

新型中药口腔速溶散的设计原理与应用前景

张定堃¹, 郭治平^{2*}, 杨殿兴³, 崔笛⁴, 王勇², 韩丽¹, 杨明^{5*}

1. 成都中医药大学药学院 西南特色中药资源国家重点实验室, 四川 成都 611137
2. 四川厚德医药科技有限公司, 四川 成都 610041
3. 四川省中医药学会, 四川 成都 610041
4. 成都亘古正和堂中医馆, 四川 成都 610066
5. 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: 优良的服药口感对于保障中医临床疗效具有重要意义。针对中药粉末制剂的服用弊端及儿童、老人等特殊人群的服药需求, 受酸枣炒、龙角散与冻干泡沫剂型特点的启发, 基于对中药粉体结构-性质-功能的认识, 综合中药粉体改性技术、中药矫味技术与原料药前处理技术, 提出了一种新型递药形式——中药口腔速溶散。对中药口腔速溶散的概念、基本特点、原辅料组成、设计原理、工艺路线、核心设备、质量评价、技术优势及应用前景等内容进行系统解析, 期待中药口腔速溶散的研制开发能更好地保障特殊人群的服药便利性, 为中医临床提供“良药可口”的新选择, 为粉末饮片、医院制剂、中成药散剂在新时代的升级发展提供新的思路与技术。

关键词: 中药口腔速溶散; 粉体改性; 矫味技术; 设计原理; 儿童友好型制剂; 无水服药

中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)14-3617-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.14.002

Design principle and application prospect of a novel Chinese medicine oral instant powders

ZHANG Ding-kun¹, GUO Zhi-ping², YANG Dian-xing³, CUI Di⁴, WANG Yong², HAN Li¹, YANG Ming⁵

1. State Key Laboratory of Characteristic Chinese Drug Resources in Southwest China, School of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China
2. Sichuan Houde Pharmaceutical Technology Co., Ltd., Chengdu 610041, China
3. Sichuan Association of Chinese Medicine, Chengdu 610041, China
4. Chengdu Gengu Zhenghetang Traditional Chinese Medicine Clinic, Chengdu 610066, China
5. Key Laboratory of Modern Preparation of TCM, Ministry of Education, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

Abstract: Excellent taste is of great significance to ensure the clinical efficacy of traditional Chinese medicine. Aiming at the deficiency of traditional Chinese medicine powder preparation and the demand of children and elderly people with insufficient swallowing function, a novel dosage form called Chinese medicine oral instant powders was proposed. The introduction of this concept was inspired by the characteristics of ancient Jujube Instant Beverage, Longjiao Powders from Japan and freeze-dried tablets. It was also based on the understanding of the structure-property-function of traditional Chinese medicine powder, and integrated powder modification technology, taste masking technology, and the pretreatment technology of raw materials. In this manuscript, the concept, basic characteristics, composition of raw materials and accessories, design principle, process route, core equipment, quality evaluation methods and technical advantages of Chinese medicine oral instant powders were introduced in detail.

收稿日期: 2019-12-08

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81803745); 四川省科技厅青年杰出科技人才资助项目 (2019JDJQ0007); 四川省中医药管理局科研创新专项 (2018YY005); 成都市科技局技术创新研发项目 (2018-YFYF-00060-SN); 成都中医药大学“杏林学者”学科人才科研提升计划 (BSH2018007); 江西中医药大学现代中药制剂教育部重点实验室开放基金 (TCM-201904)

作者简介: 张定堃, 男, 副教授, 中药学博士、博士后, 研究方向为中药制剂与品质评价新技术。E-mail: zhangdingkun@cdutcm.edu.cn

***通信作者** 郭治平, 男, 学士, 高级工程师, 研究方向为粉体工程学。E-mail: gzp006@163.com

杨明, 男, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药炮制与制剂。E-mail: yangming16@126.com

It is hoped that the development of Chinese medicine oral instant powders will help to meet the needs of special population. Meanwhile, it will provide new ideas and technologies for the innovation of powder decoctions, hospital preparations and Chinese patent medicine powders in new era.

Key words: Chinese medicine oral instant powders; powder modification; taste masking technology; design principle; child-friendly preparations; taking drugs without water

优良的服药口感对于保障中医临床疗效具有重要意义,也是新时代中药制剂精细制造的发展方向。中药散剂具有“散者,散也”的速效特点,服用量相对较小,利于保存热不稳定成分,疗效确切。近几年涌现的中药直接口服饮片更是以粉末饮片形式大幅拓展市场。然而,中药粉末类制剂并不受患者欢迎,这与其苦涩味突出、砂粒感强、口腔滞留时间长、服用后口腔残留多、各种味感交织、需要大量饮水的不愉快口感密切相关^[1]。如何改善中药粉末类制剂的口感,提高服用便利性,成为中药制药行业需要解决的技术难题。

1 中药口腔速溶散研制的临床需求与市场需求

口腔是一个特殊的释药部位,含有极为丰富的味觉感受器,为各种味觉、触觉、滞留度(余味)的充分感知提供了物理场所^[2-3]。口腔释药有多元的吸收途径,包括胃肠道吸收、口腔黏膜吸收与舌下静脉丛吸收等,既可全身起效亦可局部起效,对于口腔或咽喉疾患疗效较佳。但传统粉末的不愉快口感与长滞留度不利于儿童、老人等吞咽功能不足或衰退人群及需长时间服药特殊人群的坚持服药,且易引起患者的反射性呛咳。

我国中医医疗机构具有大量疗效显著但工艺较粗糙、口感不佳的院内制剂,市场上流通使用的直接口服饮片与口服中药散剂大多口感不佳,亟需提升药物口感。此外,经典名方研究中存在一些散剂,现多借鉴颗粒剂的成型思路进行制剂工艺研究,剂型同质化程度高,缺乏特色。因此,开展中药口腔速溶散的研制具有重要的临床需求与市场需求^[4]。

2 酸枣粬、龙角散与冻干泡沫的启示

2.1 酸枣粬

如何实现中药粉末的速溶化,可从历史与现实寻求技术的灵感。我国先民早在 1 000 多年前就发明了果粬,类似于今日之果珍。北魏时期发明的酸枣粬(酸枣速溶果粉)是我国最早记载的速溶饮料。《齐民要术》记载:“多收红软者,箔上日晒令干。大釜中煮之,水仅自淹。一沸即漉出,盆研之。生布绞取浓汁,涂盘上或盆中。盛夏,日晒使干,

渐以手摩挲,散为末。以方寸匕,投一碗水中,酸甜味足,即成好浆”^[5]。具体制法是收集成熟至红软的酸枣,日晒晒干,然后在大锅中以刚刚没过酸枣的水量熬煮,沸腾后滤过、研磨,再用生布绞出浓稠的浆汁,涂在盘上或盆上,在烈日中暴晒。晒干后的固体以手摩挲,散为粉末,即得。从酸枣粬的制作工艺可看出,其本质是酸枣水溶性浸出物与果渣细粉的混合物。

2.2 龙角散

龙角散是一款日本汉方制剂中的常用感冒药^[6]。其本质是一种添加有辅料的中药细粉,因其处方中使用了龙骨、鹿角霜、龙脑等药物而得名。如今的龙角散已不再拘泥于传统的处方与形式,许多解表、利咽、镇咳祛痰方药都称为龙角散,如最常用的润喉配方由桔梗、杏仁、远志、甘草 4 味药物组成,还衍生出芒果味、蜜桃味、薄荷味的颗粒、含片及润喉糖。由于其口感优异,入口即化,深受患者喜爱,成为汉方制剂的重要代表。

2.3 冻干泡沫

冻干泡沫是化学药物制剂中的一类特殊口腔速溶片,可无水服用。首个上市的冻干泡沫产品是 Zydys(昂丹司琼片),此后陆续诞生了 Spasfon-Lyoc(间苯三酚口服冻干片)等上市产品。目前全世界已有 20 余种冻干泡沫制剂在 60 多个国家上市销售。其制备工艺是将明胶、蔗糖或其他糖类、药物及其他成分(如着色剂)在液态或半固态下混合,发泡后装入模制板中,经过冷冻干燥后,溶剂升华,药片留在膜孔中,直接密封包装而成^[7-9]。冻干泡沫的本质是化学药物与亲水性辅料形成的蓬松多孔结构,药片在舌尖上仅需几秒就能溶化。其缺点是药物呈分子态分散后,掩味处理难度较大,需采用微囊化处理,同时控制粒子粒径,避免产生砂粒感。2019 年 3 月 7 日 Catalent 公司宣布投入 2.7 亿美元用于新一代 Zydys Ultra 的商业化开发,在新产品上扩大载药量并更好地包衣掩味。

实际上,一些中药散剂在处方中也外加辅料,如小儿复方鸡内散、减味小儿化痰散等,处方中分

别添加了 20%与 31.2%的蔗糖粉,以改善制剂口感。除辅料外,粉末的微观结构同样影响制剂口感,基于“药辅合一”的设计理念^[10],本课题组利用不同药物的相互包覆,明显改善了口腔溃疡散中白矾的酸涩味、感咳双清掩味分散片中穿心莲内酯的苦味^[11-12]。通过辅料与粉末结构设计的综合运用,成功地抑制了盐酸小檗碱片与三黄片的苦味^[13-14]。因此,亲水性辅料的运用与粉末结构的设计是实现中药粉末速溶化的关键要素。

3 中药口腔速溶散的设计原理

3.1 中药口腔速溶散的概念内涵

中药口腔速溶散是一种在口腔中快速溶化、具有良好口感的新型中药粉末类制剂。从一定程度上讲,粉末的口腔速溶要求与良好口感要求是一对矛盾体,这与冻干泡沫面临的技术瓶颈类似。广义的口感包括基础味觉、触觉(或感觉)、滞留度(余味)3个方面^[2]。口腔速溶要求药物与辅料粉末具备快速溶解液化的能力,这也为中药中各类成分的溶出释放,多种味觉、触觉的感知提供了条件。因此,要实现粉末的口腔速溶散,其核心在于“辅料速溶、药物少溶,药物粉末溶解不影响口感、不溶解不呈现砂粒感”。

3.2 中药口腔速溶散应具备的技术特征

中药口腔速溶散在口感上应满足以下特征:(1)能有效掩盖中药的各种不愉快气味,包括苦涩味、腥臭味、酸味等。(2)能在口腔中快速溶化,无明显口腔残留,能无水服药,无明显砂粒感、灼烧感与刺激性。(3)能有效抑制各种不愉快余味(苦涩味)的强度与持续时间。

3.3 中药口腔速溶散的原料与前处理技术

中药口腔速溶散的原料可以是原生药粉末,也可以是各种提取物。中药原料药物滋味怪异,酸、苦、涩、甜、咸、辛辣、腥臭及其复合味交织。部分药物的余味刺激还比较持久、强烈。如三七粉从入口到余味强烈而持久的苦味,余甘子等多酚类药物强烈的涩味,川芎、干姜粉碎后的强烈辛辣味,决明子粉碎后的生臭味,蛻螂、美洲大蠊等动物药粉碎后的强烈腥臭味等。因此,必要时需对原料药进行一定的前处理,以矫正口感。对于苦味药物,若是原生药物粉末,可采用其他药物或辅料粉末包覆的方法处理,掩蔽苦味;若是提取物粉末,可采用浸膏状态下加入环糊精(以水溶性环糊精为佳),再干燥处理,隔绝苦味成分的溶出释放^[15-16]。对于

涩味药物,由于涩味形成的实质是多酚与口腔中唾液蛋白形成疏水性络合物的过程,升高反应过程的 pH 值可以改变唾液蛋白的二级结构,减少疏水基团的暴露,降低涩味。若是原生药物粉末,可适当添加碳酸钠、碳酸氢钠等升高 pH 值,若是提取物粉末,可在浸膏状态下适当升高浸膏 pH 值至 5~6,或添加水溶性环糊精包裹^[17-18]。对于部分腥臭味较重的动物药则需酒制、醋制等前处理。

3.4 中药口腔速溶散的辅料组成

除药物外,中药口腔速溶散需要另外添加 3 类辅料,分别是分散剂、矫味剂与包覆掩味剂^[19]。

分散剂是实现粉末速溶的关键。代表性的分散剂有蔗糖粉、葡萄糖粉、甘露醇粉、乳糖粉等,这些物质亲水性好,遇水即溶,且有一定的甜味。分散剂在口腔速溶散中发挥 2 方面的作用:一是作为“舟楫之剂”,刺激口腔瞬时产生大量唾液,将药物粉末快速送入咽喉和胃肠道,减少药物或掩味结构在口腔中的滞留时间,控制药物成分在口腔中溶出的时间-强度关系;二是分散剂溶解于唾液后,使得唾液呈现高渗透压状态,有利于抑制药物在口腔中的溶解释放。这 2 种作用的综合叠加,使得粉末呈现口腔速溶的基本特征。

矫味剂是实现粉末优良口感的重要基础。代表性矫味剂包括 2 类,一类是各种天然或人工甜味剂,如甜菊素、阿斯巴甜、纽甜等。另一种是其他调味剂,如柠檬酸、薄荷脑、薄荷油等,用于综合调节口感。薄荷脑等清凉物质还能在口腔中发生吸热反应,确保药物在口腔释放时的热量平衡,使口腔速溶散呈现出更加优异的甜味与风味。

包覆掩味剂主要是二氧化硅、多孔淀粉、 β -环糊精、 γ -环糊精等,这类辅料与药物混合研磨,能在药物表面形成一定的物理包覆,产生隔离作用,达到抑制苦涩味、腥臭味的目的。

最后,将药物(或药物与包覆掩味剂)与分散剂、矫味剂在超微振动磨中混合均匀,并细化,形成均一化的味觉。混合均匀能消除传统散剂在口腔中的味觉分离,达到入口即溶的目的。

3.5 中药口腔速溶散的设计原理

中药口腔速溶散的设计原理包括掩味原理与速溶原理。

掩味原理包括药辅包覆与味觉干扰,其目的是调控药物在口腔中释放传导的浓度-味强关系。药辅包覆是粒子设计技术的基础技术,系指通过控制 2

类粉末的粒径差 (10 倍以上), 使得小粒子包覆在大粒子表面, 达到隔绝大粒子表面的目的^[20]。在口腔中接触唾液时, 能避免大粒子中成分的快速溶出。味觉干扰是利用人工甜味剂对苦味传导的竞争抑制关系, 达到干扰苦味感知, 控制苦味余味的作用。尽管甜味、苦味的受体类型不一致, 甜味受体为 T1R2+T1R3, 苦味受体为 T2Rs, 但味觉感受细胞中的感知通路又存在部分重叠, 人工甜味剂刺激的甜味反应通路与苦味 β 、 γ -味导素-PLC-IP3/DAG 通路一致^[21]。

速溶原理包括增水行舟与粒径细化, 其目的是调控药物在口腔中溶出释放的时间-味强关系。增水行舟是利用蔗糖粉、葡萄糖粉等辅料的快速液化能

力, 促进粉末快速逃离口腔, 缩短在口腔中滞留的“时间窗”(图 1)。粒径细化则是利用超微粉碎技术将粒子的粒径控制在 50 μm 以下时, 能消除粉末的砂砾感。

3.6 中药口腔速溶散的工艺路线与核心设备

中药口腔速溶散的工艺路线见图 2。一般地, 对于口感尚可接受, 酸、苦、涩味等不突出的药物, 可直接加入速溶单元制备口腔速溶散; 对于不愉快口感突出的药物, 应进行必要的前处理或加入掩味单元包覆处理。中药口腔速溶散的核心设备是超微振动磨^[22-23], 可以通过改变介质大小、介质种类、填充率、振幅等工艺参数, 完成超微粉碎、精密分散、混合等不同工艺操作, 实现中药口腔速溶散的制备。



图 1 粉末速溶设计原理

Fig. 1 Design principle of oral instant powders

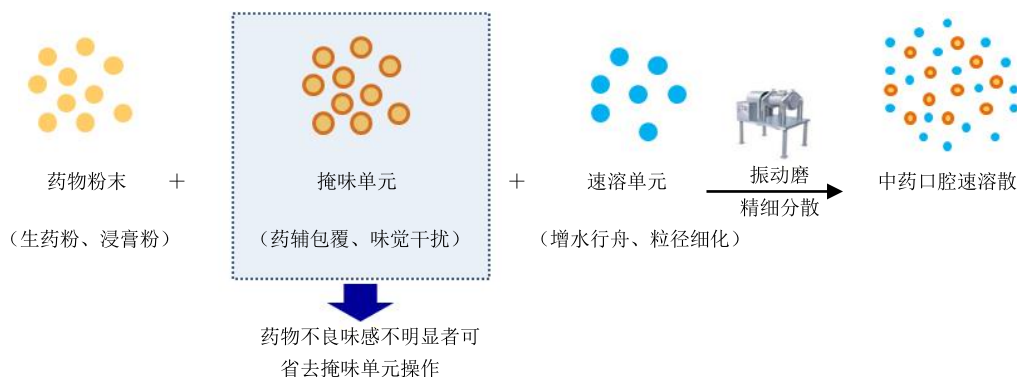


图 2 中药口腔速溶散的工艺路线

Fig. 2 Technological route of Chinese medicine oral instant powders

3.7 中药口腔速溶的质量评价

中药口腔速溶散的质量评价除应满足常规散剂制剂通则项下的检查外, 还应重点评价其速溶性与综合口感^[24]。此外, 也可根据产品特征, 制订粒径分布等粉体学参数标准。

对于速溶性, 可采用志愿者感官评价一定剂量速溶散在口腔中的溶化时间, 通过统计学分析, 制

订溶化时间的限度。前期研究发现, 采用体外溶出度测定仪测定 37 $^{\circ}\text{C}$ 恒温条件下速溶散完全溶化的时间, 其数值明显大于志愿者在体溶化时间; 这是由于速溶散粒径较小, 且含有一定糖类成分, 遇水溶化过程中容易在粉团表面形成一定黏度的屏障层, 反而阻止速溶散的溶化。

对于其综合口感, 可参考所含药物的固有特征,

制订相应的志愿者综合评分标准。也可采用电子舌、动物偏好实验等技术建立相应的评价标准^[25-26]。以苦味评价为例,可采用视觉模拟评分法(VAS)评价。VAS是一种在医学上表示疼痛的方法,它也用于对情绪、苦味和温热感、味道满意度等的量化,具有简单、直观的优势,并且对志愿者不会造成思绪负担(图3)。根据VAS苦味评分标准图,志愿者根据所尝样品的强弱进行评分^[27]。

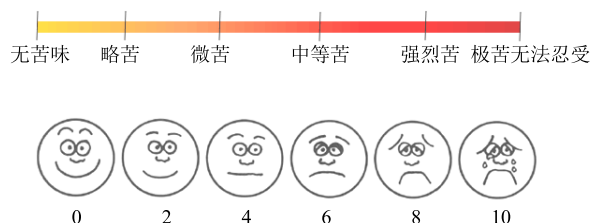


图3 VAS 苦味评分标准

Fig. 3 Standard of VAS bitter score

3.8 中药口腔速溶散的技术优势

中药口腔速溶散具备3大技术优势:①在品质上具备了药物粉末的快速溶化与优良口感,实现了无水服药的技术要求。②载药量大,大部分品种的载药量为50%~70%。③工业化生产操作简单、技术成熟,工业化型号振动磨每日可加工生产数吨至数十吨速溶散;与相关操作软件配套,可实现生产过程的全自动化与智能化控制。

4 应用前景

4.1 中药儿童散剂

与成人比较,儿童具有更高密度的苦味感受器,对苦味刺激更为敏感^[28-29]。粉末在儿童服药过程中易进入呼吸道引起反射性呛咳,也对粉末类中药儿童制剂提出了更高的技术要求。口腔速溶散入口即溶,既能矫味,又能防止呛咳的发生,还能减少儿童对药物的吐出。本课题组目前已完成了小儿复方鸡内金散的口腔速溶化开发。

4.2 老年人群制剂

老年人群由于神经系统衰弱,常出现不同程度的吞咽反射能力下降,表现为吞咽无力、吞咽动作减慢等服药困难的问题^[24]。此外,药物的口感也会影响老年人群持续服药的意愿。制备成口腔速溶散后,药物能瞬时溶解,甚至能仅依靠少量唾液实现粉末的液化,实现无水服药的目的,确保服药过程的顺利进行。本课题组已报道了治疗帕金森的临床

验方地震颤速溶散的设计及评价^[24]。

4.3 单味中药直服饮片的升级开发

中药直接口服饮片是一类供消费者自我选购的新型中药饮片,主要以打粉形式入药,也包括超微、破壁甚至颗粒剂形式,冲服、吞服、泡水服用均可^[30]。以三七、天麻、鸡内金、灵芝孢子粉、丹参、石斛、美洲大蠊等为代表的中药粉末饮片在口感、润湿性、腥臭味等方面存在不同程度的服用顺应性问题^[31]。中药口腔速溶散能为单味中药直服饮片问题的解决提供有益的思路借鉴与技术支持。目前,已成功开发了三七、灵芝孢子粉、鸡内金、西洋参速溶散。

4.4 开发特色院内制剂

我国的中医医院、中医馆存在不少临床疗效显著,但制剂品质不佳、服药顺应性较差的院内制剂^[32]。通过导入速溶散技术,有望大幅提升传统院内制剂(口服散剂)的制剂品质,推动更新换代,增强中医医疗机构的药事服务能力,更好地服务人民群众的健康事业。

5 展望

中药口腔速溶散制备技术是中药粉体改性技术、矫味技术与原料药前处理技术的综合集成,是前期大量工艺探索经验的科学总结,也是创新产品研发过程中技术人员-临床医师/药师-企业市场营销人员思维不断碰撞的结晶。作为一种新型递药形式,中药口腔速溶散还不完全成熟,一是中药材原生粉或提取物真实口感千变万化,原料药本身的前处理或掩味结构形成非常关键,还需形成更多共性处理方法;二是中药口腔速溶散中添加有一定量的糖类物质,对于血糖偏高人群不适宜,还需要进一步探寻无糖型速溶辅料;三是在制备环节的灭菌工艺,以及药政法规层面还存在一些需要完善、探讨的问题。

中药口腔速溶散的深入研究将在中药制剂的基础研究、应用开发与临床应用之间架设转化药学的桥梁,更好地保障特殊人群的服药便利性,为中医临床提供“良药可口”的新选择,增强中医药在我国医药卫生体系的服务能力,形成“我主人随、兼收并蓄”的中药粉末制剂研发创新关键技术,为粉末饮片、医院制剂、中成药散剂在新时代的升级发展提供新的思路与技术。

志谢:四川省中医药管理局对本研究的大力支持

参考文献

- [1] 胡小苏, 赵立杰, 冯怡, 等. 中药散剂的历史沿革与发展趋势 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2018, 20(4): 496-500.
- [2] 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.
- [3] 王鑫, 张定堃, 林俊芝, 等. 口腔给药系统中口感的评价方法研究进展 [J]. 中草药, 2015, 46(14): 2167-2172.
- [4] 杨明, 伍振峰, 岳鹏飞, 等. 三维导向转换模式在新药研究开发中的应用 [J]. 中草药, 2012, 43(3): 417-421.
- [5] 付婷, 杜文玉. 隋唐时期“杂饮”考辨 [J]. 武汉大学学报: 人文科学版, 2015, 68(4): 91-98.
- [6] 萧芳贤. 日本汉方药生产一瞥 [J]. 中成药研究, 1987(6): 46-47.
- [7] Allen L V, Popovich N G, Ansel H C. 王浩, 候惠民主译. 安塞尔药物剂型给药系统 [M]. 第9版. 北京: 科学出版社, 2012.
- [8] Gupta H, Bhandari D, Sharma A. Recent trends in oral drug delivery: A review [J]. *Recent Patent Drug Del Formul*, 2009, 3(2): 162-173.
- [9] Badgujar B P, Mundada A S. The technologies used for developing orally disintegrating tablets: A review [J]. *Acta Pharm*, 2011, 61(2): 117-139.
- [10] 张定堃, 傅超美, 林俊芝, 等. 中药制剂的“药辅合一”及其应用价值 [J]. 中草药, 2017, 48(10): 1921-1929.
- [11] 张定堃, 秦春风, 韩丽, 等. 粒子设计对口腔溃疡散粉体学性质的影响 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(3): 334-340.
- [12] Han X, Zhang D K, Zhang F, *et al.* A novel strategy for bitter taste masking of Gankeshuangqing Dispersible Tablets based on particle coating technology [J]. *Pharmacogn Mag*, 2017, 13(51): 400-406.
- [13] Jiang H, Zhang D K, He J, *et al.* A novel method to mask the bitter taste of berberine hydrochloride: Powder surface modification [J]. *Pharmacogn Mag*, 2018, 14(54): 253-260.
- [14] 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 Technol*, 2019, 52: 46-54.
- [15] 李学林, 陈鹏举, 桂新景, 等. 电子舌在羟丙基- β -环糊精抑苦规律研究中的应用 [J]. 中草药, 2017, 48(20): 4235-4244.
- [16] Guo Z, Wu F, Singh V, *et al.* Host-guest kinetic interactions between HP- β -cyclodextrin and drugs for prediction of bitter taste masking [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2017, 140: 232-238.
- [17] 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.
- [18] 张定堃, 林俊芝, 韩雪, 等. 一种降低含有多酚的中药口服制剂涩味的方法: 中国, 201810155552.8 [P]. 2018-02-23.
- [19] 郭治平, 杨殿兴, 杨向东, 等. 一种药用口腔速溶散及其制备方法: 中国, 201810515046.5 [P]. 2018-05-25.
- [20] 杨明, 韩丽, 杨胜, 等. 基于传统丸、散剂特点的中药粒子设计技术研究 [J]. 中草药, 2012, 43(1): 9-14.
- [21] Margolskee R F. Molecular mechanisms of bitter and sweet taste transduction [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(1): 1-4.
- [22] 蒋且英, 曾荣贵, 赵国巍, 等. 中药粉体改性技术与改性设备研究进展 [J]. 中草药, 2017, 48(8): 1677-1681.
- [23] 侯彤. 振动磨在粉体加工中的应用 [J]. 化工矿物与加工, 2014, 43(10): 46-47.
- [24] 赵生玉, 夏鹏, 张婷, 等. 基于“无水服药”新理念的天地震颤速溶散的设计及评价 [J]. 中草药, 2019, 50(12): 2835-2840.
- [25] 陈丹丹, 平其能, 蒋曙光. 儿童药物制剂掩味技术研发进展 [J]. 药学进展, 2018, 42(8): 615-621.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] Tepper B J, Melis M, Koelliker Y, *et al.* Factors influencing the phenotypic characterization of the oral marker, PROP [J]. *Nutrients*, 2017, 9: 1275.
- [29] 余坤娇. 儿童用药制剂现状及剂型设计 [J]. 上海医药, 2017, 38(15): 91-94.
- [30] 徐超. 直接口服中药饮片存在的问题及对策 [J]. 中国食品药品监管, 2018(10): 66-69.
- [31] 刘芳, 傅超美, 李小红, 等. 中药粉末饮片的研究与应用进展分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(2): 222-225.
- [32] 胡彦君, 钟良才, 李柏群. 医院中药制剂发展模式、合理用药及研究方向探讨 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(5): 1020-1026.