

# 中药制剂矫味技术及评价方法的研究进展<sup>△</sup>

魏晓嘉\*,万国慧,李家园,石晋丽<sup>#</sup>(北京中医药大学中药学院,北京 102488)

中图分类号 R283 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)08-1009-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.08.19

**摘要** 目的:为研制易于患者接受且疗效确切的中药制剂提供参考。方法:查阅文献,对中药制剂中的矫味技术与矫味效果评价方法的研究进展进行综述。结果与结论:中药制剂的传统矫味技术包括添加辅料、增加药引等方法,现代矫味技术中常用的有添加矫味剂法、包衣法和环糊精包合法等;此外,固体分散体、微囊微球、离子交换树脂等新技术也逐渐被应用于中药矫味领域,但尚有待进一步推广;多种矫味剂或矫味技术的联合应用将成为今后的发展趋势。矫味效果的评价方法主要有志愿者感官评价法、动物偏好实验法和人工智能感官评价法。矫味技术应用于中药应遵循一定的原则,如避免对中药有效成分产生影响、选用安全性高的辅料等。研究适合中药制剂的矫味技术和评价方法对提高患者的用药依从性以及中药制剂的临床推广有着十分重要的意义。

**关键词** 中药制剂;特殊气味;矫味技术;矫味剂;评价方法

在我国一直有“良药苦口”的说法,这个词形象地展现了中药及其制剂的特殊味道。中药特殊的嗅味和口尝味在一定程度上降低了患者或使用者的可接受程度(尤其对需要长期服药的慢性病患者、对味道敏感的儿童患者和有着特殊心理精神类疾病的患者),严重阻碍了中药制剂的推广和使用<sup>[1]</sup>。传统的制剂工艺虽可起到一定的矫味效果,但由于造成中药特殊气味的物质基础较为复杂,中药剂型相对特殊,要达到满意的矫味效果尚有较大难度,因此临床对中药矫味技术的要求日趋增高<sup>[2]</sup>;同时,中药矫味技术的不断发展和改良离不开客观、准确的矫味效果评价方式。为了了解中药制剂矫味技术与矫味效果评价方法的研究进展,笔者在查阅文献的基础上进行了本综述,以期对研制易于被患者接受且疗效确切的中药制剂提供参考。

## 1 中药制剂的传统矫味技术

中药制剂大多采用炮制、添加辅料、增加药引等传统方法达到矫味的目的。在动物类中药饮片中,炮制的矫味作用尤为突出。例如,蕲蛇饮片经过去鳞、蒸制、酒炙等方法炮制后,己醛、二硫化碳等产生不良气味的成分含量有所降低,而3-甲基-1-丁醇等香味物质的含量有所增加,矫味效果明显<sup>[3]</sup>。在中药传统剂型的制剂工艺中,主要通过添加蜂蜜、蔗糖等辅料矫味,体现了“药辅合一”的特性。例如,蜜丸采用蜂蜜作为赋形剂和矫味剂。蜂蜜的主要成分是葡萄糖和果糖,具有补中、润燥、

止痛、解毒等功效,其作为具有药理活性的辅料也常出现在其他剂型中,如膏剂可在收膏前将炼制过的蜂蜜、糖等辅料加入,以促进膏滋的稳定,矫正特殊气味<sup>[4]</sup>。中药中还有一类特殊的传统剂型,即酒剂(指药材用蒸馏酒提取制成的澄清液体制剂),也可加入蜂蜜或糖起到矫味和着色的作用<sup>[5-6]</sup>。此外,一些汤剂、散剂中的药引也可以掩盖药物特殊气味。例如,历代医家的经方常以甘草作为药引,其既能调和诸药,又可起到矫味的作用<sup>[7]</sup>;此外,在跌打活血散、活血止痛散中以黄酒作为药引,可掩盖方中土鳖虫等中药的不良气味等<sup>[8]</sup>。

## 2 中药制剂的现代矫味技术

### 2.1 矫味剂添加法

目前,矫味剂被广泛应用于各种类型的口服中药制剂中,由于其工艺简单、成本较低,是矫味技术中使用最多的一种。中药常用的矫味剂有甜味剂、芳香剂、酸味剂、泡腾剂和苦味抑制剂等。

**2.1.1 甜味剂** 甜味剂作为使用最广泛的矫味剂之一,可有效掩盖药物的苦味,其原理是通过增加甜味感应而混淆大脑的味觉感受<sup>[1,9]</sup>。甜味剂根据来源可分为天然甜味剂与合成甜味剂。目前常用的天然甜味剂除传统的蔗糖和蜂蜜外,还有山梨醇、甜菊糖、甘露醇、罗汉果苷等<sup>[10]</sup>;常见的合成甜味剂有三氯蔗糖、糖精钠、阿司帕坦和甜蜜素等<sup>[1,11]</sup>。甜味剂根据成分还可分为碳水化合物类和非碳水化合物类。其中,碳水化合物类甜味剂又称营养性甜味剂,包括蔗糖、乳糖、麦芽糖醇、山梨糖醇等糖类和糖醇类;非碳水化合物类甜味剂又称非营养性甜味剂,包括三氯蔗糖、阿司帕坦、甜菊苷、甘草甜素等<sup>[11]</sup>。在实际应用中,应根据甜味剂对药效的影响来选择合适的甜味剂。蒲俊安等<sup>[12]</sup>的研究表明,用中成药七

△ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81673560)

\* 硕士研究生。研究方向:中药药效物质基础。E-mail: weixj471@163.com

# 通信作者:教授,博士生导师,博士。研究方向:中药药效物质基础。E-mail: shijl@vip.sina.com

味白术散改善菌群失调所致小鼠腹泻时,与不添加蔗糖相比,添加蔗糖作为矫味剂后,小鼠肠道细菌多样性明显下降,说明添加蔗糖可能会影响某些中药的疗效。周光姣等<sup>[13]</sup>优化了复方五花颗粒的制备工艺,选择的矫味剂为阿司帕坦,其作为新型甜味剂甜度较高,且体内代谢产物不会引起机体血糖变化,适合于糖尿病患者和肥胖人群服用。可见,在甜味剂的选择中,非碳水化合物类甜味剂得到了更多的青睐。

**2.1.2 芳香剂** 芳香剂矫味的作用原理是通过干扰嗅觉来改善药物气味<sup>[9]</sup>。常见的芳香剂有天然类芳香剂和人工合成类芳香剂<sup>[14]</sup>。天然类芳香剂通常是从动植物中提取到的挥发油,如茴香、麝香、薄荷挥发油等;人工合成类芳香剂有苯甲醛、桂皮醛、柠檬香精、香蕉香精、巧克力香精等。值得注意的是,常用的人工合成类芳香剂比如薄荷香精,虽成本较低,但不能完全替代天然香精,且生产过程中其成分很难控制,可能产生如反-2-己烯醛、 $\alpha$ -己基肉桂醛等会引起过敏反应等副作用的物质<sup>[15]</sup>,所以人工合成类芳香剂用于中药矫味时需慎重考虑其安全性,并应对其有害物质进行检测。在中药制剂中芳香剂还常与其他类型的矫味剂联用,如李梦薇<sup>[16]</sup>采用0.2%桔子香精与0.3%阿司帕坦作为辣木叶通便复方的矫味剂,制备出的颗粒剂具有良好口感,且安全性较好。

**2.1.3 酸味剂** 常见的酸味剂包括L-羟基丁二酸、乳酸、柠檬酸、枸橼酸、酒石酸等,酸味剂常与其他矫味剂配合使用,通过混淆味觉来发挥矫味作用。日本的一项研究发现,柠檬酸可通过与佐匹克隆等药物的静电作用达到掩盖苦味的效果,也可视为酸味剂矫味的原理之一<sup>[17]</sup>。王秀丽等<sup>[18]</sup>通过单因素试验筛选并确定了1.0%柠檬酸和0.75%阿司帕坦作为妇科痛经分散片的矫味剂,优化了该制剂的口感,有利于实现其临床推广。酸味剂还可以矫正由药材和辅料产生的甜腻味,如苏小娇等<sup>[19]</sup>在参精咀嚼片的处方工艺研究中发现,处方中药材枸杞子与辅料甘露醇甜度较大,会造成咀嚼片过甜,故选择枸橼酸为酸味剂改善该药的口感,减少咀嚼片的甜腻味,使其甜度适宜。

**2.1.4 泡腾剂** 泡腾剂由酸性剂和碱性剂组成,矫味的原理是酸碱入水后能产生大量的二氧化碳,暂时麻痹味蕾而达到矫味效果,可以用于改善药物的苦味和辛辣味<sup>[14]</sup>。常用的酸性剂有柠檬酸、酒石酸、富马酸、己二酸和苹果酸等;碱性剂有碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾和碳酸钙等<sup>[20]</sup>。泡腾剂主要用于中药泡腾片和泡腾颗粒等制剂中。如,郭彧<sup>[21]</sup>研制了复方人参泡腾片,制剂处方中选用了口感好、价格低的柠檬酸和溶解度大、口感较好的碳酸氢钠作为泡腾剂,并佐以甜蜜素与糖精钠矫味,

改善了人参和鹿茸提取物的苦涩味以及哈蟆油粉的腥臭味。有研究表明,除具有呕吐反射和吞咽困难的患者外,泡腾剂在老年和儿童患者中也很受欢迎<sup>[22]</sup>。但由于中药泡腾剂存在着黏冲、稳定性差、崩解时间长等问题,所以常与新的制剂技术联用,以达到提高制剂质量和疗效的目的,例如采用聚乙二醇对酸源或碱源进行包裹,使酸碱分开后再制粒,可提高泡腾剂的稳定性<sup>[20]</sup>。

**2.1.5 苦味抑制剂** 有研究表明,人类对苦味的感知最为敏感,而且苦味与其他味觉相比在口腔中的保留时间最长,最难以消除,所以不少药物的矫味技术思路均以抑制苦味为主<sup>[23]</sup>。苦味抑制剂能通过消除苦味物质、竞争性结合苦味受体、提高苦味感受阈值、有效阻止苦味物质与苦味受体结合等途径而阻断苦味信号向大脑的传递<sup>[24]</sup>。常见天然来源的苦味抑制剂有单磷酸腺苷及其类似物、苯乙酸衍生物、单宁酸、磷脂酸和蛋白-磷脂酸复合物、新地奥明、新橙皮苷、二氢查尔酮等<sup>[25-26]</sup>。此外,苦味抑制剂对苦味分子有较高的选择性,如脂蛋白类苦味抑制剂能够抑制味觉神经对苦味物质的反应,而对糖、氨基酸、盐或酸等没有影响。但是有一些天然的苦味抑制剂如( $\gamma$ -氨基丁酸)因费用成本太高<sup>[24]</sup>,使得其使用受到了一定限制。

## 2.2 包衣法

包衣是药物物理技术矫味最常用的方法,其矫味原理是避免味蕾与药物的直接接触。包衣除可掩味外,还具有避光防潮、提高药物稳定性的功能,适用于散剂、片剂、丸剂、颗粒剂等固体制剂<sup>[14]</sup>。传统包衣技术已被广泛应用于中药制剂中,如三黄片用包糖衣的方法掩盖了其强烈的苦味<sup>[27]</sup>。近年来又出现了新的粉末包衣技术。如Feng等<sup>[28]</sup>将淀粉颗粒包于三黄粉表面,包衣后的复合材料和淀粉具有相同的红外光谱和表面特性,不同于传统技术将包衣材料覆盖在片剂的表面,粉末包衣技术也可以达到掩味效果,为中成药的掩味提供了新的思路。目前,大容量、大规格的中药片剂包衣技术也得到了发展,解决了传统大型高效包衣机包衣衣膜不均匀、片面平整性差、生产效率低等突出问题,为中药包衣片剂的大工业生产提供了技术支持<sup>[29]</sup>。

## 2.3 环糊精包合法

环糊精包合矫味的原理是将药物嵌入至环糊精分子内部的中空筒状结构内,进而达到掩盖特殊气味的目的<sup>[14]</sup>。该项技术多用于片剂或胶囊剂,不适用于大多数液体制剂、口崩片等剂型<sup>[30]</sup>。环糊精包合主要应用于含有挥发油的中成药中,在掩盖特殊气味的同时,可增加药物的稳定性及挥发油的溶解度,且不影响其生物利用度<sup>[31]</sup>。 $\beta$ -环糊精是最常用的一种包合材料,如姜国志

等<sup>[32]</sup>采用正交试验对影响药物口感的乳香挥发油进行 $\beta$ -环糊精包合工艺优化,再采用模糊数学法对方中矫味剂的用量及工艺进行综合评价,优化后的处方矫味作用良好。但是环糊精类作为药用辅料的安全性受到了广泛关注。有研究表明,大剂量口服环糊精可引起动物可逆性腹泻和盲肠膨大,在人体中也可引起类似症状;但目前尚无足够资料证明环糊精对2岁以下儿童有影响,所以其用于儿童用药的合理性还有待进一步研究<sup>[33]</sup>。

## 2.4 其他

还有一些常用于药物矫味的技术,其可通过减少或阻断药物在口腔内的溶解来达到掩盖苦味的效果<sup>[27]</sup>。如,固体分散体是将药物高度分散在适宜的固体载体中形成的一种以固体形式存在的分散体系,此法适用于熔点高、对热稳定及不易挥发的药物<sup>[2]</sup>。微囊微球技术则利用高分子材料作为囊膜,将固体和液体药物制成微囊,或将药物溶解或分散在高分子材料中制成微球,以达到药物与味蕾上的感觉细胞分隔的目的。离子交换树脂是一种网状的、不溶于水的惰性聚合物,经结构修饰后,不仅能与可电离的药物静电结合,以掩盖其特殊气味;同时,该技术还可通过离子交换过程在胃肠道中将药物释放出来,从而提高药物的生物利用度<sup>[34-35]</sup>。这些技术目前已被应用于化学药的工业生产,在中药矫味领域大多还停留在实验室研究阶段。还有一些矫味方法以去除或转化造成特殊气味的成分为原理,比如吸附法、萃取法和微生物法,这些方法更适合于具有腥臭味的动物类中药,但上述方法存在着有效成分丢失的风险<sup>[36]</sup>。

## 2.5 多种矫味剂或矫味技术联合应用

由于中药制剂的载药量大,影响气味的成分组成复杂,为了达到更好的矫味掩味效果,研究者往往采用多种矫味剂或矫味技术联合应用的方式来矫味,如抗焦虑中药蜘蛛香因为强烈的特殊气味制约了其在临床的应用,有企业研究了一种蜘蛛香颗粒制剂整体制备工艺,通过添加薄荷提取物,并采用 $\beta$ -环糊精包合等技术有效地改善了其特殊气味<sup>[37]</sup>;贺凤成等<sup>[38]</sup>研究了小儿消积止咳口服液的矫味方法,以 $\beta$ -环糊精包合技术结合矫味剂,优化了无糖型制剂的矫味工艺,最终确定了 $\beta$ -环糊精、木糖醇、三氯蔗糖和薄荷脑的最佳配比,有效地改善了小儿消积止咳口服液的口感,提高了儿童患者用药的依从性。对于中药制剂来说,多种矫味技术联合应用已经成为趋势,是中药矫味的一个新的发展方向。

# 3 矫味效果的评价方法

## 3.1 志愿者感官评价法

志愿者感官评价法是药物矫味结果评价的常用手段,是指招募人体志愿者对味道进行鼻闻或口尝评价的

方法,具体操作可细分为单一样品对照评价法、苦度值等级评价法、描述分析法+感官时间优势评价法、排序+评分法、量度匹配+幅度标记评价法、模糊数学综合评价法、味觉磁共振成像评价法等,每种方法都有相应的原理及规则,数据处理方法也各不相同<sup>[39-40]</sup>。如李潘等<sup>[40]</sup>采用描述分析法+感官时间优势评价法,请12名志愿者对复方草珊瑚含片的口感进行评价,以多元统计分析法优化了其制剂处方。志愿者鼻闻评价法目前主要应用于食品领域的气味评价,也可用于评价特殊挥发性气味药物的矫味效果。但志愿者感官评价以人作为分析检测的主体,在评价的过程中存在着安全性、疲劳性和准确性的问题<sup>[39]</sup>;另外,进行人体试验成本较高、耗时较长,并有可能导致药物研发时间的延长,加之出于伦理方面的考虑,该评价方法并不适用于中药矫味的部分目标受众(例如儿童)<sup>[41]</sup>。因此,有必要探索成本更低、试验周期更短、更为客观的评价方法。

## 3.2 动物偏好实验

动物偏好实验是指利用动物趋利避害的生理特性设计偏好测试来评估食物或药物的味道。由于啮齿类动物的苦味受体与人类苦味受体高度同源,因此大鼠常被选为试验对象。如Han等<sup>[42]</sup>依据动物行为学原理,研究了一种新型的中药量化苦味评价模型,用奎宁的浓度来量化中药的苦度指标,通过电子舌与人体感官验证,发现电子舌和人体感官的结果与大鼠偏好实验评价结果具有显著的相关性。但是动物偏好实验的合理性受到了研究人员的质疑,例如大鼠和人类相比,药物在口腔中的溶解度以及与味觉受体的接触是否相同等。Ali等<sup>[43]</sup>的研究表明,受盐酸毛果芸香碱刺激的大鼠唾液与受机械刺激而分泌的人类唾液在pH值、缓冲能力、表面张力和黏度等方面均存在显著差异;另外,两种模型苦味药在受刺激的人类唾液和受刺激的大鼠唾液中的溶出度不同,且具有显著差异,这表明大鼠临床前味觉评估结果可能无法代表人的味觉。因此,还需要选择更客观、与人类味觉感受更相似、准确度更高的检测技术来评价矫味效果。

## 3.3 人工智能感官评价法

在药物矫味的研究中用到的人工智能感官评价技术主要包括电子舌和电子鼻。电子舌采用了与人类舌上的味觉细胞工作原理相类似的人工脂膜传感器技术,可以客观、数字化地评价样品的基本味觉感官指标,被广泛应用于食品和饮料、环境监测、医学诊断和生物过程控制等领域,目前也较多地被应用于药物样品的研究<sup>[44]</sup>。同时,电子舌在中药矫味效果的评价方面也有应用,如李学林等<sup>[45]</sup>用电子舌评价了不同类型掩味剂对龙胆、苦参、穿心莲、莲子心等4种中药水煎液的抑苦效果

及抑苦规律,但是使用电子舌要求所测样品必须是澄清液体,不能含有有机试剂,且脂肪含量不高于5%、酒精含量低于20%,上述条件限制了电子舌在药物味道测定中的应用。电子鼻主要由样品处理器、气体传感器阵列、模式识别系统等3部分构成,工作原理是通过模拟人类和动物的嗅觉系统,将气味进行数字化、客观化表征,主要用于中药领域的药材性状鉴定、质量判别以及对炮制品的质量评价等。目前电子鼻在中药矫味效果的评价中应用不多,如刘晓梅等<sup>[46]</sup>利用电子鼻和顶空-气质联用技术探究了地龙腥味物质基础和炮制矫味原理,发现地龙腥味成分主要为醛类和胺类,不同的炮制方法均可使这些腥味成分减少,甚至产生香气成分掩盖其不良气味。虽然人工智能感官具有客观性强、重复性好、抗疲劳工作能力强、检测响应快等优点,但是其不能完全代表人的真实感受,人工智能感官评价亦不能完全替代志愿者感官评价法。

#### 4 结语

虽然目前已有多种矫味技术应用于中药制剂,但仍有多数问题未得到解决,如中药中应用最广泛但气味最重的煎剂,虽然有关研究人员已经提出了汤液浓缩、复合掩味剂——“中药伴侣”等应对策略,但是这些技术可能对中药有效成分产生影响<sup>[47-48]</sup>。李潘等<sup>[49]</sup>提出以两亲性嵌段共聚物为中药汤剂抑苦的策略,虽然受试材料对苦味分子具有一定的选择性,但其研究结果仍可对之后的汤剂掩味研究提供参考。还有一些药用辅料的安全性尚未得到证实,很多研究对矫味效果评价只停留在口感方面,并没有探究矫味剂是否会使药效和中药性味发生改变。近年来,单体药物与甜味剂的共晶体技术十分热门,且具有很好的效果<sup>[50]</sup>。但是由于中药特殊气味的物质基础较为复杂,将这类新技术运用于中药还有难度。另外,新剂型的涌现对中药矫味提出了更高的要求,比如口腔速溶膜剂由于其载药量小、辅料用量小,服用时与味蕾直接接触,需要更有效的矫味技术的支持;中药口腔崩解片也是一类直接与味蕾接触的剂型,需要在矫味的同时解决崩解时限等问题。基于此,笔者认为,中药的矫味技术应满足以下几个要求:药用辅料对人体无害,不影响中药的有效成分,不改变中药的“功能味”,进而不影响最终的疗效或对疗效的影响较小;技术工艺必须适用于工业化生产;成本不宜过高。对于矫味效果的评价,目前最可靠的还是志愿者感官评价法;动物偏好实验虽成本较低,但评价结果不够准确;人工智能感官评价技术虽为味觉和嗅觉的量化提供了可能,但是电子舌和电子鼻等仪器在选择性和灵敏性方面还有待改进。总之,改善“良药苦口”的现状对于患者用药依从性的提高以及中药制剂在临床上的推广均具有一定

的积极意义,中药特殊气味的矫正仍是摆在中药人面前的一个难题,对于中药制剂矫味技术及评价方法的研究和完善尚有待进一步探讨。

#### 参考文献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] 田连起,乐智勇,曹晖,等.基于电子鼻技术的中药蕲蛇饮片炮制矫味物质基础研究[J].中医学报,2019,34(4):785-789.
- [4] 梁晓.膏滋药的制备、储存及服用注意事项[J].临床医学研究与实践,2018,3(28):115-116.
- [5] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:27.
- [6] 桑文涛,周洪莉,徐锋,等.药酒抗炎镇痛作用研究现状[J].中成药,2017,39(7):1468-1472.
- [7] 张雷.浅析中药药引在方剂配伍中的作用[J].中医杂志,2011,52(13):1165-1166.
- [8] 聂安政,高梅梅,凡杭,等.中药特殊服法的探讨与思考: I:药引[J].中草药,2019,50(23):5901-5906.
- [9] AYENEW Z, PURI V, KUMAR L, et al. Trends in pharmaceutical taste masking technologies: a patent review[J]. Recent Pat Drug Deliv Formul, 2009, 3(1):26-39.
- [10] SOEJARTO D D, ADDO E M, KINGHORN A D. Highly sweet compounds of plant origin: from ethnobotanical observations to wide utilization[J]. J Ethnopharmacol, 2019, 243:112056.
- [11] 王继荣,申淑琦.食品甜味剂及其应用[J].食品安全导刊,2019(9):183、188.
- [12] 蒲俊安,郑淘,李灿,等.蔗糖对七味白术散治疗菌群失调腹泻小鼠肠道细菌多样性的影响[J].食品与生物技术学报,2017,36(6):583-589.
- [13] 周光姣,黄翔,冯学花.复方五花颗粒制备工艺的优化[J].中成药,2019,41(6):1389-1391.
- [14] 张兆旺.中药药剂学[M].北京:中国中医药出版社,2007:1.
- [15] 谭丽容,程敏,林伟斌.气相色谱-质谱法检测薄荷香精中的限用物质反-2-己烯醛、 $\alpha$ -己基肉桂醛、香豆素的研究[J].食品安全质量检测学报,2018,9(15):4119-4124.
- [16] 李梦薇.辣木叶通便复方及辣木叶改善睡眠复方功效及提取制剂工艺研究[D].北京:北京中医药大学,2019.
- [17] YOSHIDA M, KOJIMA H, UDA A, et al. Bitterness-masking effects of different beverages on Zopiclone and Eszopiclone tablets[J]. Chem Pharm Bull, 2019, 67(5):404-409.
- [18] 王秀丽,徐焕焕,李越,等.妇科痛经分散片的制备工艺研究及质量评价[J].北京中医药大学学报,2019,42(3):

- 219-225.
- [19] 苏小娇,陈林,谢兴亮,等.参精咀嚼片的处方工艺研究[J].食品与药品,2019,21(6):450-456.
- [20] 陈凌,王海坤,张晨,等.中药泡腾片的制备技术及研究进展[J].山东化工,2017,46(6):57-60,62.
- [21] 郭彧.复方人参泡腾片的研制[D].长春:吉林大学,2018.
- [22] SIDDIQUE A, EBRAHIM H, MOHYELDIN M, et al. Novel liquid-liquid extraction and self-emulsion methods for simplified isolation of extra-virgin olive oil phenolics with emphasis on (-)-oleocanthal and its oral anti-breast cancer activity[J]. PLoS One, 2019, 14(4): e0214798.
- [23] 陈少芳,梁惠卿.中药汤剂掩味探讨[J].中华中医药杂志, 2016, 31(6):2348-2350.
- [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] 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.
- [26] 董庆亮.新橙皮苷衍生物的制备、改性及其在苦味改良中的应用[D].广州:华南理工大学,2017.
- [27] 何婧.粉体改性技术用于盐酸小檗碱及三黄片制剂处方苦味掩蔽研究[D].成都:成都中医药大学,2016.
- [28] FENG B, WU Z F, HE J, et al. A novel bitter masking approach: powder coating technology-take Sanhuang tablets as an example[J]. J Drug Deliv Sci Tec, 2019, 52: 46-54.
- [29] 刘红宁,杨世林,杨明,等.中药制造现代化:固体制剂产业化关键技术研究及应[J].中国现代中药,2022,22(2): 155-161.
- [30] 何燕,聂金媛,黄霁,等.国内外口服制剂掩味技术的研究进展[J].中国新药杂志,2010,19(8):671-675.
- [31] 杨欢,詹雪艳,林宏英,等.中药挥发油环糊精包合物研究现状[J].中国中医药信息杂志,2015,22(10):129-133.
- [32] 姜国志,屈云萍,李哲,等.舒筋通络颗粒矫味剂的筛选与评价[J].西北药学杂志,2017,32(3):337-340.
- [33] 张明,萧惠来.EMA对说明书中辅料乳糖和环糊精安全性资料的最新要求[J].药物评价研究,2019,42(8): 1498-1502.
- [34] ZHENG X, WU F, HONG YL, et al. Developments in taste-masking techniques for traditional Chinese medicines[J]. Pharmaceutics, 2018, 10(3): 157.
- [35] 向志芸,李小芳,朱宁,等.龙胆总苷提取物掩味树脂复合物的制备[J].中成药,2016,38(4):785-790.
- [36] 邓雨娇,张定堃,刘倩,等.动物药腥臭气味形成机制及掩味技术研究进展[J].中国中药杂志,2020,45(10): 2353-2359.
- [37] 尹海德.蜘蛛香活性成分萃取与颗粒制剂制备的研究综述[J].科技风,2019(32):230.
- [38] 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):853-857.
- [39] 李潘,韩雪,林俊芝,等.志愿者感官试验在药物味觉评价的运用及发展研究[J].中国药学杂志,2017,52(22): 1971-1975.
- [40] 李潘,张定堃,林俊芝,等.基于时间优势描述结合多元统计分析法构建中药含片制剂处方的优选模式:以复方草珊瑚含片为例[J].中国中药杂志,2019,44(14):3035-3041.
- [41] VIKAS A, MAHESH K, VIPIN K, et al. The latest trends in the taste assessment of pharmaceuticals[J]. Drug Discovery Today, 2007, 12(5/6): 257-265.
- [42] HAN X, JIANG H, HAN L, et al. A novel quantified bitterness evaluation model for traditional Chinese herbs based on an animal ethology principle[J]. Acta Pharm Sin B, 2018, 8(2): 209-217.
- [43] 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.
- [44] WESOL YM, CIOSEK-SKIBINSKA P. Comparison of various data analysis techniques applied for the classification of pharmaceutical samples by electronic tongue[J]. Sens Actuators B, 2018, 267: 570-580.
- [45] 李学林,康欢,田亮玉,等.不同类型掩味剂对龙胆、苦参、穿心莲、莲子心4种中药水煎液的抑苦效能及抑苦规律评价[J].中草药,2018,49(22):5280-5291.
- [46] 刘晓梅,张存艳,刘红梅,等.基于电子鼻和HS-GC-MS研究地龙腥味物质基础和炮制矫味原理[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(12):154-161.
- [47] 仝小林,刘峰.“良药不再苦口”的现状与应对策略[J].中华中医药学刊,2009,27(8):1588-1590.
- [48] 陈少芳,梁惠卿.中药汤剂掩味探讨[J].中华中医药杂志, 2016, 31(6):2348-2350.
- [49] 李潘,仇敏,田寅,等. mPEG-PLLA掩蔽黄连生物碱苦味的构-效关系研究[J].中国中药杂志,2020,45(13): 3128-3135.
- [50] KARIMI-JAFARI M, PADRELA L, WALKER G M, et al. Creating cocrystals: a review of pharmaceutical cocrystal preparation routes and applications[J]. Cryst Growth Des, 2018, 18(10):6370-6387.

(收稿日期:2020-07-08 修回日期:2021-03-18)

(编辑:孙冰)