

儿童中药口服液体矫掩味技术研究进展

马思文^{1,2}, 孟雅¹, 车宏伟¹, 金立群³, 何淑旺⁴, 王辉², 谭晓川¹, 张宇佳¹, 焦杨², 郑稳生¹

(1 北京协和医学院中国医学科学院药物研究所/药物传输技术及新型制剂北京市重点实验室, 北京 100050; 2 广西医科大学, 南宁 530021; 3 吉林华康药业股份有限公司, 敦化 133722;

4 山东达因海洋生物制药有限公司, 荣成 264300)

[摘要] 儿童中药口服液体制剂研发过程中矫掩味是提高儿童用药顺应性的关键问题之一。由于不同科属的中药含有不同的气味,且临床上中药制剂一般都以复方配伍,所以味道口感通常呈现出复杂交融的现象。目前改善中药口服液口感主要在炮制、前处理、工艺、添加辅料等方面进行矫掩味处理,但是各种矫掩味方法的效果和适用范围不同,在实际运用中也应根据药物的类型、剂型和设备需要来选择方法。本文通过对相关期刊文献和专利等整理和分析,对儿童中药口服液体制剂矫掩味辅料的分类、应用以及新型掩味技术进展等进行归纳总结,以期对儿童中药口服液体制剂的矫掩味研究提供参考。

[关键词] 中药;口服液体制剂;儿童药物;矫味剂;掩味技术

[中图分类号] R94 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)14-1417-06

Research progress in flavor correction and mask technology for traditional Chinese medicine oral liquids for children

MA Si-wen^{1,2}, MENG Ya¹, CHE Hong-wei¹, JIN Li-qun³, HE Shu-wang⁴, WANG Hui², TAN Xiao-chuan¹, ZHANG Yu-jia¹, JIAO Yang², ZHENG Wen-sheng¹

(1 Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College/Beijing City Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Novel Formulation, Beijing 100050, China; 2 Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 3 Jilin Huakang Pharmaceutical Co., Ltd., Dunhua 133722, China; 4 Shandong Dayin Marine Biopharmaceutical Co., Ltd., Rongcheng 264300, China)

[Abstract] Taste masking is one of the key issues to improve drug compliance in children during the development of oral liquid preparations of traditional Chinese medicine (TCM). Because different families of TCM contain different odors, and TCMS are generally used as compound preparations in clinical practice, the taste usually presents a complex blend phenomenon. At present, the main methods to improve the taste of TCM oral liquids are medicinal materials processing, pre-treatment, preparation technology modification, adding auxiliary materials and so on. but the masking effect and application range of various masking methods are different. In practical application, the masking methods should be selected according to the drug type, dosage form and equipment needs. This paper summarizes the classification, application and new taste masking technology of TCM oral liquid preparations for children by sorting and analyzing relevant journals and patents, so as to provide reference for the research on this

[基金项目] 国家重大新药创制科技重大专项资助项目;儿童用药品种及关键技术研发疏清口服液临床前研究(2018ZX09721003-009-003);中国医学科学院医学与健康科技创新工程基金资助项目(2021-I2M-1-028)

[作者简介] 马思文,女,硕士研究生,主要从事新药研发与生产工作。E-mail:1137687848@qq.com。

[通讯作者] 郑稳生,男,教授,博士生导师,主要从事中、西药物新制剂及新释药系统关键技术研究。联系电话:(010)63165233,E-mail:zhengwensheng@imm.ac.cn。

kind of pharmaceutical preparations.

[Key words] traditional Chinese medicine; oral liquid preparations; medicines for children; taste masking agent; taste masking technology

现阶段我国儿童用药品种少、规格少、新剂型少,难以满足临床医疗需要。张慧丽等^[1]通过对住院儿童用药剂型分析发现,目前临床上较多用于儿童的剂型主要是液体制剂和颗粒剂;钟旭丽等^[2]也对 58 家医疗机构配制的儿童适用中药制剂进行调查,结果显示口服液体类制剂的应用远远大于其他制剂,占比约 60%;根据《中华人民共和国药典》2020 年版收载,我国儿童中药专用制剂共 55 种,其中口服液体制剂共 19 种,占比 35%^[3]。因此,在临床用药和制剂研发中,液体制剂是较为适宜且首要考虑的剂型^[4]。

中药是我国的特色药物,相比于西药,其作用较为缓和,经常被用以制成不同的制剂。中药口服液体制剂是指中药提取物分散在液体分散介质中制成的液态剂型^[5],可大致分为含水液体制剂(汤剂、合剂)、含醇液体制剂(如酒剂、酊剂、流浸膏)、含糖或蜂蜜液体制剂(煎膏剂、糖浆剂) 3 类。相比于传统中药汤剂的煎煮法,中药液体制剂的制备增加了醇沉、离心过滤、澄清、矫味、灭菌等精制工艺^[5],是更安全、更有效、更具口感的中药汤剂,既保留了原中药各种成分的疗效,又提高了有效成分的浓度,而且吸收好、起效快,对于儿童“体重决定剂量”的服药特殊性,口服液体制剂也能更好地满足儿童药物对剂量灵活性的要求,尤其适用于婴幼儿患者。但是,作为中药液体制剂,其固有的苦涩之味并没有因为制剂的改变而减少或祛除。而且与成人相比,儿童

味蕾对不同味道的感知更为敏感,特别是苦味^[6],苦味成分更易被口腔中的味觉受体感知引起不良口感,导致儿童服药的依从性大大降低,药物的临床应用也受到限制^[7],儿童中药及其新制剂的研发更面临着矫味与掩味问题的严峻挑战。因此,通过运用矫味与掩味技术改善药物的不良口味使其在儿童可接受程度范围内显得尤为重要,并已经越来越受到研究人员的重视^[8]。

1 矫掩味辅料的分类及应用

在儿童液体制剂中添加矫味剂是最常用也是最简单的掩味方法。矫味剂指药物中用以改善药物口感使患者难以觉察药物强烈苦味或其他异味的药用辅料^[8],主要有甜味剂、芳香剂、泡腾剂、胶浆剂、苦味阻滞剂和化学调味剂等。其中,添加甜味剂是最简单、方便的矫味方法,其在中药矫味中应用广泛且效果显著。

1.1 甜味剂 传统的蔗糖、葡萄糖等糖类物质作为甜味剂是最早应用于苦味掩盖的辅料,加入适量矫味时口感较好,但用量大时会使药物甜腻黏滞感增加,反而达不到很好的矫味效果,且易引起微生物的生长^[9]。随着科学技术的发展和人们对药物的口感越来越重视,越来越多的天然甜味剂被发现,人工合成的高甜度甜味剂的品种也大大增加,根据其特点大致可分为功能性甜味剂、人工合成高甜度甜味剂、天然甜味剂 3 类^[10],见表 1。

表 1 甜味剂的分类及特点^[11]

辅料来源	类别	举例	甜度特点	应用
功能性甜味剂	单糖	结晶果糖	蔗糖 1.3 ~ 1.8 倍	可作为口服或注射用营养剂
		阿洛酮糖	蔗糖的 70%、口感类似蔗糖	可以作为神经保护类药品原料 常与甜菊糖苷、罗汉果苷使用
	低聚糖	低聚果糖	蔗糖的 30% ~ 60%、甜味清爽	可以作为婴幼儿配方食品及辅食中营养强化剂
		低聚异麦芽糖	蔗糖的 40% ~ 50%、甜度较低、甜味纯正 黏度略高于同浓度蔗糖溶液	适合儿童糖果的优质原料
糖醇	赤藓糖醇	甜度与 70% 的蔗糖相当且甜味纯正爽净无不良后苦味 ^[12]	90% 应用于饮料中,如碳酸饮料、茶饮料以及能量饮料等 与其他高倍甜味剂复合使用替代蔗糖	

辅料来源	类别	举例	甜度特点	应用	
人工合成高甜度甜味剂 ^[13]	磺胺类	糖精钠	蔗糖的 200 ~ 700 倍 味质带有浓厚金属味、后苦	婴儿食品中不得使用糖精钠	
		甜蜜素	蔗糖的 30 ~ 80 倍、甜味纯正自然	本品常与糖精钠混合(1:10 混合液)使用	
		安赛蜜	蔗糖的 200 倍 甜味纯正而强烈、持续时间长	与阿斯巴甜 1:1 合用有明显增效作用	
	二肽类	阿斯巴甜	蔗糖的 200 倍、甜味纯正、具有和蔗糖极其近似的清爽甜味 无不愉快后味和金属味、有增香作用	与蔗糖或其他甜味剂混合使用有协同效应	
		阿力甜	甜度是蔗糖的 2 000 倍、甜味清爽、稍带硫味	—	
		纽甜	蔗糖的 7 000 ~ 13 000 倍	—	
		蔗糖衍生类	三氯蔗糖	蔗糖的 600 ~ 650 倍、甜感和后味很接近蔗糖	—
	天然甜味剂	—	甜菊素 ^[14]	蔗糖的 350 ~ 450 倍、有后苦	—
			甘草酸盐 ^[14]	蔗糖的 150 ~ 300 倍、良好的甜味感、甜味产生慢而保留时间较长	—
		甜味蛋白	布拉齐因、奇异果甜蛋白、莫内林、仙茅蛋白、马槟榔蛋白、奇果蛋白、培它丁 ^[15]	甜度是蔗糖的 3 000 倍左右 低热量、高甜度 可在体内降解成人体所需氨基酸	从马来西亚种植的植物 <i>Curculigo latifolia</i> 中分离出的 Curculin, 可以将酸味转化为甜味, Curculin 本身还会引起甜味 ^[16]
二氢查耳酮衍生物		柚皮苷、柚皮苷二氢查耳酮、新橙皮苷二氢查耳酮 ^[17]	甜度是蔗糖的 500 ~ 700 倍 高甜度、低热值、无毒、无后苦 有特殊的水果甜味和香气	—	

1.2 其他矫掩味辅料 芳香剂、泡腾剂、胶浆剂、苦味阻滞剂和化学调味剂等也是儿童药物制剂研发中应用较多的矫掩味辅料。

芳香剂是指从动植物中提取的或人工合成的用于改善药物不良气味的香精和香料^[18],是儿童药物中除了甜味剂之外最常用的矫味剂,常与甜味剂联用增加矫味效果。天然香料有薄荷油、桂皮油、茴香油、薄荷水、复方豆蔻酊等;人工合成香料有香蕉香精、菠萝香精、橘子香精、柠檬香精、巧克力香精等。

泡腾剂是以适宜的酸和碱为崩解剂制成遇水产生二氧化碳、呈现泡腾状的一种制剂^[19],通过麻痹或让味蕾产生错觉从而达到一定掩味效果。常用的酸源有柠檬酸、酒石酸、富马酸、己二酸、苹果酸等,碱源作用是和酸源反应生成二氧化碳,常用有碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钙等。

增稠剂多用于液体制剂中增加黏度及药物物理包裹,减少与味蕾直接接触从而达到掩味目的^[20],在胶浆剂中加入 0.02% 糖精钠或 0.025% 甜菊苷可增

加胶浆剂的矫味能力,常用的有淀粉、羧甲基纤维素钠、羟丙甲纤维素(HPMC)及黄原胶等。

苦味阻滞剂是一种新型的矫味剂,大多数苦味阻滞剂来自植物提取的天然物质^[21]。不同于传统矫味剂混淆苦味的机制,它是通过与苦味受体竞争阻断苦味受体向大脑发送苦味信号而达到抑苦的效果,可用于包括口服液在内的各种口服制剂,效果优于其他掩盖药物不良味觉的方法。Keast 等^[22]对各种阳离子和阴离子影响所选口服药物的苦味和苦味刺激的研究中就证实,NaCl 已被证明是一种有效的苦味抑制剂,且钠离子是抑制苦味最成功的阳离子,谷氨酸和单磷酸腺苷(AMP)是抑制苦味最成功的阴离子,但原因尚不清楚。迄今为止已开发的苦味阻滞剂有咖啡酸、阿魏酸等苯乙酸衍生物、AMP 及其类似物、磷脂酸和蛋白-磷脂酸复合物以及氨基酸(L-精氨酸)与氨基酸衍生物(γ -氨基丁酸)等^[23-24]。其中 AMP 和阿魏酸的掩味效果较好,且制成盐后会增加在唾液中的溶解度,效果更佳,AMP 已被美国 FDA 批准为食品添加剂,用于食品及极苦药物的掩味^[25]。徐文平等^[26]的实验证明少量 AMP (0.2 ~

0.6 mmol·L⁻¹)既能有效掩盖茶汤的苦味,又对滋味的相互协调性影响较小。Nakamura等^[27]对磷脂酸的抑苦作用进行研究,结果发现磷脂酸的抑苦作用是对苦味受体的掩蔽和苦味物质的吸附,如1%磷脂酸使0.1 mmol·L⁻¹盐酸奎宁苦味下降81.7%,其中掩蔽作用为45.6%,吸附作用为36.1%。除此之外,研究表明一些氨基酸如赖氨酸被证实作为苦味阻滞剂是无效的^[28]。

目前的研究还局限在已开发的苦味阻滞剂上,新的苦味阻滞剂研究能查阅到的较少,并且很多研究目的在于能够证明其机制和高效抑苦作用,对应用于儿童中药口服液中作为矫味辅料的研究极少,而且相比于传统的矫味剂,苦味阻滞剂的成本较高,对于作为药用辅料特别是儿童药用辅料的安全性也还需继续考察。

另外,其他化学物质如谷氨酸钠能矫正鱼肝油的腥味,消除铁盐制剂的铁金属味。

1.3 矫掩味辅料联用 矫味剂的种类虽然很多,每一类都各有矫味优点,但是由于中药制剂的成分复杂,加入单一矫味剂对苦味很强、水溶性好的药物掩味效果往往不甚理想,必须与其他掩味剂联合使用才能更好改善口感^[24],且成本高的甜味剂如三氯蔗糖和甜味蛋白等并不适宜通过加量来完善口感,因

此,复合矫味协同增效、联合使用是更理想的矫味方式,不仅减少甜味剂总用量从而降低成本,还能利用各种甜味剂之间的协同效应和味觉特点达到“增甜”和“加香”的作用,使中药口服液体制剂的口感更容易被患者接受。

Depalmo等^[29]通过柠檬酸钠、糖精钠、精制蔗糖及芳香剂的混合制得布洛芬糖浆剂掩盖药物的苦味;布洛芬混悬剂^[30]的不良味道可以用羧甲基纤维素钠和蔗糖、山梨醇和甘油等甜味剂的混合物来包衣遮盖。祝洪艳等^[31]优选甜味剂三氯蔗糖和芳香剂橘子香精为新的矫味配方对含苦味的复方板蓝根口服液进行矫味,较原配方(45%蔗糖)能明显改善复方板蓝根口服液的口感,更适宜于儿童服用。济川药业公司^[32]也开发出蒲地蓝小儿糖浆剂,其矫味剂组成是蔗糖(45%)、甜菊糖苷(0.2%)、三氯蔗糖(0.1%)与橘子香精(0.15%),进一步提升蒲地蓝小儿糖浆在儿童用药的顺应性;张爱丽等^[33]将CMC-Na加入金振口服液以增加液体黏度,阻止药物向味蕾扩散,之后加入甜菊素和橘子香精,可显著降低苦味。

近10年来适合小儿口服液体制剂的专利文献^[34-40]也都是通过联合矫味对药物进行开发研究,获得了良好的药物口感,见表2。

表2 部分中药口服液体制剂联合矫味组成

制剂类别	药物	矫味组成
含乙醇的中药液体口服制剂 ^[34]	骨痛灵酊	三氯蔗糖、糖精钠、香兰素
	十滴水	三氯蔗糖、安赛蜜、香叶醛、甘油、柠檬香型香精
	藿香正气水	糖精钠、纽甜、哈密瓜香型香精、柠檬醛
治疗儿童厌食、偏食等症状的口服液 ^[35]	—	蔗糖、葡萄香精
—	温热口服液 ^[36]	0.3%的阿司帕坦、0.08%的柠檬酸
治疗小儿咽喉肿痛的中草药口服液 ^[37]	—	甜菊素、哈密瓜香精
—	小儿热咳口服液 ^[38]	三氯蔗糖、可可酊/阿司巴坦、清凉醇
治疗小儿感冒及反复感冒的中药糖浆 ^[39]	—	蔗糖、乳糖、麦芽糖醇、菠萝香精
—	小儿安神口服液 ^[40]	甜菊素(15%~25%)、薄荷脑(1%~3%)、橘子香精(72%~84%)

2 新型掩味技术及应用

在联合矫味研究的基础上,包含、包衣、微囊微球、离子交换树脂等新型掩味技术的出现为达到更好的掩味效果提供了可能^[41-42]。但是现代掩味技术应用于中药领域也受限于剂型,魏晓嘉等^[43]总结

了各种掩味技术的适用性,见表3。可以看出,现代掩味技术虽然推动了中药制剂技术的发展,但是还存在制剂受限的问题。然而,随着技术发展,许多实验研究的方向致力于打破制剂的限制,尝试将这些技术应用于中药液体制剂的掩味上。

表3 现代矫味技术在中药制剂研发中的适用性

矫味技术	适用
包衣法(常用)	散剂、片剂、丸剂、颗粒剂等固体制剂
环糊精包合法	① 主要应用于含有挥发油的中成药(片剂或胶囊剂)。② 不适用于大多数液体制剂、口崩片等剂型
固体分散体	适用于熔点高、对热稳定及不易挥发的药物
微囊微球技术	适用于各种剂型
离子交换树脂	目前应用于分散片和混悬剂
吸附法、萃取法、微生物法	更适合于具有腥臭味的动物类中药

2.1 包合法 包合技术是在范德华力的作用下,使客分子进入主分子的空穴内,通过避免药物分子在口腔中与味蕾的直接接触发挥掩味作用,最常用的包合辅料是 β -环糊精(β -CD)^[44]。

张霄岳等^[45]实验证明,使用 β -CD包合物可以解决本草蒜素液气味不佳、对肠道和胃的刺激性及药物本身稳定性问题。施钧瀚等^[46]通过选取黄柏、龙胆、穿心莲等6种代表性苦味中药饮片的水煎液和小檗碱水溶液为研究载体,以不同质量分数的 β -CD为掩味剂,考察加入掩味剂前、后溶液的苦度变化,也证明 β -CD可用于多种苦味中药饮片水煎液的掩味。贺天成等^[47]研究确定 β -CD-木糖醇-三氯蔗糖-薄荷脑的配比为3:10:0.05:0.05时,可有效改善小儿消积口服液的不良口感,提高患者用药依从性。彭业芳^[48]研究证明加入 β -CD与磺胺类甜味剂合用,可以改善口感,使之接近于蔗糖,且能一定程度提高甜度。《中华人民共和国药典》2020年版收录的小儿中药液体制剂共19种,其中小儿消积止咳口服液的矫味就加入了 β -CD^[49]。

2.2 离子交换树脂 离子交换树脂技术自发展以来,在我国药学领域的研究较晚,中药领域的研究更少。最成熟的是美国Peenwalt公司开发的以离子交换树脂为释药载体的peenkinetic系统,是一种通过将药物树脂缓释微囊混悬于液体的缓控释给药剂型。药物树脂液体缓释给药系统的优点有便于分剂量、通过离子交换树脂技术可掩盖药物的不适口味、易于口服,从而提高儿童和不易吞咽的老年人用药顺应性^[50]。

目前,国外已有研究证明离子交换树脂可作为矫味制剂,如Alayoubi等采用Amberlite IRP69树脂制备了一款用于儿童、具有掩味作用的盐酸克林霉

素混悬液,Panraksa等使用Dowex-5制备的尼扎替丁(NZD),Shang等开发无苦味的缓释和稳定的盐酸倍他司汀口腔分散膜等^[50]。目前来看,离子交换树脂技术在儿童化药方面的矫味研究较多,而中药方面的研究很少,几乎没有查阅到。于福欣等^[51]对查阅的文献进行归纳总结,说明了大孔型离子交换树脂法方法基本应用于成分非常明确的化学药品掩味,而中药口服液体制剂大多为中药复方,成分复杂,难以确定,可能不适合中药口服液体制剂的掩味。

所以,国内中药矫味掩味技术虽然在不断发展,但目前的研究现状是:有可能适用于中药液体制剂的矫味技术是 β -CD包合技术和离子交换树脂法,但是其中离子交换树脂掩味技术大多应用于化药混悬液,尚未有对中药液体制剂的研究。

3 结语与展望

我国儿童药物种类和剂型较少,在现有的剂型中,口服液在临床上的应用较为广泛,所以儿童口服液体制剂研发越来越受到重视。而中药口服液体制剂虽然吸收好、起效快,但大多口味苦涩、气味难闻,难以直接应用于临床婴幼儿患者^[52]。因此,为了提高临床顺应性,在儿童中药口服液体制剂的研发中,需要通过添加矫掩味辅料和联合新型掩味技术等手段对药物进行矫掩味。现阶段关于小儿中药液体制剂的矫味研究,最简单的方法是通过单独或组合使用甜味剂、芳香剂和其他矫味剂等实现矫掩味的目的,这也是制剂学中应用最广泛和最成熟的技术^[53],若不能达到良好的效果,再进而考虑包衣、环糊精包合等物理屏障或分子屏障策略。

目前,添加单一矫味剂因存在各自的优点和弊端,无法体现哪一类矫味剂更为突出,而有关研究证明复合矫味协同增效能使中药口服液体制剂具备更好的口感,易被患者接受。在此基础上,联合新型技术进行矫掩味效果更优。环糊精包合是最常用的包合技术,但是 β -CD的特殊结构决定了其难以包合亲水性较强或成分复杂的药物,故还需继续研究和发展。离子交换树脂也仅应用于化药混悬剂,中药液体制剂方面的矫味研究较为缺乏。各种掩味方法的掩味效果和适用范围不同,在实际应用中应根据药物的类型、剂型和设备需要来选择掩味方法。

添加苦味阻滞剂是一种新的矫掩味思路,可从根本上阻断苦味的产生,且不受剂型、生产设备的限制。随着新型苦味阻滞剂的发现以及机制和不良反应的深入研究,苦味阻滞剂将会得到很大发展,但苦

味阻滞剂的成本和安全性也是目前需要考虑的问题;同时,离子交换树脂应用于中药液体制剂也有望作为矫味研究的新发展思路。

[参 考 文 献]

- [1] 张慧丽, 兰丙欣, 田英娜, 等. 住院儿童用药剂型及包装规格的分析研究[J]. 中南药学, 2020, 18(7): 1233-1238.
- [2] 钟旭丽, 韩容, 刘霄峰, 等. 儿童用医疗机构制剂的生产和使用现状调查分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2021, 19(8): 85-89.
- [3] 孟月, 张自强, 何淑旺, 等. 儿童口服给药液体剂型研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2021, 52(1): 113-121.
- [4] 王威, 陈中亚, 柴旭煜, 等. 儿童药物制剂现状及开发策略分析[J]. 中国医药工业杂志, 2015, 46(4): 412-417.
- [5] 王建新, 杨帆. 药剂学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 4.
- [6] MENNELLA JA, SPECTOR AC, REED DR, et al. The bad taste of medicines: overview of basic research on bitter taste[J]. *Clin Ther*, 2013, 35(8): 1225-1246.
- [7] 林向前, 高晓箏. 中药口服液生产有关问题探讨[J]. 时珍国医国药, 2000, 11(11): 982.
- [8] 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.
- [9] 郑国荣. 浅谈以糖素作矫味剂应用于中药制剂[J]. 基层中药杂志, 1995(3): 21-22.
- [10] 赵会娟, 杜亚东, 底辉锋. 甜味剂种类概述与发展趋势[J]. 河北化工, 2009, 32(11): 9-10, 23.
- [11] 于萌萌, 段元良, 周清涛, 等. 功能性甜味剂的特性及应用[J]. 精细与专用化学品, 2022, 30(2): 1-4.
- [12] 郑舒洁. 赤藓糖醇及其在食品行业中的应用探讨[J]. 现代食品, 2022, 28(12): 88-91.
- [13] 赵耀. 人工合成甜味剂的特点及其发展趋势[J]. 中国食物与营养, 2004, 10(8): 30-31.
- [14] 谭家忠, 廖娜, 张宝堂, 等. 天然甜味剂的开发应用及展望[J]. 中国食品添加剂, 2022(1): 32-39.
- [15] 麻小娟, 高金燕, 徐建太. 甜味蛋白的研究进展[J]. 中国食品添加剂, 2009(5): 146-150.
- [16] OKUBO S, TERAUCHI K, OKADA S, et al. De novo transcriptome analysis and comparative expression profiling of genes associated with the taste-modifying protein neoculin in *Curculigo latifolia* and *Curculigo capitulata* fruits[J]. *BMC Genomics*, 2021, 22(1): 347.
- [17] 戴启广, 陈国平, 王幸宜. 新型甜味剂-二氢查尔酮衍生物[J]. 精细化工中间体, 2004, 35(3): 7-9, 19.
- [18] 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.
- [19] 童继军. 泡腾制剂的研究进展[C]//. 2010年度全国医药学术论文集, 2010: 86-87.
- [20] 黄蓓莉, 钱勇, 林巧平. 药物掩味技术及其评价方法研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2017, 48(11): 1559-1568.
- [21] 黄胜炎. 苦味阻滞剂[J]. 上海医药, 2004, 25(10): 446-447.
- [22] KEAST RSJ, BRESLIN PAS. Modifying the bitterness of selected oral pharmaceuticals with cation and anion series of salts[J]. *Pharm Res*, 2002, 19(7): 1019-1026.
- [23] 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(2): 333-339.
- [24] 李学林, 仇继玺, 刘瑞新, 等. 苦味抑制剂的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(21): 335-338.
- [25] 任树龙, 王亚静, 郑银, 等. 基于苦味产生机制的掩味策略与评价[J]. 中南药学, 2014, 12(6): 562-566.
- [26] 徐文平, 李大祥, 宛晓春. 茶叶中 AMP 的苦味掩盖效果评价及其含量的测定方法[J]. 安徽农业大学学报, 2010, 37(4): 682-687.
- [27] NAKAMURA T, TANIGAKE A, MIYANAGA Y, et al. The effect of various substances on the suppression of the bitterness of quinine-human gustatory sensation, binding, and taste sensor studies[J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2002, 50(12): 1589-1593.
- [28] ROGERIO TFE, ALMEIDA EE, DE ALMEIDA SJV, et al. Dynamic aspects of salt reduction in tomato sauce by use of flavor enhancers and a bitter blocker[J]. *Food Science and Technology International*, 2020, 26(6): 549-559.
- [29] DEPALMO GA. Composition based on ibuprofen for oral usage: EP0560207A1[P]. 1993-09-27.
- [30] 余坤矫. 儿童用药制剂现状及剂型设计[J]. 上海医药, 2017, 38(15): 91-94.
- [31] 祝洪艳, 张秋梅, 王国丽, 等. 复方板蓝根口服液矫味的模糊数学综合评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(7): 8-10.
- [32] 杨挡, 姜梦华, 封亮, 等. 基于中药口服液体制剂不良口感综合分析的蒲地蓝消炎口服液顺应性改善研究[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(18): 4316-4323.
- [33] 张爱丽, 毕宇安, 张庆芬, 等. 金振口服液矫味工艺研究[J]. 中草药, 2013, 44(5): 562.
- [34] 吴飞, 冯怡, 洪燕龙, 等. 一种含乙醇中药液体制剂口服剂的矫味方法: CN104840967A[P]. 2015-08-19.
- [35] 关彦斌. 一种治疗儿童厌食、偏食等病症的液体口服剂及其制备方法和用途: CN110812455A[P]. 2020-02-21.
- [36] 余姣. 小儿温热口服液的研制[D]. 成都: 成都中医药大学, 2017.
- [37] 王丽丽, 王志国, 崔婧, 等. 一种治疗小儿咽喉肿痛的中草药口服液及其制备方法: CN107243020B[P]. 2021-04-02.
- [38] 彭常春, 赵有红, 文万江, 等. 一种小儿热咳口服液的制备方法: CN110115735A[P]. 2019-08-13.
- [39] 李捍雄, 张莉, 曾永长, 等. 治疗小儿感冒及反复感冒的中药糖浆剂及其制备方法: CN104706918A[P]. 2015-06-17.
- [40] 马松利, 马青利. 一种小儿安神口服液及其制备方法: CN103055178A[P]. 2013-04-24.
- [41] 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.
- [42] 黄德浩, 何文涛, 周嘉纯, 等. Box-Behnken 设计-响应面法用于制备连翘止泻包衣微丸的工艺研究[J]. 今日药学, 2023, 33(3): 191-195.
- [43] 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.
- [44] 王畅, 石薇, 邱智东, 等. 中药口服制剂的掩味技术研究概况[J]. 中国民族民间医药, 2016, 25(16): 50-53.
- [45] 张霄岳, 常树春, 毕研更. 本草蒜素液-β-环糊精包合物的制备[J]. 中成药, 2001, 23(9): 12-13.
- [46] 施钧瀚, 张杏芬, 仇继玺, 等. β-环糊精对几种苦味中药的掩味作用考察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(12): 1-4.
- [47] 贺凤成, 董金平, 王永刚, 等. 基于电子舌评价的小儿消积止咳口服液矫味技术研究[J]. 中国现代中药, 2017, 19(6): 853.
- [48] 彭业芳. β-环糊精对磺胺类甜味剂口感修饰的研究[D]. 南昌: 南昌大学, 2013.
- [49] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 2020年版. 一部. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- [50] 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.
- [51] 于福欣, 郭茜, 王瑞红, 等. 中药口服液体制剂掩味技术的研究进展[J]. 黑龙江医药, 2009, 22(3): 306-308.
- [52] 李永圆, 陈晨, 王海霞, 等. 儿童药物制剂存在的问题及其创新开发策略[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(12): 1597-1603.
- [53] 姜栋, 宋辉, 靳雯臻, 等. 儿童药物制剂产业化关键技术[J]. 中国药学杂志, 2019, 54(21): 1739-1745.

编辑:杨青/接受日期:2023-02-27