体外溶出试验在药品适口性评价中的应用进展

张威风[1,2]，李国相[1]，戚淑叶[3]，吴学萍[2]，杨 杰[1,2]*

（1. 北京达因高科儿童药物研究院有限公司，北京 100176；2. 山东达因海洋生物制药股份有限公司，山东荣成 274300；
3. 中国食品药品检定研究院，北京 102629）

摘要：口服给药途径具有诸多优势，但不良口感药物的适口性成为其口服给药的一个关键障碍。建立合适的口感评价方法，是不良口感药物的产品开发和评价的重要环节。体外溶出试验是一种有效的适口性评价方法，具有操作简单、重复性好等优点，在药物掩味效果和药品口感评价中发挥重要作用。文章基于口腔生理特性和应用于药品口感评价的体外溶出试验特点，重点梳理并讨论了所用的溶出装置、溶出介质（组成和体积）、溶出时间，介绍了体外溶出试验在药品口感评价中的应用案例，以期为体外溶出试验在药品适口性评价中的合理应用提供思路和参考。

关键词：体外溶出试验；适口性评价；掩味技术；溶出装置；模拟唾液

中图分类号：R927.1；R943 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-82551001-8255(2024)05-0637-08

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.05.006

Progress in the Application of *in vitro* Dissolution Test in the Evaluation of Drug Palatability

ZHANG Weifeng[1,2], LI Guoxiang[1], QI Shuye[3], WU Xueping[2], YANG Jie[1,2]*

(*1. Beijing DYNE High-tech Pediatric Pharmaceutical R&D Institute Co., Ltd., Beijing 100176; 2. Shandong Dyne Marine Biopharmaceutical Limited Corporation, Rongcheng 264300; 3. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629*)

ABSTRACT: The route of oral administration has many advantages, but the palatability of drugs with unpleasant taste has become a key obstacle to their oral administration. The establishment of appropriate palatability evaluation method is an important procedure in the product development and evaluation of drugs with unpleasant taste. *In vitro* dissolution test is an effective evaluation method of palatability, with the advantages of simple operation and good repeatability, which plays an important role in the evaluation of taste-masking efficacy and palatability of drug products. Based on physiological characteristics of oral cavity and the characteristics of *in vitro* dissolution testing methods for palatability evaluation, this review summarizes and discusses the dissolution apparatuses, dissolution media (composition and volume), and sampling times, and introduces case studies of *in vitro* dissolution test for application in palatability evaluation, in order to provide ideas and references for the rational application of *in vitro* dissolution testing in palatability evaluation.

Key Words: *in vitro* dissolution test; evaluation of palatability; taste-masking technology; dissolution apparatus; simulated salivary fluid

口服给药是常用的首选给药方式。适口性是影响口服药品依从性的一个关键因素。不良口感不但会影响患者的用药体验和依从性，而且可能导致服药剂量不准确、体内药物暴露量不稳定，带来安全性隐患，甚至导致用药中断[1—7]。对于具有不良口感的药物，在产品开发时，应根据原料药特性和剂型，采用合适的掩味技术来改善药品的适口性[8]，并选

收稿日期：2023-06-20

基金项目：国家重点研发计划（2023YFC2706100）、中国博士后科学基金面上资助（2020M672078）、山东省自然科学基金青年项目（ZR2021QH360）、重大新药创制科技重大专项（2018ZX09721003）

作者简介：张威风（1986—），男，博士，副研究员，从事药物制剂新剂型和新技术的研究与开发。

通信作者：杨 杰（1961—），女，博士，从事儿童用药相关技术和政策研究。

E-mail：yangjie@dynemed.com

择合适的方法对掩味效果和药品适口性进行评价[9]。

药品适口性评价是口服药品研发环节的一项关键研究内容，在保证药品可接受性中发挥重要作用，常用的评价方法包括体外溶出试验[10]、电子舌[11—12]、动物试验[13—14]和人群口尝试验[15]等。在各种评价方法中，体外溶出试验具有试验操作简单、重复性好、适合早期处方开发时大量样品的快速评价等优点。本文基于口腔生理特性和应用于药品适口性评价的体外溶出试验的特点，重点梳理并讨论了溶出装置、溶出介质（组成和体积）、溶出时间，介绍了体外溶出试验在药品适口性评价中的应用案例，以期为体外溶出试验在药品适口性评价中的合理应用提供思路和参考。

1　用于药品适口性评价的体外溶出试验

体外溶出试验是一种基于分析方法的味觉定量评价方法，与确定药物释放度的方法类似，可以定量检测药品在一定时间范围内、在模拟口腔环境的溶出介质中的药物释放量，以此来间接评价药品的掩味效果和潜在的适口性情况，适用于通过延缓药物在口腔中释放、降低药物在口腔中溶解、阻断药物与味觉受体接触（例如通过分子屏障、物理屏障等技术进行掩味）等方法进行掩味的药品评价。

在片剂、胶囊等传统剂型的药物溶出试验中，通常不会把口腔作为溶出位置，因为药物以吞咽的方式服用，药物与口腔接触的时间很短。但对于液体制剂、口溶膜、口崩片等需要与口腔充分接触的药品，用于适口性评价的体外溶出试验需要模拟药品在口腔环境下的药物溶出特性，因此在溶出装置、溶出介质（组成和体积）、搅拌速度、溶出时间和溶出限度等方面都有别于常规的药典溶出方法（表 1）[16—27]。

2　体外溶出试验方法

用于药品适口性评价的溶出试验方法需要尽可能模拟口腔生理条件，从而更准确地评价药品在口腔环境下的溶出行为，并预测潜在的适口性情况。

2.1　溶出装置

截至目前，尚没有用于适口性评价的标准化溶出装置。偶尔有研究采用传统的篮法[24]或桨法[16,23]开展适口性评价用途的溶出试验，大部分报道中使用的溶出装置为注射器[16,19]、离心管[16]、试管[17]、培养皿[15]、玻璃管[14,25—26]、玻璃漏斗[20]、西林瓶[27]等容器，或采用自制的微型柱等装置[16,21,24]。值得注意的是，篮法和桨法等药典溶出装置并非是适口性评价用途的溶出试验的最佳选择，有研究报道篮法[24]和桨法[16]在评价药品适口性中的表现不如其他非标溶出装置。以注射器、西林瓶等容器作为溶出装置的研究，通常是将一定量的药品和溶出介质置于容器中，通过振摇、反转、搅拌等方式使药品与溶出介质充分接触，在一定时间之后，检测介质中的药物含量。

RACHID 等[20]开发了一种由玻璃漏斗（15 mL）和与漏斗下端连接在一起的抽滤装置组成的溶出装置（图 1A），能较好地模拟口腔环境并检测到其他体外试验装置无法检测到的舌下片处方中的微小变化。ALI 等[25]开发的生物相关溶出装置（图 1B）将保持 37 ℃的多个玻璃管（16 mm×100 mm）用作溶出杯。YAJIMA 等[16]使用微型柱装置（图 1C）评价了克拉霉素干糖浆的苦味程度，并证明微型柱溶出试验与人群尝味试验结果的相关性优于注射器反转法、振摇法和桨法。HOANG 等[21]开发了一种连续流动系统（图 1D）来评价酪蛋白酸钠和卵磷脂对于对乙酰氨基酚的掩味效果。KEELEY 等[24]开发了一种新型的、生物相关的口颊溶出试验装置（图 1E），载药微粒被装在自制的丙烯酸管中，形成自制的溶出柱（内有 1 mL 间隙）。

这些类型的溶出试验多为手动操作，没有标准化的试验装置，在试验重现性方面可能存在挑战。在开展类似研究时，需考虑试验过程中的偶然因素对试验结果的影响。

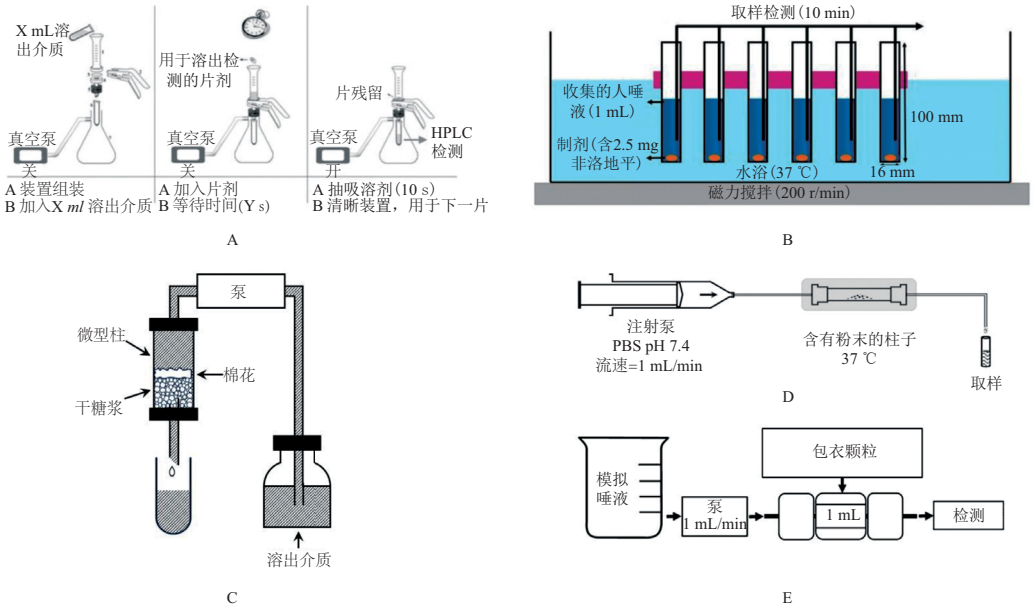
2.2　溶出介质

溶出介质需要尽可能模拟口腔生理条件，已报道的介质有水、模拟唾液、动物唾液和人唾液。虽然有研究[17]选择水作为溶出介质进行适口性评价，但水与人唾液的理化特性差异很大，并非是理想的溶出介质。唾液是适口性评价溶出试验的理想介质。唾液是一种中等黏度的水溶液，含有约 99％的水和

表 1 模拟口腔环境的体外溶出试验

Tab.1 *In vitro* Dissolution Tests Simulating Physiological Conditions in Oral Cavity

报道时间	溶出装置	溶出介质	介质体积或流速	介质温度 /℃	转速 / 搅拌方式	溶出时间	药物	文献
	注射器（10 mL）	纯化水	5 mL	—	方向反转 10 次	30 s		
	离心管（50 mL）	PBS（pH 6.5）	20 mL	—	振摇（每 1 min 150 次，振幅 40 mm）	10、30 min		
2002	药典溶出仪（桨法）	PBS（pH 5.5、6.5）	900 mL	—	900 r/min	5、10、20、30、45、60 min	卡拉霉素	[16]
	微型柱（内径 0.76 或 0.46 cm，长 5 cm）	PBS（pH 6.5）	0.7、0.5 或 0.3 mL/min	—	加泵，使介质以不同的速度（0.7、0.5 或 0.3 mL/min）流经柱中的样品	1、2、3、4、5 min，或 2、4、6 min		
2006	试管	纯化水	10 mL	—	振摇	30 s	罗红霉素	[17]
2010	—	模拟唾液（pH 6.2）	10 mL	—	振摇	60 s	盐酸多奈哌齐	[18]
2011	注射器	纯化水	10 mL	37±0.5	方向反转 10 次	30 s	对乙酰氨基酚	[19]
2011	玻璃漏斗（连接抽滤装置）	纯化水	2 mL	25	静止	60、120 s	肾上腺素、硝酸异山梨酯、硝酸甘油	[20]
2012	Omega 柱（4.6 mm×500 mm）	PBS（pH 7.4）	1 mL/min	37	注射泵使介质流经溶出柱（1 mL/min）	2、4、6、8、10、15、20、25、30 min	对乙酰氨基酚	[21]
2013	自行设计的体外溶出试验装置	模拟唾液（pH 6.2、6.75、7.4）	5 mL	37±0.5	50 r/min	3 min	双氯酚酸、双氯芬酸钠、双氯芬酸钾	[22]
2015	桨法	模拟唾液（pH 6.8）	500 mL	37±0.5	50 r/min	30 s	枸橼酸咖啡因	[23]
2019	篮法	PBS（pH 6.5）	900 mL	37	50 r/min	2、4、6、8、10、20、30、45、60 min	马来酸氯苯那敏	[24]
	丙烯酸管	模拟唾液	1 mL/min	—	采用蠕动泵，使介质流经溶出柱（1 mL/min）	60、80、100、120、180、240、300 s		
2019	培养皿	pH 6.8 缓冲液（模拟唾液的 pH 值）	10.0 mL	37	通过旋转培养皿，慢慢地混合	30 s	异烟肼	[15]
2019	玻璃管（16 mm×100 mm）	人唾液	1 mL	37	磁力搅拌（200 r/min）	10 min	非洛地平	[25]
2020	小型玻璃容器	兔唾液、人唾液	200 μL（枸橼酸西地那非）；250 μL（依法韦仑）	37	磁力搅拌（200 r/min）	1、2、10、30 min	枸橼酸西地那非、依法韦仑	[14]
2021	小型玻璃容器（12 mm×32 mm，2 mL）	模拟唾液	200 μL（枸橼酸西地那非、咖啡因）；250 μL（依法韦仑）	37	磁力搅拌（200 r/min）	1、2、5、10、15、30 min	枸橼酸西地那非、咖啡因、依法韦仑	[26]
2022	西林瓶	模拟唾液	3.0 mL	—	轻轻旋转	30 s	磷酸奥司他韦	[27]



A—玻璃漏斗（连接抽滤装置）；B—玻璃管；C—微型柱溶出装置；D—连续流动系统（柱管）；E—生物相关口频溶出试验装置。

图 1　可用于口感评价的体外溶出试验装置示意图

Fig.1　Apparatuses of Dissolution Test for Palatability Evaluation

约 1%的矿物盐和有机化合物，如黏蛋白和酶、无机离子（钾、碳酸氢盐、钙、磷、氯、硫氰酸盐、尿素和低浓度的钠）、电解质和其他小分子[28]；唾液还是一个弱缓冲体系，pH 值是变化的（约为 5.5 ～ 7.0[29]），这取决于离子组成和分泌速率，分泌速率越高，钠离子和碳酸氢盐浓度越高，唾液的 pH 值越低[30]。无外界刺激时，唾液分泌的平均流速为 0.25 ～ 0.35 mL/min；当受到刺激（化学、机械或芳香味道）时，唾液的分泌会大幅增加（通常高 4 ～ 10 倍），>50%归因于腮腺分泌的唾液[31]。使用人唾液作为溶出介质时，唾液的取样方法会对唾液特性产生影响，并且年龄、血流量、饮食和温度等因素也会影响唾液的组成[32]。

模拟唾液作为溶出介质时的组成、体积、pH 值、温度、渗透压、离子强度等参数会影响体外溶出试验的结果以及与实际口腔环境下药物释放量的相关性[13]。人工模拟唾液的组成是一个备受争议的话题。截至目前，研究者对于唾液影响溶出试验的关键特性，尚未形成共识，很难找到一种能恰当地替代人唾液的体外溶出介质。文献[22—23,33—35]报道的多种模拟唾液配方如表 2 所示，文献[26]还报道可将缓冲体系［由 pH 7.0 缓冲液（6.211 mL）或 pH 7.4 缓冲液（6.892 mL）、Tween-20（5.6 μL）、黄原胶（0.05%）、猪胃黏膜素（10 mg/mL）、猪胰 α- 淀粉酶（1.0 mg/mL）组成］模拟唾液。商品化的模拟唾液主要由氯化钠、氯化钾、硫氰酸钾、磷酸二氢钾、尿素等成分组成，不同供应商来源的模拟唾液组成差异较大。在使用模拟唾液进行溶出试验时，需考虑模拟唾液组成的差异可能对溶出试验结果带来的影响，并根据目标适用人群的口腔生理特点以及药品服用场景，选择恰当的模拟唾液组成。

有些研究会选用动物唾液作为溶出介质。ALI 等[14]研究表明，兔唾液在 pH 值、缓冲能力、表面张力和黏度等影响药物溶出行为的特性方面与人唾液存在显著差异，枸橼酸西地那非和依法韦仑在 2 种来源唾液中的溶出行为也存在显著差异。以往研究结果提示，在选择动物唾液作为药品适口性评价的溶出介质时，需考虑到动物唾液与人唾液之间的差异对评价结果的影响。

2.3　介质体积

用于药品适口性评价的体外溶出试验在选择介质体积时，需参考药品的目标适用人群的唾液体积。

表 2　模拟唾液的组成

Tab.2　Composition of Simulated Saliva

组成成分	配方种类										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	13
氯化钾	0.720 g/L	0.720 g/L	—	0.149 g/L	—	—	—	—	9.55 mmol/L	9.55 mmol/L	0.964 g/L
二水合氯化钙	0.220 g/L	0.220 g/L	0.228 g/L	—	—	0.228 g/L	0.17 g/L	—	1.42 mmol/L	1.42 mmol/L	—
氯化钠	0.600 g/L	0.600 g/L	1.017 g/L	0.117 g/L	8.00 g/L	1.017 g/L	2.34 g/L	—	6.88 mmol/L	6.88 mmol/L	0.126 g/L
磷酸二氢钾	0.680 g/L	0.680 g/L	—	—	0.19 g/L	—	1.63 g/L	25 mmol/L	25 mmol/L	25 mmol/L	0.655 g/L
磷酸氢二钠	0.866 g/L（十二水合物）	0.866 g/L（十二水合物）	0.204 g/L（七水合物）	—	2.38 g/L	0.204 g/L（七水合物）	—	—	—	—	—
碳酸氢钾	1.500 g/L	1.500 g/L	—	—	—	—	—	—	—	—	—
硫氰酸钾	0.060 g/L	0.060 g/L	—	—	—	—	—	—	—	—	0.189 g/L
枸橼酸	0.030 g/L	0.030 g/L	—	—	—	—	—	—	—	—	—
六水合氯化镁	—	—	0.061 g/L	—	—	0.061 g/L	—	—	—	—	—
半水合碳酸钾	—	—	0.603 g/L	—	—	0.603 g/L	—	—	—	—	—
一水合磷酸二氢钠	—	—	0.273 g/L	—	—	0.273 g/L	—	—	—	—	—
碳酸氢钠	—	—	—	2.100 g/L	—	—	—	—	—	—	—
颌下腺黏蛋白	—	—	1.000 g/L	—	—	—	—	—	—	—	—
α- 淀粉酶	—	—	2.000 g/L	2.000 g/L	—	—	—	—	—	1 g/L	—
胃黏膜素	—	—	—	1.000 g/L	—	—	—	—	—	1.8 g/L	—
黄原胶	—	—	—	—	—	—	—	0.75 g/L	0.75 g/L	—	—
尿素	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.200 g/L
叠氮化钠	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.08 mmol/L	—
pH	6.5	7.4	—	—	6.2、6.75、7.4、6.8	6.8	6.75				6.8
文献	[33]	[33]	[33]	[33]	[22,33]	[23]	[22]	[34]	[34]	[34]	[35]

很多文献[29—30,36—37]报道了人唾液的体积（表3），不同来源的数据略有差异，但总体来说，唾液体积在2 mL以下。药物在口腔中溶出时，可用的介质体积相对较小[30]。有文献[36]推荐使用1～2 mL的介质体积进行溶出试验，有研究[14,26]使用更小的介质体积（例如200 μL），但也有研究使用更大的介质体积（例如3 mL[27]、5 mL[22]、10 mL[15,17—18]、500 mL[23]和900 mL[24]）。《儿童用药口感设计与评价的技术指导原则（试行）》指出，体外溶出试验主要基于在短时间内检测水性介质（例如不超过3 mL的模拟唾液）中的药物成分来反映药物掩味技术的效果，以此间接反映药品的适口性[7]。由于唾液的生理体积非常小，生理液体体积很难用于溶解研究。为了尽可能模拟口腔条件，可将溶出介质体积和溶出试验样品量等比例扩大，例如GUHMANN等[22]在研究双氯酚酸在模拟唾液中的溶出时，将溶出介质体积和试验样品量都扩大到10倍。

2.4 溶出时间

在选择溶出时间时，主要考虑药品在口腔中的停留时间。有报道建议评价药物在5 min内的溶出率应不超过10%，以实现掩味的目的[39]。体外溶出试验主要基于在短时间内检测水性介质中的药物成分来反映药物掩味技术的效果，例如在固定的时间区间内（例如前30 s）未检测到药物成分，以此间接反映药品的适口性[7]。EP 10.0版第2.8.15节描述了志愿者通过口尝试验确定药物苦味阈值的方法，即志愿者将药物溶液在口中含30 s后吐出。EP 10.0版中的苦味值各论将口尝时间设定为30 s，以及许多其他研究将体外溶出时间设定为30 s，都是相对保守的方案，因为大多数药品的服用速度远快于30 s[15]。但对于口崩片、口溶膜等需要在口腔中停留一定时间的药品，则需要考察更长时间的药物溶出情况。如表1所示，文献报道的溶出试验方案差异较大，有很多研究将溶出时间设定为30 s[15,19,23]，也有研究选择1 min[18]、2 min[20]、3 min[22]、5 min[24]、10 min[25]，甚至是更长的时间。在开展体外溶出试验时，建议考察药品在多个时间点的药物溶出量（关注药物在溶出介质中的浓度），并结合该药物的苦味阈值浓度，评估药品在口腔中的药物释放速度，以及在产生苦味之前该药品可以在口腔中停留的时间。

3 应用案例

KEELEY等[24]对比了传统的药典溶出法（篮法）和自己开发的生物相关口颊溶出装置（图1E）在马来酸氯苯那敏微粒的掩味效果评价中的应用。结果显示，2种溶出试验都能够区分微粒包衣材料的类型和包衣增重比例，但只有口颊溶出试验能够在先前确定的味觉阈值背景下对掩味效果进行绝对定量，而篮法只是提供了不同掩味技术之间的相对比较；也就是说，只有口颊溶出试验与人群尝味试验具有良好的相关性。磷酸奥司他韦是一种苦味极强的水溶性药物[40]，该药物的剂型（颗粒剂、干混悬剂等）特点和服用方式决定了需从药物分子、粉末或颗粒尺度上进行掩味处理。ZHANG等[27]基于多孔载体制备了装载磷酸奥司他韦的复合物，成功实现了对磷酸奥司他韦的掩味，并采用体外溶出试验来评价掩味效果以及潜在的适口性情况。考虑到该药品的剂型特点和服用方式（服用水溶液或混悬液），该研究选择30 s作为溶出时间，溶出试验结果与电子舌评价结果和人群尝味试验结果具有良好

表3 文献报道的人唾液体积

Tab.3 Volume of Saliva Reported Previously

报道时间	唾液体积	参考文献
1984	吞咽前：男性1.19 mL；女性0.96 mL 正常吞咽后：男性0.87 mL；女性0.66 mL 用力吞咽后：男性0.82 mL；女性0.60 mL	[37]
1995	128位志愿者的统计数据：(0.46±0.31) mL，中位值0.37 mL，范围0.09～1.82 mL 10位受试者重复测试3次（间隔2～3月）：首次 (0.50±0.16) mL；第一次重复 (0.49±0.29) mL；第二次重复 (0.39±0.30) mL	[38]
2012	(696±312) μL	[29]
2018	1.1 mL	[30]

的相关性。

4 总结与展望

建立合适的适口性评价方法，是不良口感药物的产品开发和评价的重要环节。因为药物结构和味觉感知的复杂性，目前尚未建立标准化的、规范的、普遍接受的适口性评价方法，现有评价方法均存在其自身不足，需要结合药品特点和掩味技术类型，在药品的适口性评价过程中使用一种或多种合适的评价方法，通过不同方法的结果相互确证，以便更真实、客观地反映药品的口感情况。

体外溶出试验是一种有效的适口性评价方法，可以反映药品在口腔中的药物释放情况，通过合理设计溶出试验，可以得到与人群尝味试验具有良好相关性的评价结果，在药品适口性评价中发挥重要作用。但体外溶出试验也存在一些不足，例如，尚未建立统一的试验方法，不能完全模拟口腔环境，尚未建立统一的溶出限度评价标准（需根据药物的苦味强度或苦味阈值来确定）[1]。采用体外溶出试验进行适口性评价时，需综合考虑原料药特性（苦味阈值）、药品剂型特点和服用方式（药品在口腔中的停留时间）、目标适用人群特点（口腔生理特点）等多种因素，选择合适的溶出装置、溶出介质（组成和体积）、搅拌方式和强度，设定合理的溶出时间。此外，需要将电子舌评价结果、动物口感评价结果与体外溶出试验结果互相印证，并在条件允许的情况下，通过人群尝味试验进一步证明体外溶出试验方案的合理性。

体外溶出试验具有操作简单、重复性好等优点，在证明了体外溶出试验结果与人群尝味评价结果的相关性后，该溶出试验方法即可有效地用于药品的适口性评价和药物掩味效果评价，尤其在样品量比较大时（例如，早期处方筛选阶段），体外溶出试验表现出快速、高效等明显优势。后续研究工作如能进一步明确药物苦味阈值浓度的测定方法，并明确溶出试验装置、溶出介质的种类和体积以及不同剂型药品适用的溶出试验时间，建立标准化的体外溶出试验方法，将会进一步促进体外溶出试验在药品适口性评价中的应用。

参考文献：

[1] 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］．中国医药工业杂志，2021, **16**(9)：1407-1411.

[2] SAITO J, AKABANE M, KOMURA M, *et al*. Age-appropriate pediatric dosage forms in Japan: insights into end-user perceptions from an observational cross-sectional survey assessing the acceptability of oral formulation［J］. *Ther Inno Reg Sci*, 2019, **53**(4)：455-471.

[3] REHN C, ODOUARD E, PONCET F, *et al*. Factors influencing the acceptability of pediatric galenic formulations［J］. *Anna Pharm Fran*, 2018, **76**(3)：163-171.

[4] EMERYK A, VALLET T, WAWRYK-GAWDA E, *et al*. Acceptability of a sublingual drug formulation for respiratory tract infections in children aged 3 to 5 years［J］. *Pharmaceutics*, 2021, **13**(2)：294-305.

[5] VALLET T, ELHAMDAOUI O, BERRAHO A, *et al*. Medicines acceptability in hospitalized children: an ongoing need for age-appropriate formulations［J］. *Pharmaceutics*, 2020, **12**(8)：766-777.

[6] HOFMANOVA J K, BENNETT J, COUPE A, *et al*. A novel oral syringe for dosing and administration of multiparticulate formulations: acceptability study in preschool and school children［J］. *Pharmaceutics*, 2020, **12**(9)：806-820.

[7] 国家药品监督管理局药品审评中心．儿童用药口感设计与评价的技术指导原则（试行）［EB/OL］．［2023-05-01］．https://www．cde．org．cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=a82d1b320fb41c12a7e2591a35490836.

[8] AL-JAPAIRAI K, HAMED A S, ALMONEM D A, *et al*. A review on taste masked multiparticulate dosage forms for paediatric［J］. *Int J Pharm*, 2023, **632**: 122571.

[9] AL-KASMI B, AL-RAHAL O, EL-ZEIN H, *et al*. Structural and *in vitro in vivo* evaluation for taste masking［J］. *Expert Opin Drug Delivery*, 2018, **15**(11)：1105-1116.

[10] GUIMARÃES T F, VITAL I C F, DE 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.

[11] WANG Z, LI J, HONG X, *et al*. Taste masking study based on an electronic tongue: the formulation design of 3D printed levetiracetam instant-dissolving tablets［J］. *Pharm Res*, 2021, **38**(5)：831-842.

[12] 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 J Pharm Sci*, 2020, **15**(4): 492-505.

[13] BLONDE G D, SPECTOR A C. Masking the detection of taste stimuli in rats: NaCl and sucrose [J]. *Chem Senses*, 2020, **45**(5): 359-370.

[14] ALI J, CHIANG M, LEE J B, *et al*. Is rat a good model for assessment of particulate-based taste-masked formulations? [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2020, **146**: 1-9.

[15] STAGNER W C, IYER M, RATHOD V, *et al*. Human volunteer, *in vitro*, and molecular level evaluation of an optimized taste-masked isoniazid-chitosan spray-dried microparticle matrix [J]. *Int J Pharm*, 2019, **572**: 118774-118783.

[16] YAJIMA T, FUKUSHIMA Y, ITAI S, *et al*. Method of evaluation of the bitterness of clarithromycin dry syrup [J]. *Chem Pharm Bull*, 2002, **50**(2): 147-152.

[17] GAO Y, CUI F-D, GUAN Y, *et al*. Preparation of roxithromycin-polymeric microspheres by the emulsion solvent diffusion method for taste masking [J]. *Int J Pharm*, 2006, **318**(1): 62-69.

[18] YAN Y D, WOO J S, KANG J H, *et al*. Preparation and evaluation of taste-masked donepezil hydrochloride orally disintegrating tablets [J]. *Biol Pharm Bull*, 2010, **33**(8): 1364-1370.

[19] KONDO K, NIWA T, OZEKI Y, *et al*. Preparation and evaluation of orally rapidly disintegrating tablets containing taste-masked particles using one-step dry-coated tablets technology [J]. *Chem Pharm Bull*, 2011, **59**(10): 1214-1220.

[20] RACHID O, RAWAS-QALAJI M, SIMONS F E R, *et al*. Dissolution testing of sublingual tablets: a novel *in vitro* method [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2011, **12**(2): 544-552.

[21] HOANG T T H, MOREL S, AYOUNI F, *et al*. Development and evaluation of taste-masked drug for paediatric medicines – application to acetaminophen [J]. *Int J Pharm*, 2012, **434**(1): 235-242.

[22] GUHMANN M, THOMMES M, GERBER F, *et al*. Design of biorelevant test setups for the prediction of diclofenac *in vivo* features after oral administration [J]. *Pharm Res*, 2013, **30**(6): 1483-1501.

[23] TIWARI R V, POLK A N, PATIL H, *et al*. Rat palatability study for taste assessment of caffeine citrate formulation prepared via hot-melt extrusion technology [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2017, **18**(2): 341-348.

[24] KEELEY A, TEO M, ALI Z, *et al*. *In vitro* dissolution model can predict the *in vivo* taste masking performance of coated multiparticulates [J]. *Mol Pharmaceutics*, 2019, **16**(5): 2095-2105.

[25] ALI J, ZGAIR A, HAMEED G S, *et al*. Application of biorelevant saliva-based dissolution for optimisation of orally disintegrating formulations of felodipine [J]. *Int J Pharm*, 2019, **555**: 228-236.

[26] ALI J, BONG LEE J, GITTINGS S, *et al*. Development and optimisation of simulated salivary fluid for biorelevant oral cavity dissolution [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2021, **160**: 125-133.

[27] ZHANG W, LI G, XIAO C, *et al*. Mesoporous silica carrier-based composites for taste-masking of bitter drug: fabrication and palatability evaluation [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2022, **23**(2): 75.

[28] SHIPP L, LIU F, KERAI-VARSANI L, *et al*. Buccal films: a review of therapeutic opportunities, formulations & relevant evaluation approaches [J]. *J Controlled Release*, 2022, **352**: 1071-1092.

[29] PATEL V F, LIU F, BROWN M B. Modeling the oral cavity: *in vitro* and *in vivo* evaluations of buccal drug delivery systems [J]. *J Controlled Release*, 2012, **161**(3): 746-756.

[30] JUG M, HAFNER A, LOVRIĆ J, *et al*. An overview of *in vitro* dissolution/release methods for novel mucosal drug delivery systems [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2018, **147**: 350-366.

[31] ZHANG D, WANG X, CHEN J. Properties and functions in food oral processing [J]. *Royal Soc Chem*, 2022, **1**: 1-10.

[32] BELLAGAMBI F G, LOMONACO T, SALVO P, *et al*. Saliva sampling: methods and devices. An overview [J]. *TrAC Trends Anal Chem*, 2020, **124**: 115781.

[33] MARQUES M, LÖBENBERG R, ALMUKAINZI M. Simulated biological fluids with possible application in dissolution testing [J]. *Dissolut Technol*, 2011, **18**: 15-28.

[34] KHAYDUKOVA M, KIRSANOV D, PEIN-HACKELBUSCHM, *et al*. Critical view on drug dissolution in artificial saliva: a possible use of in-line e-tongue measurements [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2017, **99**: 266-271.

[35] KLEIN S. Dissolution test considerations for oral multiparticulate systems: formulation, processing and manufacturing [M]. New York: Springer New York, 2017:

（下转第 651 页）

Extraction and characterization of an alginate from the Iranian brown seaweed [J]. *Int J Bio Macromol*, 2018, **118**: 1073-1081.

[40] 韩 杰, 赵志慧, 林玉凤, 等. 多检测器凝胶渗透色谱法测定卡拉胶相对分子质量及其稀溶液构象分析 [J]. 海洋科学, 2021, **45**(11): 125-131.

[41] 张怡睿, 张东辉, 李 媚, 等. 凝胶色谱联合多检测器测定右旋糖酐的分子质量及其稀溶液构象的研究 [J]. 食品科技, 2022, **47**(12): 258-264.

[42] 赵志慧, 孟知华, 张志杰, 等. 多检测器凝胶色谱测定海藻酸钠的摩尔质量及其分布和稀溶液构象 [J]. 分子科学学报, 2021, **37**(5): 453-460.

[43] 张再平, 吴小曼, 张 锐, 等. 分子排阻色谱 - 多角度激光光散射法测定注射用核糖核酸相对分子质量机器分布 [J]. 药物分析与检验, 2016, **14**(11): 1241-1243.

[44] STRIEGEL ANDRÉ M. Specific refractive index increment of polymers at 660 nm and 690 nm [J]. *Chromatographia*, 2017, **80**(6): 989-996.

（上接第 644 页）

169-212.

[36] PEIN M, PREIS M, ECKERT C, *et al*. Taste-masking assessment of solid oral dosage forms-A critical review [J]. *Int J Pharm*, 2014, **465**(1): 239-254.

[37] LAGERLOF F, DAWES C. The volume of saliva in the mouth before and after swallowing [J]. *J Dent Res*, 1984, **63**(5): 618-621.

[38] RUDNEY J D, JI Z, LARSON C J. The prediction of saliva swallowing frequency in humans from estimates of salivary flow rate and the volume of saliva swallowed [J]. *Arch Oral Biol*, 1995, **40**(6): 507-512.

[39] BROWN C K, FRIEDEL H D, BARKER A R, *et al*. FIP/AAPS joint workshop report: dissolution/*in vitro* release testing of novel/special dosage forms [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2011, **12**(2): 782-794.

[40] KALRA A, BHAT P, KAUR I P. Deciphering molecular mechanics in the taste masking ability of maltodextrin: developing pediatric formulation of oseltamivir for viral pandemia [J]. *Carbohyd Polym*, 2021, **260**: 117703.