

口腔给药系统中口感的评价方法研究进展

王鑫¹, 张定堃¹, 林俊芝^{2*}, 韩丽^{1*}, 杨明³, 韩雪¹, 王玲¹

1. 成都中医药大学药学院, 中药材标准化教育部重点实验室 四川省中药资源系统研究与开发利用重点实验室—省部共建国家重点实验室培育基地, 四川 成都 611137
2. 成都中医药大学附属医院, 四川 成都 610072
3. 江西中医药大学 现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004

摘要: 口感是口腔给药系统(oral drug delivery system, ODDS)制剂处方研究设计的重要内容。传统的感官评价结果严重受制于受试者的个体差异, 重现性较差, 难以客观量化。鉴于此, 介绍了其他学科领域口感评价的一些新技术、新方法, 重点对药物在口腔中的味觉、黏附性、黏膜刺激性、沙砾感等新型评价方法进行了评述, 以期对中药 ODDS 的质量评价及开发利用提供方法学借鉴。

关键词: 口腔给药系统; 口感; 评价方法; 新技术; 感官评价

中图分类号: R283.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2015)14-2167-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.14.025

Research progress on evaluation methods of mouthfeel of oral drug delivery system

WANG Xin¹, ZHANG Ding-kun¹, LIN Jun-zhi², HAN Li¹, YANG Ming³, HAN Xue¹, WANG Ling¹

1. Pharmacy College, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine; The Ministry of Education Key Laboratory of Standardization of Chinese Herbal Medicine; Key Laboratory of Systematic Research, Development and Utilization of Chinese Medicine Resources in Sichuan Province—Key Laboratory Breeding Base of Co-founded by Sichuan Province and MOST, Chengdu 611137, China
2. The Affiliated Hospital of Chengdu University of TCM, Chengdu, 610072, China
3. Key Laboratory of Modern Preparation of TCM JiangXi University Of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Nanchang 330004, China

Abstract: Mouthfeel is an important part of preparation prescription study in oral drug delivery system. The results of traditional sensory evaluation are limited to individual differences of subjects, and own poor reproducibility. In this paper, some new technologies and evaluation methods were reviewed and commented, mainly including taste, adhesion, mucosal irritation, and grittiness, so as to provide methodology references for ODDS in traditional Chinese medicines and promote its progress.

Key words: oral drug delivery system; mouthfeel; evaluation methods; new technologies; sensory evaluation

口感是影响口腔给药系统(ODDS)研制成败的关键因素之一。口感并非简单等同于传统意义上的味觉, 而是由于 ODDS 在口腔中长时间停留, 药效成分经过充分的溶解、溶出、吸收, 与唾液、味蕾、黏膜、牙组织等相互作用, 产生一系列的感觉与触觉, 进而综合形成口感。因此, 口感可分为真实滋味、沙砾感与黏附感、刺激性(毒性、清凉感)等。然而, 上述

指标是人体与 ODDS 相互作用的结果, 多为主观化、定性化、复合型反馈, 受制于个体差异因素的影响, 如何科学、客观、定量地表征口感, 是制约 ODDS 研究设计与开发的瓶颈问题。方法学研究是推动学科进步的重要途径, 对于中药制剂学尤为关键。本文综述了口感评价的新技术, 以期对中药 ODDS 的质量评价及开发利用提供借鉴与参考。

收稿日期: 2015-02-10

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81403115, 81274098); 国家基础科学人才培养基金(J13100340-19)

作者简介: 王鑫, 女, 硕士研究生。Tel: (028)61800127 E-mail: 1358120051@qq.com

*通信作者 林俊芝 E-mail: 582097013@qq.com

韩丽 E-mail: hanliy@126.com

1 真实滋味的评价方法

1.1 人体感官评价

人体感官评价研究主要包括志愿者的筛选与训练、方法学研究(参比样品的标化、重复性、重现性、线性与范围等)、数据收集与处理(离群值处理、模型建立与验证)。人体试验应通过医学伦理委员会的审核批准,志愿者应囊括相关年龄与性别阶层,排除有相关病史及不良嗜好者,并在实验前签订知情同意书。志愿者样本的训练有助于进一步排除感官差异明显者,使志愿者对不同浓度的样本有较为敏感的判别能力。参比样品通常选择单一口味、单一成分的水溶性药物,如盐酸小檗碱用于苦味的标定、表没食子儿茶素没食子酸酯用于涩味的标定。重复性系指同一志愿者对相同或不同样品的结果重复性;重现性系指不同志愿者对相同或不同样品的重现性。为了克服“饱和效应”,实验过程中应从低到高设置参比液浓度,确定线性与范围;为了降低“意识惯性”的影响,应在实验过程中对某些样品重复测试或局部打乱浓度顺序。

人体感官评价是最能反映人体真实感受的评价方法,在评价掩味方法中常作为对照,比较其他评价方法的口尝相关性。但也存在结果波动性较大、灵敏度较低等不足,导致评价结果可信性较差,也不适合大量快速地筛选样品。在具体操作中,又包括单盲法与双盲法。

单盲法是只有研究者了解分组情况的研究方法。该法的优点是研究者可以更好地观察了解研究对象,在必要时可以及时恰当地处理研究对象可能发生的意外问题,使研究对象的安全得到保障;缺点是避免不了研究者方面带来的主观偏倚,易造成实验组和对照组的处理不均衡。现在食品行业大多数采用此方法。通过对不同浓度的盐酸小檗碱作为模型药物划分一定的苦度等级,口尝样品盐酸小檗碱溶液,测试其苦度,进行非线性拟合,建立浓度与苦度关系曲线,经实验验证呈曲线正相关关系^[1]。李学林等^[2]以盐酸小檗碱溶液为参照溶液,通过对 20 名健康志愿者的口尝测试结果与预设的参照苦度等级对比,得到了 35 种单味中药煎煮液的苦度值及分布特征,为客观评价中药汤剂苦味提供了一种新方法。刘瑞新等^[3]以小檗碱为参比溶液,选用排序法、评分法及排序评分结合法 3 种方法对苦参碱的苦度值进行评价。

双盲法指研究对象和研究者都不了解实验分组

情况,而是由研究设计者来安排和控制全部试验。其优点是可以避免研究对象和研究者的主观因素所带来的偏倚,缺点是方法复杂,较难实行,且一旦出现意外,较难及时处理,因此,在实验设计阶段就应慎重考虑该方法是否可行。王俊杰等^[4]借用流行病学调查形式,按照味觉、年龄等筛选样本,参照预设的苦度评级与评分表,确定了黄连素的苦味阈值,并通过双黄连与另一中药复方掩味制剂验证了该调查和统计方法的通用性。Lam 等^[5]采用双盲随机试验对 3 种聚乙二醇制剂的不同味道进行评价,志愿者按照预先设定的味道等级选出最佳配方。王云飞等^[6]模拟临床试验及大型双盲中医药临床试验对中药冠心病方安慰剂的外观、气味、口味进行了评价。

1.2 味觉厌恶性条件反射评价模型

条件性味觉厌恶(conditioned taste aversion, CTA)是味觉刺激与不适内脏刺激导致的厌恶情绪反应之间发生联合的一种学习形式,其形成需要条件刺激(CS)与相继出现的无条件刺激(US)相结合。高浓度的新异刺激物作为 CS 的 CTA 更容易形成。许多化学物质如催吐剂、神经药物、免疫药物、X 射线等都可作为 US。因 CTA 易于建立和便于在 CS 和 US 间隔内施加各种干预因素而成为研究学习记忆的重要模型^[7]。杨杰等^[8]研究发现经过味觉厌恶学习后的大鼠对糖精水产生了厌恶反应,同时糖精水味觉刺激在大鼠脑内的广泛区域中诱发出密集的 c-fos(即刻早期基因,可对外界刺激做出迅速表达的基因)表达。行为上表现为对这种新异液体的再次饮用量显著下降、摩擦下巴、摇头等行为^[9],通过记录老鼠舔舐频率,可以间接反映制剂的味道。根据大鼠的这一特性,Aibani 等^[9]对铁盐 EDTA 络合口腔崩解咀嚼片进行了口感评价,并对各种掩味处理的效果进行了比较。实验前大鼠禁水 24 h,记录大鼠 5 min 舔舐纯水作为标准;再禁水 24 h 后,在相同条件下给予大鼠不同浓度的药物,记录舔舐药物水溶液频率;计算舔舐频率(药物平均舔舐频率/水舔舐频率)。同时进行志愿者口尝实验,通过建立人类与大鼠之间对该制剂味道反应的相关性研究,发现大鼠的味觉反应与人类类似,该法可避免人类的主观因素,特别是对于毒性药物的口感研究,可以代替人口尝试验。John 等^[10]通过测试老鼠对苦味物质 48 h 的偏好实验,得出浓度响应函数,并通过纯水舔舐实验训练,测试不同品种的

大鼠、渴感以及体质量等因素对舔舐频率的影响。由于 CTA 可在群体内传播^[11], 所以进行此实验需将大鼠单独隔开饲养, 药物浓度测试顺序也应由低到高浓度进行。

1.3 青蛙舌咽神经反射评价模型

当青蛙的舌咽肌受到电刺激, 通过舌咽肌自主性后神经节的慢传纤维顺向传导, 青蛙舌表面的菌状乳头上的味觉细胞会检测到正性慢电位以及去极慢电位。电位的产生与大小跟刺激的强度及频率有关^[12]。腹腔注射乌拉坦, 深度麻醉青蛙, 切断舌双侧的舌下神经、颏舌骨肌和舌骨以避免舌肌的自发收缩。动物仰卧位放置在舌玻璃板上, 把舌头拉出来从中间切断后钉在硅胶板上, 最后破坏所有实验动物的大脑和脊髓。把 Ag-AgCl 电极丝插入断舌前端, 给予一定强度及时间的电流刺激, 从舌头表面用微玻璃电极 (内部填充 3 mol/L KCl 溶液, 电阻在 30~65 mΩ), 记录电流大小^[13]。在口感评价实验中, 将通过舌头就可以得到刺激的强度跟样品溶液的浓度的关系曲线, 可用于苦味物质鉴定及抑苦效果的评价。Katsuraqi 等^[14]先用磷脂酸-β 乳球蛋白 (PA-β-LG) 处理蛙舌 10 min, 然后再用苦味物质 (如盐酸奎宁、咖啡因) 刺激蛙舌, 发现与直接用苦味物质刺激蛙舌相比, 苦味得到抑制^[15]。

1.4 电子舌评价

电子舌是一种和人类味觉系统相仿的鉴别味道的仪器, 广泛应用于食品和医药等领域。它主要由 3 个部分组成^[16]: 味觉传感器阵列、信号处理系统和模式识别系统。味觉传感器阵列相当于生物系统中的舌头, 感受不同的化学物质, 采集各种不同的信号信息; 信号处理系统将味觉传感器阵列感知的味觉信号转换成容易分析处理的电信号并采集存储在计算机中; 模式识别系统则是利用数学手段将采集的电信号进行识别、分析、处理^[17]。电子舌得到的不是被测样品中某种或某几种成分的定性与定量结果, 而是样品的整体信息, 也称“指纹”数据^[18], 具备灵敏度高、客观性、无损、快速、在线检测、智能检测、高度交叉敏感性等优点。检测时先将传感器浸入到标准液中, 得到标准信号, 在浸入待测液中, 即可知待测液与标准液之间的差距。

从不同的机制看, 味觉传感器大致有以下几种^[19]: 膜电位分析传感器、伏安分析传感器、光电方法传感器、多通道电极传感器、生物传感器、基于表面等离子共振原理制成的传感器、凝胶高聚物

与单壁纳米碳管复合体薄膜化学传感器、硅芯片传感器以及 SAW 传感器等。刘瑞新等^[20]以穿心莲水煎液为苦味中药模型药, 选择醋酸钠 (NaAc)、甜蜜素 (SC)、腺苷-5'-磷酸 (AMP)、2,4-二羟基甲苯酸 (DA) 作为掩味剂, 通过电子舌进行测定, 所得数据用主成分分析法进行分析, 并进行不同维度数据空间内欧氏距离计算, 以苦距大小作为评价指标评价掩味效果, 并与口尝结果比较。结果显示, 电子舌对 SC、AMP、DA 3 种掩味剂的掩味效果的区分与口尝法的评价结果基本一致, 但对 NaAc 的评价结果与口尝评价结果不一致, 提示使用电子舌评价中药掩味效果需要满足一定的条件。杜瑞超等^[21]用电子舌对中药滋味进行辨别, 以 22 种常用中药为检测对象, 并用主成分分析法和判别因子分析法对所得的数据进行了分析。以同种滋味中药的均值建立雷达图, 得到酸、苦、甜、咸味特征图谱。不同滋味的图谱形状不同, 可以很好的区分不同滋味。Harada 等^[22]在研究苦味物质溴化普洛盘舍啉和溴化羟苯脒的掩味机制中, 使用离子选择电极 (ISE) 分别考察了环糊精、糖、表面活性剂、有机酸、离子型和非离子型聚合物等几种掩味剂的掩味效果。Yusuke 等^[23]开发出一种新的便携式脂质/聚合物膜的味觉传感器, 它对涩味物质的响应具有良好的准确性和重现性。武琳等^[24]用 Astree 电子舌分别对 6 种具有辛味的药材进行鉴别, 而且对于同种类型不同产地、不同生产批次的中药材样本也有很好的辨识能力。张海平等^[25]构建伏安电子舌系统为标准的 3 电极体系, 并选用差分脉冲伏安法来检测获取蜂蜜样品伏安特性曲线, 实现了对 8 种同种品牌、不同植物源的蜂蜜的识别。张璟琳等^[26]使用电子舌对食醋的总酸值、氨基酸总氮值、食盐量进行分析, 表明各值与其对应的真实滋味有一定的相关性。

电子舌技术是口味评价重要的研究方向, 中药大多兼具多种味道, 对于有强烈不良口感的药物由于掩味剂的加入, 使中药成品的味道更杂, 电子舌的腔状传感器结构及化学选择区域效应有机脂生物膜对物质的反应起到拟合味蕾的作用^[27], 因此可以对不同口味的药物进行区分。由于传感器具有特异性和选择性, 限制了电子舌的发展与应用; 以中药研究为例, 该法仅能用于液体样品的测试, 对于固体粉末无法测定, 且对样品浓度要求高, 常规浓度汤剂往往需稀释数倍甚至更多倍数才能测定。此外, 在模式识别系统上比较单一, 且采用的模式识别方

法各种结果之间可比性差;测定过程中耐用性较差,受环境影响大。

2 沙砾感的评价方法

口崩片以及口含片需要借助牙齿或舌头的机械力,使其破碎或融化,崩解片的硬度过大,在其破碎时碎片的棱角尖锐;药物压片时的光滑度以及颗粒粒径大小都会给口腔黏膜造成不适感。一般药物颗粒的粒径小于 300 nm 时,在口腔就感觉不到沙砾感^[28]。颗粒堆密度在 0.3~1.5 g/mL 时制得的口崩片无砂砾感^[29]。孙运栋^[30]给沙砾感的强烈程度大小进行分级,选取健康志愿者口尝,记录沙砾感程度,结合体内外实验选出最佳药物配方。

3 黏附性评价方法

口腔黏膜缓释制剂这一类剂型需要长时直接触口腔黏膜而起到缓释长效的用药目的。膜剂、黏附制剂、凝胶剂等都属于口腔黏膜缓释制剂,黏附剂与黏膜表面接触后,先与黏膜糖蛋白相互作用,之后又与糖蛋白寡链上的糖残基产生氢键,从而形成黏液凝胶网状结构,使片剂具有生物黏附力,压迫强度增大以及压迫时间延长都能使这种相互作用力增强^[31]。

3.1 黏附力

通常采用制剂与黏膜之间 90° 或 180° 的剥离实验,直接用剥离力的大小来评价黏附力。张友智等^[32]采取自制黏附力装置考察了不同配方的昂丹司琼口腔黏附片的黏附力大小,把黏附片处理后贴在玻璃上,测定其分离时的受力大小。研究发现,0.05~0.1 kg/cm² 的黏附力可满足人口腔黏膜给药的需要^[33]。Suneel 等^[34]以猪颊黏膜为模型,运用一个拉伸实验装置。把黏膜固定在聚四氟乙烯板上,再放置于玻璃箱中,注入磷酸盐缓冲液(37 °C)刚刚没过黏膜,把贴片贴在黏膜上,贴片固定在装置的左边,右边装置每次增加 0.5 g,记录出左边贴片刚刚与颊黏膜分离时的力,就可以算出黏附力的大小,再结合志愿者的体表皮实验,建立一定的联系,测试出最佳承受力。

3.2 黏附时间

根据用药目的的不同,各剂型黏附时间也有差异,如治疗口腔溃疡等局部用药可制成释药速度较快的贴膜剂;而以全身给药为目的的制剂则需要延长黏附时间,以达到缓释效果,如镇痛类药物等。

用介质为 37 °C、pH 6.7 的等渗磷酸盐缓冲液。将面积 4 cm² 的猪口腔黏膜用氰基丙烯酸酯固定在

玻璃调合板表面,与装置垂直放置。将生物黏附剂黏附在黏膜上,2 min 后以 150 r/min 的转速转动调合板,模拟正常的口腔内环境,记录制剂的溶蚀、黏附情况。结合体内实验,将生物黏附片剂置受试者口腔内指定区域,轻轻挤压 30 s,保证黏附牢固;之后持续询问受试者制剂是否保留在原位及是否有溶蚀倾向,记录制剂完全溶蚀的时间,并观察是否有辅料滞留在黏膜表面^[35]。

4 刺激性评价方法

有毒性及腐蚀性的药物,以及口腔黏膜破损用药的情况,需要考虑剂型的刺激性。西地碘含片的主要活性成分是碘,有一定毒性和腐蚀性,李良等^[36]给药金黄地鼠,观察黏膜红斑、水肿、糜烂情况,对有持续损伤的黏膜进行组织学观察,评价药物安全性与刺激性。

对于添加有薄荷脑、冰片的制剂,成分进入体内后,TRPM8 (M8 型瞬时受体离子电位通道,参与冷信号的传递)受体被激活,产生清凉感^[37]。Bautista 等^[38]发现当小鼠的 TRPM8 受体被敲除后,小鼠冷反应能力下降。Behrendt 等^[39]采用荧光成像技术来表征 TRPM8 受体,TRPM8 受体是一种 Ca²⁺ 渗透通道,通过胞质钙指示剂荧光染料处理后,使用荧光成像器处理,即可检测到 TRPM8 受体。薄荷或冰片用量的多少是否对 TRPM8 受体的表达有影响,还有待进一步研究。

5 溶胀率评价方法

颊部贴片常常要测定膨胀率指标。由于颊部吸收的空间较小,片剂不能过大,而贴片采用的辅料多为高分子类型,遇水膨胀,过高的膨胀率会使药片过大,造成口腔的不适感,而且受到进食饮水的影响,不能长时间给药,因此要求制剂的膨胀率不能太大^[40]。Suneel 等^[34]使用 1% 的琼脂凝胶作为黏膜模型,其能储水并类似于颊黏膜能分泌液体,使贴片生物黏附、膨胀及促进药物释放。先称片质量(W_1),再放置在有 1% 琼脂凝胶的培养皿中,再放置保温箱(37 °C),间隔 0.5、1、2、3 h 测定片质量(W_n),计算膨胀率 $[(W_n - W_1)/W_1]$,注意除去片剂表面的液体。

6 展望

随着科学技术的进步,口感的各种客观评价方法相继建立,为中药 ODDS 制剂处方研究提供了新的思路与方法。在真实滋味评价方法模型中,受到传统五味理论五行学说的影响,牵强地认为涩味是

酸味的变味,而附于酸味,林俊芝等^[41]通过阐释了涩味形成的原理与影响因素,总结了涩味随制剂过程链的传递规律;归纳了涩味的掩蔽方法,丰富了味觉系统的理论,也为进一步客观评价药物真实口感提供参考依据。真实滋味评价体系中受试样品多为液体状态,所以在实际工作选择合适的口感评价模型时要考虑到药物性质以及剂型,像汤剂、颗粒剂、片剂等剂型适宜制成液体样品。笔者认为,中药 ODDS 口感的研究应坚持体内外相结合的方法,即一方面充分利用已建立的新评价模型,尤其是能反映制剂与口腔相互作用规律本质的新方法,科学客观地评价制剂处方的筛选过程;另一方面,筛选结果最终还是要回归到口尝试验进行最后验证,应继续规范感官评价方法,尤其加强统计实验设计与方法学研究,排除个体差异干扰。通过体内外方法的关联分析,最终建立快速、客观、准确的中药 ODDS 口感评价体系,推动中药制剂学研究水平的进步。

参考文献

- [1] 李学林,张杏芬,刘瑞新,等. 药物苦度的定量及其与浓度的关系研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2013, 15(4): 667-671.
- [2] 李学林,吴子丹,刘瑞新,等. 口尝法评价中药汤剂苦味的研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(23): 11-13.
- [3] 刘瑞新,张杏芬,李学林,等. 3种口尝评价方法用于药物苦度评价的比较 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2003, 19(20): 118-122.
- [4] 王优杰,徐德生,冯怡. 中药及其制剂苦味评价方法的建立 [J]. 中国药学杂志, 2007, 32(15): 1511-1514.
- [5] Lam T J, Mulder C J J, Felt-Bersma R J F. Differences in taste between threepolyethyleneglycolpreparations: Arandomizeddouble-blindstudy [J]. *Patientpreferadherence*, 2011, 5: 423-426.
- [6] 王云飞,阮新民,吴焕林,等. 大型双盲临床试验中药安慰剂制备方法 & 效果评价研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2011, 22(3): 255-258.
- [7] 耿丹丹,白文忠,马隽,等. 条件性味觉厌恶分化后臂旁核 c-fos 表达的变化 [J]. 心理学报, 2006, 38(3): 442-447.
- [8] 杨杰,林文娟,Joshua J,等. 味觉厌恶性条件反射建立后脑内 c-Fos 的表达 [J]. 心理学报, 2000, 32(4): 433-437.
- [9] Aibani N, Bajaj A, Singh K. *In vivo* evaluation of taste masking for developed chewable and orodispersible tablets in humans and rats [J]. *Harmaal Dvlomn Hnol*, 2014, 19(3): 290-295.
- [10] John D B J, Steven J S J, Derek T N, *et al.* A brief-access test for bitter taste in mice [J]. *Chem Senses*, 2002, 27: 133-142.
- [11] 耿丹丹,白文忠,武炜,等. 大鼠的条件性味觉厌恶对其他个体食物选择的影响 [J]. 医学动物防制, 2005, 21(10): 711-713.
- [12] Sato T, Toda K, Miyamoto T, *et al.* The origin of slow potentials on the tongue surf-ace induced by frog glossopharyngeal efferent fiber stimulation [J]. *Chem Senses*, 2002, 25(5): 583-589.
- [13] Toshihide S, Takenori M, Yukio O. Slow potentials in taste cells induced by frog glossopharyngeal nerve stimulation [J]. *Chem Senses*, 2002, 27(4): 367-374.
- [14] Katsuraqi Y, Yasumasu T, Kurihara K. Lipoprotein that selectively inhibits taste nerve responses to bitter substances [J]. *Bran Rarh*, 1996, 713(2): 240-245.
- [15] Yoshihisa K, Yoko S, Cao L, *et al.* Selective inhibition of bitter taste of various drugs by lipoprotein [J]. *Pharm Res* 1995, 12(5): 658-662.
- [16] 李学林,李慧玲,刘瑞新,等. 电子舌用于药物掩味效果评价的研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2013, 15(7): 1532-1737.
- [17] 邓少平,田师一. 电子舌技术背景与研究进展 [J]. 食品与生物技术学报, 2007, 26(4): 110-116.
- [18] 刘建波,张君才,王晓玲,等. 电子舌及其在饮料区分辨识方面研究进展 [J]. 光谱实验室, 2013, 30(5): 2600-2603.
- [19] 贾洪峰,邓红,何江红,等. 电子舌在食品检测中的应用研究进展 [J]. 中国调味品, 2013, 8(38): 12-17.
- [20] 刘瑞新,李慧玲,李学林,等. 基于电子舌的穿心莲水煎液的掩味效果评价研究 [J]. 中草药, 2013, 44(16): 2240-2245.
- [21] 杜瑞超,王优杰,吴飞,等. 电子舌对中药滋味的区分辨识 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(2): 154-160.
- [22] Harada T, Sakurai M, Hondo S, *et al.* Application of taste sensor to medicines in research, development and market [J]. *Yakugaku Zasshi*, 2014, 134(3): 325-331.
- [23] Yusuke T, Kenichi N, Ke J, Akihiro I, *et al.* Development of a portable taste sensor with a pipid/polymer membrane [J]. *Sensor*, 2013, 13(1): 1076-1084.
- [24] 武琳,骆德,邵雅雯,等. 基于电子舌技术的辛味中药材鉴别研究 [J]. 传感器与微系统, 2012, 31(10): 48-50.
- [25] 张海平,张艳平,高红慧,等. 伏安电子舌对不同植物源蜂蜜的检测识别 [J]. 中国农机化学报, 2014, 3(6): 192-196.
- [26] 张璟琳,黄明泉,孙宝国,等. 电子舌技术在食醋口感

- 评价中的应用 [J]. 食品与发酵工业, 2013, 39(11): 220-226.
- [27] 刘瑞新, 吴子丹, 李学林. 电子舌在药学领域的应用 [J]. 中药与临床, 2011, 2(5): 61-64.
- [28] Gopi M V, Phillip J S, Jin W L. Development of orally disintegrating tablets comprising controlled-release multiparticulate beads [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2012, 38(12): 1428-1440.
- [29] Scheurer H P, Mcnamee A G. Chewable, non-gritty calcium citrate tablet: US, 07/140014 [P]. 1989-11-21.
- [30] 孙运栋. 无味莫沙必利树脂复合物口腔崩解片的研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2009.
- [31] 邹阳, 黄华. 制霉菌素口腔粘附片的研制及粘附性考察 [J]. 中国药房, 2006, 17(11): 81-817.
- [32] 张友智, 王力. 昂丹司琼口腔粘附片的制备及评价 [J]. 中南药学, 2012, 10(6): 437-440.
- [33] 李丁, 王健, 侯惠民. 口腔黏膜给药系统研究进展 [J]. 中国医药工业杂志, 2009, 40(4): 303-307.
- [34] Suneel L P, Nilesh T H, Ujjalkumar D, *et al.* Mucoadhesive buccal tablets of domperidone: formulation evaluation and effects of process variables [J]. *J Pharm Investig*, 2014, 44(2): 103-110.
- [35] 李丁, 王健, 侯惠民. 口腔黏膜给药系统研究进展 [J]. 中国医药工业杂志, 2009, 40(4): 303-307.
- [36] 李良, 郑国安, 郭晨, 等. 西地碘含片口腔黏膜刺激性试验 [J]. 内蒙古中医药, 2009(12): 62-63.
- [37] 孙倩, 罗非. “感觉”凉爽的 TRPM8 受体 [J]. 生理科学进展, 2006, 37(3): 204
- [38] Bautista D M, Siemens J, Glazer J M, *et al.* The menthol receptor TRPM8 is the principal detector of environmental cold [J]. *Nature*, 2007, 448(7150): 204-208.
- [39] Behrendt H J, Gernmann T, Gillen C, *et al.* Characterization of the mouse cold-menthol receptor TRPM8 and vanilloid receptor type-1 VR1 using a fluorometric imaging plate reader (FLIPR) assay [J]. *Br J Pharmacol*, 2004, 141(4): 737-745.
- [40] 刘衡, 王春龙. 口腔颊黏膜给药系统及其质量评价 [J]. 药品评价, 2004, 1(2): 132-134.
- [41] 林俊芝, 张定堃, 段渠, 等. 中药涩味的形成原理及掩蔽技术的研究概况 [J]. 中草药, 2014, 45(18): 2716-2721.