

过程控制

基于电子舌技术的盐酸氨溴索直服颗粒掩味研究^{*}刘萌^{1,2}, 张娜², 许卉¹, 沈丽萍³, 朱广辉³, 陈华², 庾莉菊^{2**}

(1. 烟台大学药学院, 烟台 264005; 2. 中国食品药品检定研究院, 北京 102629;

3. 北京科信必成医药科技发展有限公司, 北京 100083)

摘要 目的: 研究矫味物料和掩味层增重对盐酸氨溴索苦味的改善效果, 建立客观、科学的口感评价方法。**方法:** 采用电子舌技术, 对矫味物料和掩味层增重的掩味效果进行评价, 并对比盐酸氨溴索直服颗粒与 15 种已上市的盐酸氨溴索制剂的适口性; 对电子舌数据进行主成分分析和载荷分析。**结果:** 矫味物料能够掩盖盐酸氨溴索本身的苦味; 随着掩味层增重变大盐酸氨溴索直服颗粒样品溶液的苦味值降低; 在苦味与甜味方面, 盐酸氨溴索直服颗粒相较于 15 种已上市的盐酸氨溴索制剂具有明显的优势。**结论:** 利用电子舌技术, 能够精准评估矫味效果及不同样品之间的味觉差异, 建立了盐酸氨溴索直服颗粒苦味掩盖效果的评价方法, 为儿童口服制剂的掩味研究提供新的思路和方法。

关键词: 盐酸氨溴索; 直服颗粒; 电子舌; 掩味; 主成分分析

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 0254-1793(2025)03-0537-06

doi: 10.16155/j.0254-1793.2024-1281

Study on taste masking of ambroxol hydrochloride direct oral granules based on electronic tongue technology^{*}LIU Meng^{1,2}, ZHANG Na², XU Hui¹, SHEN Li-ping³, ZHU Guang-hui³,
CHEN Hua², YU Li-ju^{2**}

(1. School of Pharmaceutical Science, Yantai University, Yantai 264005, China; 2. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China; 3. Beijing CoSci Med-Tech Co., Ltd., Beijing 100083, China)

Abstract Objective: To investigate the improvement in bitter taste of ambroxol hydrochloride by the corrective materials and weight gain of the taste-masking layer, and to establish an objective and scientific taste evaluation method. **Methods:** The taste-masking effects of corrective materials and taste-masking layer weighting were evaluated using electronic tongue technology, and the palatability between ambroxol hydrochloride direct oral granules and 15 marketed preparations of ambroxol hydrochloride were compared. The electronic tongue datas were subjected to principal component analysis and loadings analysis. **Results:** The corrective materials were able to mask the bitter taste of ambroxol hydrochloride. The bitter value of the sample solution of ambroxol hydrochloride direct

* 国家局药品监管科学体系建设重点项目 (RS2024H001)

** 通信作者 Tel: (010) 53851601; E-mail: yuliju@nifdc.org.cn

第一作者 Tel: 18009374339; E-mail: liumen2020@126.com

oral granules decreased as the masking layer gained weight. In terms of bitterness and sweetness, ambroxol hydrochloride oral direct granules had a clear advantage over 15 marketed formulations. **Conclusion:** Using the electronic tongue technology, the taste correction effect and the taste difference between different samples can be accurately assessed, and an evaluation method for the bitter taste masking effect of ambroxol hydrochloride direct oral granules has been established, which provides new ideas and methods for the taste masking study of oral preparations for children.

Keywords: ambroxol hydrochloride; direct oral granules; electronic tongue; taste-masking; principal component analysis

盐酸氨溴索 (ambroxol hydrochloride) 是一种黏痰溶解剂及肺表面活性物质合成促进剂, 主要用于治疗急、慢性呼吸道疾病引起的痰液黏稠、咳痰困难等^[1]。盐酸氨溴索因本身具有苦味, 极大地限制了其在儿童剂型开发及临床上的应用^[2]。因此, 如何改善药物的苦味成为了药物研发过程中亟待解决的问题。

目前国内上市的盐酸氨溴索口服制剂主要包括口服溶液、片剂、颗粒剂、滴剂和糖浆等。然而, 这些制剂未能有效掩盖药物的苦味, 导致患者在服用后仍然会感受到明显的不良味道, 进而产生厌烦感。此外, 对于颗粒剂而言, 高含糖量易导致吸潮和结块, 造成药效降低, 且其保存时间受到限制, 减少了实际应用价值。为了解决上述问题, 研究人员开发了盐酸氨溴索直服颗粒, 这种改良型制剂的载药微丸由内至外依次是载药丸芯、隔离层和掩味层, 且载药微丸的外部混合了矫味剂和顺滑剂, 能够使患者在服用时无需饮水即可轻松吞咽, 尝试改善儿童用药的依从性^[2]。结合本品的剂型特点和目标使用人群, 研发中面临着如何客观评价其口感的难题。

在儿童口服制剂的研发过程中, 口感评价至关重要。口感评价方法有动物偏好实验、口尝法、电子舌等^[3]。传统的动物偏好实验、口尝法虽各有特点, 但存在明显的局限性。动物偏好实验通常采用双瓶偏好实验或单瓶摄取实验来判断受试动物的味觉偏好及动物反应与药物浓度的相关性, 但其与人体味觉感知机制的一致性仍值得商榷^[4]。口尝法虽能直观反映人体感官体验, 但受试者的安全风险 (如毒性、刺激性成分) 与个体主观偏差 (如年龄、味觉敏感度) 仍是我们需要考虑的问题^[5]。近年来, 电子舌作为一种新兴的智能感官技术, 能够测定单一物质及各种物质的混合物, 越来越多地应用于药物制剂的味道评估^[6]。

电子舌在活性药物成分的表征、配方开发、不同产品质量的比较等方面均有应用。Harada 等^[7]采用电子舌表征盐酸丙哌维林的味道及各种掩蔽剂在盐

酸丙哌维林口崩片中的掩味效果, 研究表明电子舌的结果与口尝法结果吻合。Woertz 等^[8]对布洛芬混悬剂的 3 种专利产品和 11 种仿制产品进行口感比较, 结果表明, 电子舌能够检测出不同产品之间的差异。

本研究基于电子舌技术, 拟从 2 个方面进行探讨: 一是建立新方法对矫味物料及掩味层增重的掩味效果进行评价; 二是对比盐酸氨溴索直服颗粒与 15 种已上市的盐酸氨溴索制剂的适口性。

1 仪器与试药

1.1 仪器 Insent 公司的味觉分析系统 (TS-5000Z); 十万分之一电子天平 (XP205DR, METTLER TOLEDO 公司); Milli-Q 超纯水机 (Millipore 公司)。

1.2 试药 氯化钾 (批号 20240103)、酒石酸 (批号 20160322)、氯化银 (批号 20231128)、氢氧化钾 (批号 20200828)、盐酸 (批号 20231121)、盐酸奎宁 (批号 20230912), 均购自国药集团化学试剂有限公司; 谷氨酸钠 (批号 34230913001)、单宁酸 (批号 220403)、*iso-α-acid* (批号 230403), 均购自北京索莱宝科技有限公司; 乙醇 (批号 R142660), 购自北京迪科马科技有限公司。纯化水为实验室自制。

盐酸氨溴索对照品 (中国食品药品检定研究院, 批号 100599-202106, 纯度 100%); 盐酸氨溴索直服颗粒 (自制, 规格 15 mg, 批号 X0101、X0102、X0103); 盐酸氨溴索分散片 (厂家 A, 规格 30 mg); 盐酸氨溴索口服溶液 (厂家 B, 规格 100 mL: 0.3 g); 盐酸氨溴索口服溶液 (厂家 C, 规格 100 mL: 0.3 g); 盐酸氨溴索口服溶液 (厂家 D, 规格 100 mL: 3 g); 盐酸氨溴索口服溶液 (厂家 E, 规格 5 mL: 15 mg); 盐酸氨溴索口服溶液 (厂家 F, 规格 1 mL: 3 mg); 盐酸氨溴索口服溶液 (厂家 G, 规格 100 mL: 0.3 g); 盐酸氨溴索口服溶液 (厂家 H, 规格 10 mL: 30 mg); 盐酸氨溴索口服溶液 (厂家 I, 规格 100 mL: 0.3 g); 盐酸氨溴索糖浆 (厂家 J, 规格 60 mL: 0.36 g 及 100 mL: 0.6 g); 盐酸

氨溴索口服溶液(厂家K,规格0.30%);盐酸氨溴索颗粒(厂家L,规格15 mg);盐酸氨溴索滴剂(厂家M,规格50 mL:0.75 g);盐酸氨溴索口服溶液(厂家N,规格0.60%);盐酸氨溴索口服溶液(厂家O,规格0.30%)。

2 溶液配制

2.1 基准溶液 精密称定酒石酸0.045 g和氯化钾2.240 g,置1 000 mL量瓶中,加水溶解并稀释至刻度,摇匀,即得。

2.2 负极清洗溶液 取水500 mL,置1 000 mL量瓶中,加入乙醇300 mL,混合均匀,再加入 $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸溶液100 mL混匀,加水溶解并稀释至刻度,摇匀,即得。

2.3 正极清洗溶液 精密称定氯化钾7.460 g,置1 000 mL量瓶中,用水500 mL溶解后,再依次加入乙醇300 mL, $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 氢氧化钾溶液10 mL,充分混匀,加水定容至刻度,摇匀,即得。

2.4 参比溶液 精密称定氯化钾0.745 g,置1 000 mL量瓶中,加水溶解定容至刻度,摇匀,即得。

3 样品测定

根据前期对方中辅料成分及制剂工艺所具有掩味作用的研究,初步确定矫味物料与掩味层增重是影响口感的关键因素。鉴于此,进一步针对盐酸氨溴索苦味的改善情况从以下3个方面展开研究。

3.1 处方量矫味物料的掩味效果 结合处方设计,配制高、中、低不同浓度的样品,比较加入矫味物料前后样品的响应差异。其中,A2~A4,为含不同浓度盐酸氨溴索的3份溶液;A5~A7,为按处方比例配制的同时含盐酸氨溴索和矫味物料的3份溶液,详见表1。具体的制备方法:分别将原料药3.75、18.75、187.5 mg溶解在100 mL参比溶液中得到样品A2~A4,依据原料药的称量值加入相应的处方量矫味物料得到样品A5~A7。测试方法按照标准操作规程进行^[9]。传感器在使用前经过校准和验证,每个样品测量4次。每1次的测量包括测量参比溶液的响应值(V_r),然后测量样品溶液的响应值(V_s),短暂清洁程序,以及测量余味的响应值(V_r')。通过确定短暂清洁程序后物质吸附到脂质膜上引起的膜电位变化来测量余味。传感器的味道输出[也称为相对值(R)]和余味输出[也称为CPA值(吸附引起的膜电位变化)]均根据传感器对参比溶液的响应值(V_r)计算得出的。

表1 不同样品的组成成分

Tab. 1 Composition of different samples

编号 (No.)	盐酸氨溴索浓度 (concentration of ambroxol hydrochloride)/ ($\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	甜味剂浓度 (sweetener concentration)/ ($\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	香精浓度 (flavor concentration)/ ($\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$)
A1	0	0	0
A2	0.037 5	0	0
A3	0.187 5	0	0
A4	1.875	0	0
A5	0.037 5	1.554 5	0.050 9
A6	0.187 5	7.777 3	0.254 6
A7	1.875	77.772 5	2.546 3

3.2 掩味层不同增重的掩味差异 取不同掩味层增重的盐酸氨溴索直服颗粒共3批,样品B2~B4代表掩味层增重依次变大,详见表2。具体的制备方法是将3批直服颗粒各10袋溶解在80 mL参比溶液中制备成溶液。测试方法见“3.1”项。

表2 不同掩味层增重的盐酸氨溴索制剂信息

Tab. 2 Information on formulations of ambroxol hydrochloride with different masked flavor layers for weight gain

编号 (No.)	样品名称 (sample name)	盐酸氨溴索目标浓度 (target concentration of ambroxol hydrochloride)/ ($\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	掩味层增量 (flavor- masking layer for weight gain)/%
B1	参比溶液 (reference solution)	0	—
B2	盐酸氨溴索直服颗粒溶液 (ambroxol hydrochloride direct oral granule solution)	1.875	10
B3	盐酸氨溴索直服颗粒溶液 (ambroxol hydrochloride direct oral granule solution)	1.875	20
B4	盐酸氨溴索直服颗粒溶液 (ambroxol hydrochloride direct oral granule solution)	1.875	30

3.3 不同厂家制剂之间的适口性差异 取盐酸氨溴索制剂共18批,包括来自16家生产单位的口服溶液、糖浆、分散片、颗粒、滴剂和直服颗粒,详见表3。模拟服药方式制备各制剂的溶液,即得相应的样品^[10],具体的制备方法:口服溶液,取样品直接进行测试;糖浆,将样品与参比溶液按1:1比例混合均匀,即得;滴剂,将样品与参比溶液按1:4比例混合均匀,即得;分散片和颗粒,取1片或1袋分别溶解在60 mL参比溶液中;直服颗粒,取10袋溶解在80 mL参比溶液中。测试方法见“3.1”项。

表 3 不同厂家的盐酸氨溴索制剂信息

Tab. 3 Information on ambroxol hydrochloride formulations from different manufacturers

编号 (No.)	制剂名称 (formulation)	样品浓度 (sample concentration)	制剂规格 (specification)
C01	盐酸氨溴索分散片溶液 (ambroxol hydrochloride dispersible tablet solution)	0.5	30 mg
C02	盐酸氨溴索口服溶液 (ambroxol hydrochloride oral solution)	3	100 mL: 0.3 g
C03	盐酸氨溴索口服溶液 (ambroxol hydrochloride oral solution)	3	100 mL: 0.3 g
C04	盐酸氨溴索口服溶液 (ambroxol hydrochloride oral solution)	3	100 mL: 0.3 g
C05	盐酸氨溴索口服溶液 (ambroxol hydrochloride oral solution)	3	5 mL: 15 mg
C06	盐酸氨溴索口服溶液 (ambroxol hydrochloride oral solution)	3	1 mL: 3 mg
C07	盐酸氨溴索口服溶液 (ambroxol hydrochloride oral solution)	3	100 mL: 0.3 g
C08	盐酸氨溴索口服溶液 (ambroxol hydrochloride oral solution)	3	10 mL: 30 mg
C09	盐酸氨溴索口服溶液 (ambroxol hydrochloride oral solution)	3	100 mL: 0.3 g
C10	盐酸氨溴索糖浆 (ambroxol hydrochloride syrup)	3	60 mL: 0.36 g; 100 mL: 0.6 g
C11	盐酸氨溴索口服溶液 (ambroxol hydrochloride oral solution)	3	0.30%
C12	盐酸氨溴索颗粒溶液 (ambroxol hydrochloride granule solution)	0.25	15 mg
C13	盐酸氨溴索滴剂溶液 (ambroxol hydrochloride drop solution)	3	50 mL: 0.75 g
C14	盐酸氨溴索口服溶液 (ambroxol hydrochloride oral solution)	6	0.60%
C15	盐酸氨溴索口服溶液 (ambroxol hydrochloride oral solution)	3	0.30%
X0101	盐酸氨溴索直服颗粒溶液 (ambroxol hydrochloride direct oral granule solution)	1.875	15 mg
X0102	盐酸氨溴索直服颗粒溶液 (ambroxol hydrochloride direct oral granule solution)	1.875	15 mg
X0103	盐酸氨溴索直服颗粒溶液 (ambroxol hydrochloride direct oral granule solution)	1.875	15 mg

3.4 数据分析 使用 Origin 2021 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) 和载荷分析 (loadings)。其中,PCA 通过线性组合将电子舌数据进行处理,能够在保留关键信息的同时有效降低数据的维数,将矩阵多项复杂指标转化为几个简单的综合指标并进行可视化分析^[11]。

4 实验结果

4.1 处方量矫味物料的掩味效果 矫味物料能够掩盖原料药本身的苦味。由图 1-A 可知,传感器测得味觉包括盐酸盐类产生的回味 (BT0)、甜味 (GL1)、苦味 (C00)、涩味 (AE1)、酸苦味的回味 [CPA (C00)]、涩味

的回味 [CPA (AE1)]、基本苦味的回味 (AN0)。样品 A1~A7 在 BT0、AN0、GL1 传感器上均有响应。不同浓度的原料药在传感器上的响应具有差异,在基本苦味的回味传感器上样品响应由强到弱的顺序是 A4、A3、A2,在甜味传感器上样品响应由强到弱的顺序是 A2、A3、A4,随着原料药的浓度增加其苦味值依次增加;加入矫味物料后的原料药在传感器上的响应也具有差异,在基本苦味的回味传感器上样品 A4 的响应大于样品 A7,样品 A3 的响应大于样品 A6,样品 A2 的响应大于样品 A5,在甜味传感器上样品 A7 的响应大于样品 A4,样品 A6 的响应大于样品 A3,样品 A5 的响应大于样品 A2,通过添加处方量矫味物料使原料药苦味值均降低。

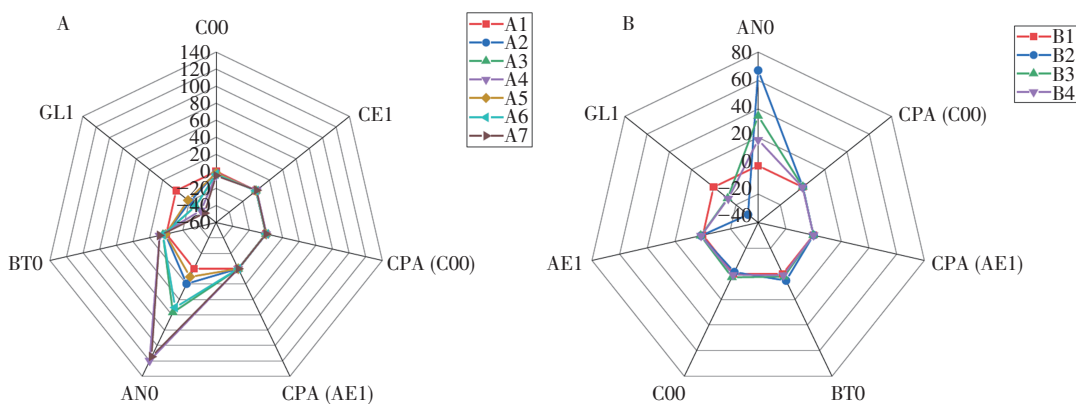


图 1 处方量矫味物料雷达图 (A) 和掩味层不同增量的雷达图 (B)

Fig. 1 Radar plots of different weight gains for prescription quantities of corrective materials (A) and flavor masking layers (B)

4.2 掩味层不同增重的掩味差异 掩味层能够掩盖原料药本身的苦味。由图 1-B 可知,样品 B1~B4 在 BT0、AN0、GL1 传感器上均有响应,3 种掩味层增重的盐酸氨溴索制剂在传感器上的响应存在差异,在基本苦味的回味传感器上样品的响应由强到弱的顺序为 B2、B3、B4,在甜味传感器上样品 B4 与 B3 的响应强度相同,且大于样品 B2 的响应强度,随着掩味层增重增加,苦味值呈现下降趋势。

4.3 不同厂家制剂之间的适口性差异 盐酸氨溴索直服颗粒与 15 种已上市的盐酸氨溴索制剂在苦味、甜味方面对比具有明显的优势。对实验结果进行 PCA,第 1 主成分 (principal component 1, PC1) 包含

总体 65.4% 的信息,第 2 主成分 (principal component 2, PC2) 包含总体 22.1% 的信息,两者共包含了总体 87.5% 的信息。PCA 得分图和载荷图 (PCA biplot, 图 2-A) 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。载荷图展现了各个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^[12]。CPA (AE1)、BT0、AN0 传感器对 PC1 的贡献均较大,GL1 传感器对 PC2 的贡献较大,样品在这些传感器上的差异导致了盐酸氨溴索直服颗粒与其他剂型在 PCA 得分图上的分类聚集。

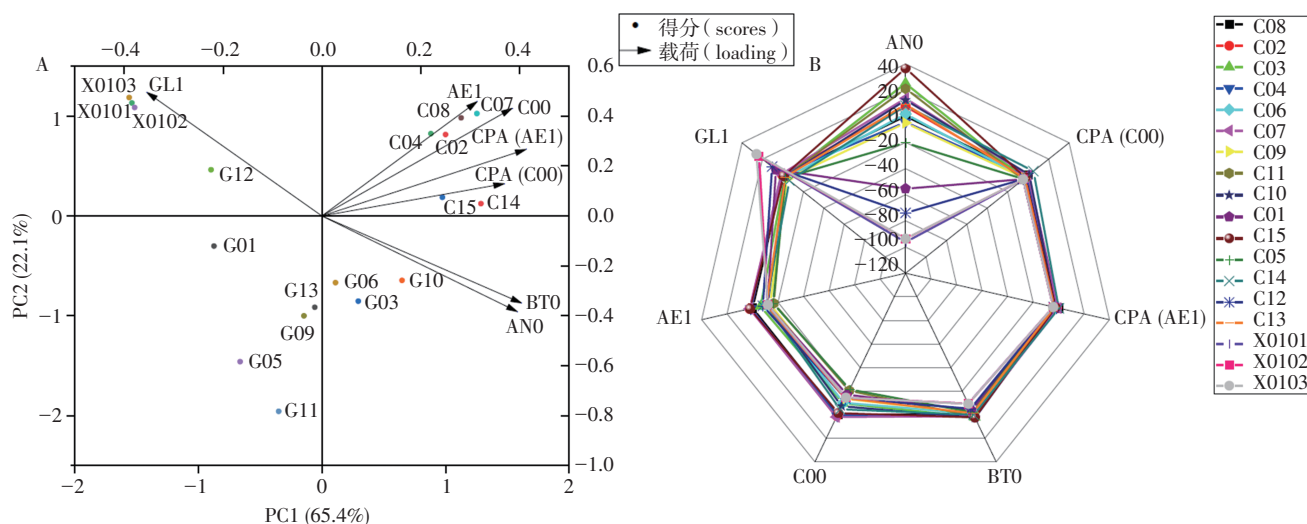


图 2 不同厂家的盐酸氨溴索剂型的 PCA 得分图和载荷图的叠图 (A) 与雷达图 (B)

Fig.2 Stacked (A) vs. radar (B) plots of PCA score and load plots for ambroxol hydrochloride dosage forms from different manufacturers

由图 2-B 可知,样品在 BT0、AN0、C00、AE1、GL1 传感器上均有响应,各样品之间在不同传感器上的响应差异幅度由大到小依次是 AN0、GL1、C00、AE1、BT0、CPA (C00)、CPA (AE1)。响应差异幅度最大值为 132.9 mV,最小值为 4.39 mV。

进一步对不同厂家制剂之间的适口性差异数据分析,发现基本苦味的回味与甜味相关系数为 -0.909 ($P < 0.01$),呈负相关关系;苦味与涩味相关系数为 0.909 ($P < 0.01$),呈正相关关系;基本苦味的回味与盐酸盐类产生的回味相关系数为 0.968 ($P < 0.01$),呈正相关关系。尽管传感器在样品测定过程中是独立工作的,但通过药品测试数据分析,找到它们之间可能存在的相关性。

5 总结与讨论

本研究采用电子舌技术,对盐酸氨溴索直服颗粒

溶液的苦味和甜味等关键味觉指标进行了测定,并运用多变量数据分析模型对数据进行处理。结果表明,矫味物料能够掩盖盐酸氨溴索本身的苦味;随着掩味层增重的变大盐酸氨溴索直服颗粒溶液苦味值变小,同时,盐酸氨溴索直服颗粒溶液与 15 种已上市的盐酸氨溴索制剂溶液在苦味、甜味方面对比具有明显的优势。

儿童因其生理和心理发育特点,对不良味道的耐受度低,易引发抵触情绪,导致剂量偏差、疗效降低及用药安全隐患^[13-16]。因此,良好的口感设计和评价在儿童用药研发过程中具有重要的临床意义和价值^[4]。通过构建苦味掩蔽的客观评价体系,将推动掩味技术标准化进程,加速口感驱动型制剂研发,为国内改良型新药开发提供可推广的技术范式。

参考文献

- [1] 王国才, 张丹, 杨漫, 等. 国产和进口盐酸氨溴索片的人体生物等效性研究[J]. 中国药业, 2011, 20(17): 14
WANG GC, ZHANG D, YANG M, *et al.* Study on bioequivalence of ambroxol hydrochloride tablets from domestic and import[J]. *China Pharm*, 2011, 20(17): 14
- [2] 王锦刚, 蒋海松, 朱德志, 等. 一种稳定的盐酸氨溴索掩味颗粒及其制备方法: 201510494639. 4[P]. 2017-02-22
WANG JG, JIANG HS, ZHU DZ, *et al.* A kind of Stabilized Ambroxol Hydrochloride Masked Flavor Granules and Its Preparation Method: 201510494639. 4[P]. 2017-02-22
- [3] 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
ZHANG WF, WANG XL, ZHAI GX, *et al.* Research progress on taste evaluation methods for pediatric drug products[J]. *China Med*, 2021, 16(9): 1409
- [4] 丛端端, 孙艳喆, 耿莹, 等. 浅谈儿童用药的口感设计和评价[J]. 中国医药工业杂志, 2022, 53(11): 1659
CONG DD, SUN YZ, GENG Y, *et al.* Opinion on the design and evaluation of the oral sensory features of pediatric medications[J]. *Chin J Pharm*, 2022, 53(11): 1659
- [5] THOMPSON C, LOMBARDI D, SJOSTEDT P, *et al.* Best practice recommendations regarding the assessment of palatability and swallowability in the development of oral dosage forms for pediatric patients[J]. *Ther Innov Regul Sci*, 2015, 49(5): 647
- [6] WOERTZ K, TISSEN C, KLEINEBUDDE P, *et al.* Taste sensing systems(electronic tongues) for pharmaceutical applications[J]. *Int J Pharm*, 2011, 417(1-2): 256
- [7] HARADA T, UCHIDA T, YOSHIDA M, *et al.* A new method for evaluating the bitterness of medicines in development using a taste sensor and a disintegration testing apparatus[J]. *Chem Pharm Bull*, 2010, 58(8): 1009
- [8] WOERTZ K, TISSEN C, KLEINEBUDDE P, *et al.* Development of a taste-masked generic ibuprofen suspension: top-down approach guided by electronic tongue measurements[J]. *J Pharm Sci*, 2011, 100(10): 4460
- [9] WOERTZ K, TISSEN C, KLEINEBUDDE P, *et al.* Performance qualification of an electronic tongue based on ICH guideline Q2[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2010, 51(3): 497
- [10] WU M, TAO W, XIA X, *et al.* A novel quantified palatability evaluation method(saliva evaluation combined with electronic tongue evaluation) for traditional Chinese medicine oral formulations based on oral stimulation[J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2022, 74: 103562
- [11] 欧阳辉发, 李林致, 吴佳颖, 等. 基于感官评价和电子鼻技术表征 2 种羌活挥发油气味特征及无损检测模型建立[J]. 药物分析杂志, 2024, 44(11): 1852
OUYANG HF, LI LZ, WU JY, *et al.* Flavor characterization of two kinds of *Notopterygii Rhizoma et Radix* volatile oils based on sensory evaluation and electronic nose technology, and establishment of nondestructive detection models[J]. *Chin J Pharm Anal*, 2024, 44(11): 1852
- [12] 王利民, 戚淑叶, 张威风, 等. 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]. 药学学报, 2023, 58(11): 3191
WANG LM, QI SY, ZHANG WF, *et al.* Formulation optimization and analysis of taste-masked effect of licorizine granules based on sensory evaluation and electronic tongue method[J]. *Acta Pharm Sin*, 2023, 58(11): 3191
- [13] 戚淑叶, 耿利华, 赵悦, 等. 电子舌在药品口感评价中的应用进展[J]. 药学学报, 2023, 58(11): 3151
QI SY, GENG LH, ZHAO Y, *et al.* Application progress of electronic tongue on taste evaluation for drug products[J]. *Acta Pharm Sin*, 2023, 58(11): 3151
- [14] 涂慧丹, 郭志鑫, 吴学萍, 等. 浅析儿童口服化学药品药学开发考虑要点[J]. 中国新药杂志, 2024, 33(22): 232
TU HD, GUO ZX, WU XP, *et al.* Analysis of key considerations in the development of chemical drug for children[J]. *Chin J New Drugs*, 2024, 33(22): 232
- [15] ZHANG YW, WANG YH, LI JS, *et al.* Population pharmacokinetics and individualized medication of azithromycin for injection in children under 6 years old[J]. *J Pharm Sci*, 2024, 113(5): 1351
- [16] 梅冬, 游龙泰, 张欢, 等. 基于体内外评价技术对儿童口服铁剂的适口性评价研究[J]. 药学学报, 2024, 59(6): 1847
MEI D, YOU LT, ZHANG H, *et al.* Palatability evaluation of oral iron for children based on *in vivo* and *in vitro* evaluation techniques[J]. *Acta Pharm Sin*, 2024, 59(6): 1847

(本文于 2024 年 11 月 16 日收到)