳. 环糊精聚合物的合成及应用研究[J]. 精细化工, 2019, 36(12): 2364-2370, 2377.
- [31] 肖姗姗, 吉时蕾, 蒋欣欣, 等. 环糊精及其衍生物在药物制剂中的应用[J]. 聊城大学学报(自然科学版), 2021, 34(6): 77-83, 91.
- [32] LI S, ZHANG Y, KHAN A R, et al. Quantitative prediction of the bitterness of atomoxetine hydrochloride and taste-masked using hydroxypropyl- β -cyclodextrin: A biosensor evaluation and interaction study[J]. Asian Journal of Pharmaceutical Sciences, 2020, 15(4): 492-505.
- [33] 邓晓彬. 苦味形成机理与中药苦味掩味技术的研究概况[J]. 中医药导报, 2008, 23(5): 119-121.
- [34] 鲍光明, 王子芳, 林埴, 等. 四环素胃溶微囊的制备工艺及其体外释放性能研究[J]. 动物医学进展, 2019, 40(12): 54-57.
- [35] 吕白, 王彬彬, 杨国宝, 等. 药物掩味用聚合物研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2020, 47(11): 922-927.
- [36] 李用珍, 王利民, 李树英, 等. 离子交换树脂在药物传递系统中的应用[J]. 齐鲁工业大学学报, 2017, 31(6): 33-39.
- [37] 苏峰, 严家丽, 李颖, 等. 离子交换树脂作为载体在缓控释及掩味等药物制剂中的应用研究进展[J]. 中南药学, 2020, 18(11): 1852-1857.
- [38] GUIMARÃES T F, VITAL I C F, SOUSA E G R, et al. Investigation of chloroquine resinate feasibility and in vitro taste masking evaluation for pediatric formulations[J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2022, 23(2): 69-69.
- [39] FENG B, WU Z-F, HE J, et al. A novel bitter masking approach: Powder coating technology-take Sanhuang tablets as an example[J]. Journal of Drug Delivery Science and Technology, 2019, 52: 46-54.
- [40] 朱卫丰, 陈富财, 刘文君, 等. 基于粒子设计原理的中药粉体改性研究进展[J]. 药学学报, 2013, 57(6): 1-26.
- [41] 王艳红. 固体制剂干法包衣工艺的研究进展[J]. 生物技术世界, 2015, 30(3): 104.
- [42] 于盼盼, 杨秋霞, 侯琳, 等. 干粉包衣技术的概况及应用进展[J]. 中国医药工业杂志, 2019, 50(5): 471-477.
- [43] 袁凤, 杨庆良, 杨燕, 等. 药物固体制剂静电干粉包衣技术研究进展[J]. 中国药理学杂志, 2018, 53(20): 1709-1713.
- [44] HONG J, DINGKUN Z, JING H, et al. A Novel method to mask the bitter taste of berberine hydrochloride: Powder surface modification[J]. Pharmacognosy Magazine, 2018, 14(54): 253-260.
- [45] JULIANA D S, SILVEIRA D S G, CALLEGARO V M, et al. Eudragit®: A versatile family of polymers for hot melt extrusion and 3D printing processes in pharmaceuticals[J]. Pharmaceutics, 2021, 13(9): 1424-1424.
- [46] 王丽红. pH 依赖型尤特奇应用研究进展[J]. 海峡药学, 2020, 32(3): 14-18.
- [47] E A H, ALASTAIR C, CATHERINE T, et al. Electrospinning optimization of eudragit E PO with and without chlorpheniramine maleate using a design of experiment approach[J]. Molecular Pharmaceutics, 2019, 16(6): 2557-2568.
- [48] AL-KASMI B, ALSIRAWAN M B, BASHIMAM M, et al. Mechanical microencapsulation: The best technique in taste masking for the manufacturing scale-effect of polymer encapsulation on drug targeting[J]. Journal of Controlled Release, 2017, 260: 134-141.
- [49] BASHEER A K, BASHIR A M H D, ANANT P, et al. Aqueous and pH dependent coacervation method for taste masking of paracetamol via amorphous solid dispersion formation[J]. Scientific Reports, 2021, 11(1): 8907-8907.
- [50] 陈丹丹, 平其能, 蒋曙光. 儿童药物制剂掩味技术研发进展[J]. 药学进展, 2018, 42(8): 615-621.
- [51] XUE H, DING-KUN Z, FANG Z, et al. A novel strategy for bitter taste masking of gankeshuangqing dispersible tablets based on particle coating technology[J]. Pharmacognosy Magazine, 2017, 13(51): 400-406.
- [52] 杨硕, 王立, 张文君, 等. 热熔挤出技术在药物制剂中的应用进展[J]. 药学研究, 2017, 36(11): 664-666.
- [53] FORSTER S P, LEBOWITZ D B. Continuous melt granulation for taste-masking of ibuprofen[J]. Pharmaceutics, 2021, 13(6): 863-863.
- [54] 孟佳. 热熔挤出技术在药物制剂领域的应用[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(12): 192-193.
- [55] DHANANJAY M, PRAVIN C, SMITA M. Taste masking by hot melt extrusion without loss of bioavailability for pediatrics[J]. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 2019, 11(7): 7-13.
- [56] 肖珍, 李周, 孙杨杨, 等. 中成药掩味技术研究进展[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(2): 333-339.
- [57] YADAN Z, LIAO S, TAO W, et al. Taste masking of water-soluble drug by solid lipid microspheres: A child-friendly system established by reversed lipid-based nanoparticle technique[J]. The Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2020, 72(6): 776-786.
- [58] YANPING D, LIAN S, YAN Y, et al. Development of nanoparticle-based orodispersible palatable pediatric formulations[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2021, 596 (prepublish): 202-206.
- [59] 许雅琪, 叶军, 高越, 等. 口服制剂中苦味物质矫掩味的高分子材料概述[J]. 中国药师, 2021, 24(1): 132-138.
- [60] VITÓRIA G M D, SOUZA M M, CRISTINI G P, et al. The use of electronic tongue and sensory panel on taste evaluation of pediatric medicines: A systematic review[J]. Pharmaceutical Development and Technology, 2021, 26(2): 119-137.
- [61] 张威风, 王晓玲, 翟光喜, 等. 儿童用药口感评价方法研究进展[J]. 中国医药, 2021, 16(9): 1407-1411.
- [62] CHEUNG L C, NGUYEN M, TANG E, et al. Taste evaluation of a novel midazolam tablet for pediatric patients: In vitro drug dissolution, in vivo animal taste aversion and clinical taste perception profiles[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2018, 535(1-2): 194-200.
- [63] 刘倩, 范红, 邓雨娇, 等. 药物制剂口感评价方法及其在中药制剂中的应用进展[J]. 中成药, 2022, 44(5): 1531-1534.
- [64] 姜红, 张定堃, 林俊芝, 等. 生物检测方法在制剂口感评价中的应用进展[J]. 中成药, 2017, 39(3): 588-592.

(编辑: 陈湧涛)