

DOI:CNKI:11-3495/R. 20110420. 0931. 007

复方穿心莲掩味混悬颗粒的制备工艺

孙莎莎¹, 张国松², 刘微¹, 刘晓燕¹, 张尧², 饶晓勇², 罗晓健^{1,2*}

(1. 江西中医学院, 南昌 330004; 2. 中药固体制剂制造技术国家工程研究中心, 南昌 330006)

[摘要] 目的:改善复方穿心莲颗粒的口感,研究适合儿童服用的掩味混悬颗粒制备工艺。方法:采用流化床底喷工艺制备掩味颗粒,以脱水穿心莲内酯溶出度检测与口感打分、沉降容积为指标,评价掩味混悬颗粒的掩味效果。结果:尤特奇 E100 作包衣材料,对复方穿心莲颗粒有很好的掩味效果,制备的掩味混悬颗粒在水中分散均匀,口感良好。结论:颗粒包衣工艺掩味效果佳,制备的掩味混悬颗粒适合儿童患者服用。

[关键词] 穿心莲;掩味;颗粒包衣;混悬颗粒

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)12-0012-06

Preparation Technology of Andrographis Paniculta Compound Taste Masking Suspension Particle

SUN Sha-sha¹, ZHANG Guo-song², LIU Wei¹, LIU Xiao-yan¹, ZHANG Yao², RAO Xiao-yong², LUO Xiao-jian^{1,2*}

(1. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China;

2. National Pharmaceutical Engineering Center for Solid Preparation in
Chinese Herbal Medicine, Nanchang 330006, China)

[Abstract] **Objective:** This research aims to improve the taste of andrographitis compound particle, and to research the preparation technology of taste masking suspension particle which suits children. **Method:** Particle coating was applied to prepare taste masking particle, through building the relation of concentration with mouth taste and dissolution of dehydroandrographolide of two inspection methods to evaluate the effect of taste masking. On the basis of taste masking, the suspension of taste masking particle was prepared that can be taken by children suitably. **Result:** Eudragit E100 coating is good for tasting masking. The suspension particles made with the method of coating dispersed in water evenly and tasted good. **Conclusion:** The coating particle has good effect on taste masking. And the preparation of taste masking suspension particle is suitable for children patients to take.

[Key words] andrographitis; taste masking; coating particle; suspension particle

复方穿心莲颗粒是一种治疗呼吸系统疾病的中

药复方制剂,由穿心莲、板蓝根等组成,具有清热解
毒、疏风解表的功效,对于小儿感冒和流行性感
冒有很好的疗效。复方穿心莲颗粒味苦,严重影响患
者的服药顺应性。胶囊、片剂、包衣微丸等可以有效解
决成人服药的口感问题,但并不适用于儿童患者^[1]。
糖浆剂是儿童常用剂型,但对于处方量较大制剂,需
服用较大体积剂量,儿童患者难以适应^[2]。颗粒剂
服用和携带方便,吸收快,显效迅速,采用适当的制
剂处方和工艺,能够改善口感,是儿童患者的常用剂
型。本实验通过对复方穿心莲掩味颗粒的制剂处方

[收稿日期] 20110127(008)

[基金项目] 中医药行业科研专项(200807032)

[第一作者] 孙莎莎,硕士,从事中药新剂型与新制剂的研究,
Tel:13576076875, E-mail:sunsha1985@163.com

[通讯作者] *罗晓健,教授,从事中药新剂型与新制剂的研
究, Tel:0791-7119619, E-mail:luoxj98@126.com

[网络出版时间] 2011-04-20 09:31

[网络出版地址] [http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.
R.20110420.0931.007.html](http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20110420.0931.007.html)

和制备工艺研究,制成了复方穿心莲掩味混悬颗粒,较大程度地掩盖了药物的苦味,口感较好,服用方便,适宜儿童及吞咽困难患者的服用。

1 材料

1.1 仪器 DPL-1 型多功能制粒/包衣机(重庆精工制药机械有限责任公司),Agilent 1100 高效液相色谱仪,AL10401 型电子分析天平(梅特勒-托利多仪器有限公司),ZK-025B 电热真空干燥箱(上海试验仪器有限公司),Y-04B 高效粉碎机(北京环亚天元机械技术有限公司),SXJQ-1 型数显直流无级调速搅拌器(郑州长城科工贸有限公司)。

1.2 试药 复方穿心莲浸膏粉(自制),脱水穿心莲内酯对照品(中国药品生物制品检定所,批号 110854-200306),尤特奇 E100(德国 RHOM,批号 E080901211),乳糖(深圳市康地雅科技发展有限公司),淀粉(山东聊城阿华制药有限公司),甘露醇(南昌市鲁宁贸易发展有限公司),黄原胶(淄博中轩生化有限公司,批号 9091067),甲醇(色谱醇),所有材料经褚小兰教授鉴定,均符合《中国药典》2005 年版要求。

2 方法与结果

2.1 颗粒口感与性质的评价

2.1.1 脱水穿心莲内酯含量测定 Hypersil ODS2 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm),流动相甲醇-水(52:48),检测波长 254 nm,流速 1 mL·min⁻¹,进样量 10 μL。见图 1。

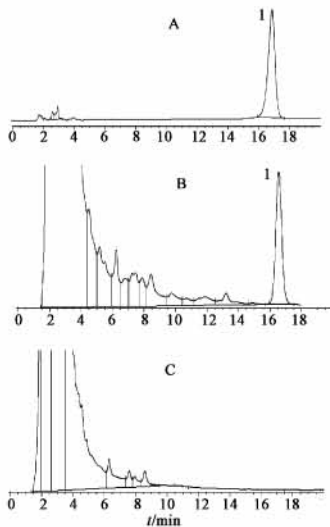


图 1 复方穿心莲颗粒 HPLC

A. 对照品;B. 样品;C. 阴性对照;I. 脱水穿心莲内酯

2.1.2 脱水穿心莲内酯溶出方法 试验用气浴恒

温振荡器的晃动来模拟服药前过程,考虑到一般服药时间较短,为更利于介质中苦味成分的检测,假定儿童每个剂量服用 20 mL 水,取 5 倍服用量的颗粒共 5 g,以 100 mL 水为溶出介质,分别在 15,30,60,90 s;2,3,4,5 min 取样 1 mL(及时补充同温度介质 1 mL),过 0.45 μm 微孔滤膜,HPLC 测定样品中脱水穿心莲内酯的质量浓度(颗粒均按此方法检测脱水穿心莲内酯的溶出度)。

2.1.2.1 气浴恒温振荡器振荡频率的确定 称取复方穿心莲颗粒 3 份,各 5 g,水温控制在 40 ℃,振荡频率分别设为 50,100,150 r·min⁻¹,考察不同振荡频率对脱水穿心莲内酯溶出度的影响,结果见图 2,随着振荡频率的增大,脱水穿心莲内酯的溶出度增大。为便于实验操作,振荡频率选 100 r·min⁻¹。

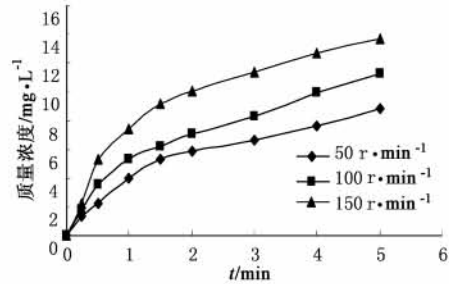


图 2 不同振荡频率对脱水穿心莲内酯溶出度的影响

2.1.2.2 溶出介质温度的确定 称取复方穿心莲颗粒 3 份,各 5 g,振荡频率为 100 r·min⁻¹,水温分别控制在 30,40,50 ℃,考察不同水温对脱水穿心莲内酯溶出度的影响,结果见图 3,随着水温的升高,脱水穿心莲内酯的溶出度增大,但 30,40 ℃ 间没有明显的区别,因此,选更接近儿童服药水温的 40 ℃。

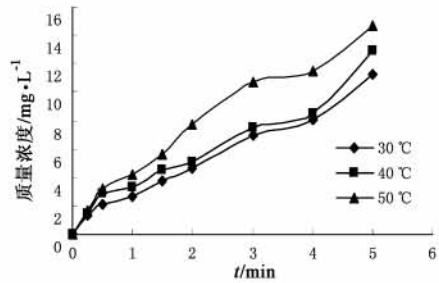


图 3 不同水温对脱水穿心莲内酯溶出度的影响

2.1.3 脱水穿心莲内酯浓度与口感的关系 称取 5 g 复方穿心莲颗粒,加适量温水,溶解过滤,并将滤液稀释成脱水穿心莲内酯质量浓度分别为 3.5,3,2.5,2,1.5,1,0.5 mg·L⁻¹ 的水溶液。选 10 名身体健康,无吸烟、酗酒等不良嗜好的 18~24 岁志愿者,男女各半,取不同浓度稀释液 1 mL 供志愿者含在舌

头中部,停留 10 s 吐出,并用温水漱口数次,按照图 4^[3]要求选择最接近的口感并打分,打分结果为 10 名志愿者的平均值,分值越高,口感越好。口感得分为纵坐标,浓度为横坐标,建立脱水穿心莲内酯浓度与口感得分的关系,结果见图 5。在 0 ~ 3.5 mg·L⁻¹,与口感的回归方程为 $Y = -5.24X + 21.13$ ($R^2 = 0.9946$)。苦味阈值是溶液中苦味从无到有的最低浓度,由图 5 可知,16.5 分是苦味从无到有的临界点,所以阈值的口感打分应为 16.5 分,并根据方程可知脱水穿心莲内酯的苦味阈值为 0.88 mg·L⁻¹。在 0 ~ 3.5 mg·L⁻¹,可根据方程预测口感得分,如脱水穿心莲内酯的溶出度小于 0.88 mg·L⁻¹,达到了较好掩味效果,如大于 3.5 mg·L⁻¹,认为口感超出可以忍受范围。

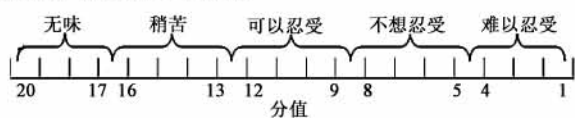


图 4 脱水穿心莲内酯不同浓度口感评价

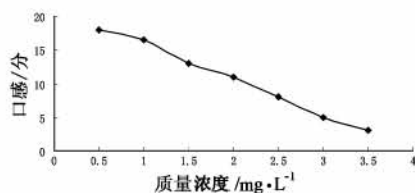


图 5 脱水穿心莲内酯质量浓度与口感的关系

2.2 颗粒基本性质测定方法

2.2.1 休止角的测定 休止角的测定采用固定漏斗法,将漏斗固定于直径为 2r 的培养皿的上方一定距离,将目标颗粒缓缓倒入漏斗中,直到有颗粒从培养皿边缘溢出,形成高度不变的圆锥体为止,测量圆锥体高 H,按下面公式计算休止角, $\tan \theta = H/r$ (θ 为休止角)。

2.2.2 松密度的测定 称取质量为 m 的颗粒,分别缓慢注入 100 mL 量筒中,立即读取此时的体积 V,按下面公式计算松密度, $\rho = m/V$ 。

2.2.3 颗粒得率的计算 称取质量为 m_1 的药粉或颗粒,制粒或包衣后的颗粒过筛得目标颗粒,并称重得 m_2 ,颗粒得率 = $m_2 / m_1 \times 100\%$ 。

2.2.4 沉降容积比的计算 将混悬剂放于量筒中,混匀,测定混悬剂的总高度 H_0 ,静置一定时间后,观察沉降面不再改变时沉降物的高度 H,其沉降容积比 $F = H/H_0$ 。

2.3 掩味颗粒处方及制备工艺研究

2.3.1 稀释剂种类筛选 按处方称取复方穿心莲药粉 4 份,各 100 g,混合均匀,再加入等量的稀释剂(淀粉,糖粉,乳糖,甘露醇)混匀,用 10% 淀粉浆作黏合剂,过 65 目筛制粒,干燥。取 65 ~ 100 目颗粒,按 2.1.2 及 2.1.1 项下方法测定颗粒的基本性质及脱水穿心莲内酯的溶出浓度,结果分别见表 1 和图 6。1 min 时 4 种颗粒中脱水穿心莲内酯的溶出浓度均已超过了 3.5 mg·L⁻¹,口感难以忍受;糖粉作稀释剂制备的颗粒流动性和得率均较好,颗粒中脱水穿心莲内酯的溶出浓度也较小,且糖粉的甜味一定程度上可以抑制苦味,口感较其他稀释剂好,故选用糖粉作稀释剂。

表 1 不同稀释剂所制颗粒基本性质

填充剂	休止角/°	松密度 /g·mL ⁻¹	颗粒得率 /%	口感/分
糖粉	33.95	0.465	78.4	<3
乳糖	34.48	0.451	76.9	<3
淀粉	32.35	0.470	64.5	<3
甘露醇	33.07	0.491	79.6	<3

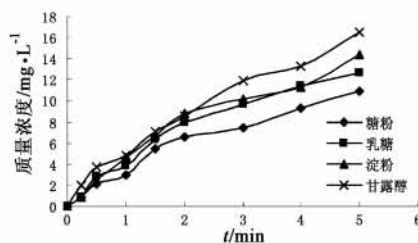


图 6 稀释剂对脱水穿心莲内酯溶出度的影响

2.3.2 糖粉用量考察 按处方称取复方穿心莲药粉 3 份,各 100 g,混合均匀,药粉与糖粉以不同比例(1:0.5, 1:1, 1:1.5)混合均匀,用 10% 淀粉浆作黏合剂,过 65 目筛制粒,干燥。取 65 ~ 100 目颗粒,按 2.1.2 及 2.1.1 项下方法测定颗粒的基本性质及脱水穿心莲内酯的溶出度,结果分别见表 2 和图 8。随着糖粉比例的增大,脱水穿心莲内酯的溶出度没有明显不同,但颗粒的流动性、制粒状态得到改善,颗粒得率也得到提高。但由于药物本身的服用剂量较大,不宜添加过多的糖粉,所以药粉和糖粉的比例选 1:1。

2.3.3 黏合剂种类筛选 按处方称取药粉 3 份,各 100 g,混合均匀,再加入等量的糖粉混匀,分别用 10% 淀粉浆、10% HPMC、10% 尤特奇 E100 作黏合剂,过 65 目筛制粒,干燥。取 65 ~ 100 目颗粒,按

表2 糖粉不同比例所制颗粒基本性质

药:糖粉	休止角 / °	松密度 /g·mL ⁻¹	制粒状态	得率	口感 /分
1:0.5	35.9	0.445	发黏、结块	72.9	<3
1:1	35.1	0.464	顺利	77.3	<3
1:1.5	34.5	0.523	顺利	82.6	<3

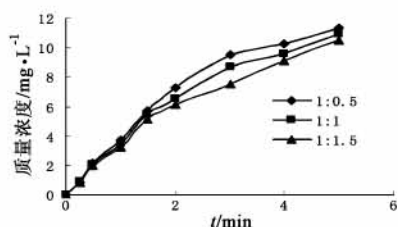


图7 糖粉用量对脱水穿心莲内酯溶出度的影响

2.1.2 及 2.1.1 项下方法测定颗粒的基本性质及脱水穿心莲内酯的溶出浓度,结果分别见表3和图8。10% 尤特奇 E100 制备的颗粒中脱水穿心莲内酯的溶出浓度大于 10% HPMC 和 10% 淀粉浆制备的颗粒,用 10% HPMC 和 10% 淀粉浆制备的颗粒中脱水穿心莲内酯的溶出浓度没有明显差别;在表3中3种颗粒的粉体学性质等均能满足生产需要,本研究选择简单易得、成本低的 10% 淀粉浆作黏合剂。

表3 不同黏合剂所制颗粒的粉体学性质等

黏合剂	休止角/°	松密度/g·mL ⁻¹	得率	口感/分
10% 淀粉浆	33.9	0.467	76.9	<3
10% HPMC	34.1	0.443	77.1	<3
10% 尤特奇 E100	33.7	0.471	75.6	<3

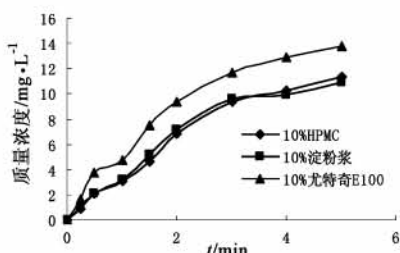


图8 黏合剂对脱水穿心莲内酯溶出度的影响

复方穿心莲掩味颗粒处方及制备方法:按处方称取复方穿心莲药粉适量,混合均匀,再加入等量的糖粉混匀,用 10% 淀粉浆作黏合剂制粒,65 °C 干燥 5 h,整粒,取 65 ~ 100 目颗粒备用。复方穿心莲颗粒味极苦,剂量大,矫味剂矫味效果有限,难以满足儿童患者对口感的要求。

2.3.4 颗粒包衣

2.3.4.1 包衣材料的优选 取颗粒 3 份,分别用 6% 尤特奇 E100,6% 明胶和 6% HPMC 作包衣材料,采用流化床底喷工艺包衣,包衣颗粒的理论增重为 21%。流化床包衣参数、颗粒沸腾状态、3 种包衣颗粒的基本性质及颗粒中脱水穿心莲内酯溶出度分别见表 4,5 和图 9。3 种包衣颗粒与未包衣颗粒相比,脱水穿心莲内酯的溶出度均有降低,尤特奇 E100 效果最为明显,在 2 min 内脱水穿心莲内酯的溶出度低于苦味阈值,口感较好;且包衣过程中用尤特奇 E100 包衣的颗粒沸腾状态最好,没有颗粒粘连现象,所以优选尤特奇 E100 为包衣材料。

表4 流化床包衣参数及颗粒沸腾状态

包衣材料	雾化压力 /MPa	进风 T / °C	物料 T / °C	供液转速 /r·min ⁻¹	沸腾状态
明胶	0.2	92	42	5~9	良
		75	35	6~11	优
		95	45	6~9	差

表5 不同包衣颗粒的基本性质

黏合剂	休止角/°	松密度 /g·mL ⁻¹	40~100 目颗粒得率/%	口感/分
明胶	32.4	0.514	90.5	<3
HPMC	33.1	0.417	67.2	<3
尤特奇 E100	37.8	0.483	83.6	14

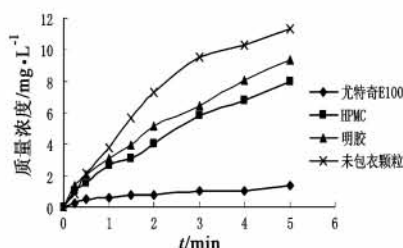


图9 包衣材料对脱水穿心莲内酯溶出度的影响

2.3.4.2 不同包衣增重的考察 取颗粒 3 份,尤特奇 E100 作包衣材料,3 份颗粒的理论增重分别为 14%,21%,28%,按表 5 中工艺参数包衣,考察不同包衣增重颗粒中脱水穿心莲内酯的溶出浓度,结果见图 10。增重 14%,21%,28% 的包衣颗粒中脱水穿心莲内酯溶出浓度在阈值以下的时间分别为 30 s,2,5 min,因此,本研究选择理论增重 28% 的包衣颗粒。

2.3.5 复方穿心莲掩味混悬颗粒的制备 尤特奇 E100 制备的包衣颗粒,能够较长时间掩盖复方穿心

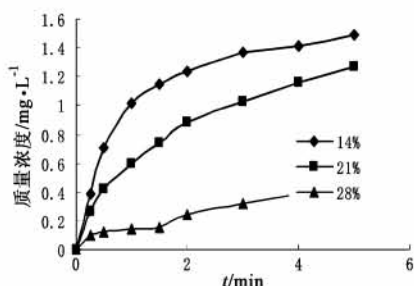


图 10 不同包衣增重对脱水穿心莲内酯溶出度的影响

莲颗粒的苦味及不良口感。但掩味颗粒难溶于水,服用时颗粒易沉淀,导致服用剂量不准确;另外颗粒残留有树脂味,且有轻微的沙砾感,影响服用口感。为使掩味颗粒在水中均匀分散,改善口感,本实验在复方穿心莲掩味混悬颗粒加入助悬剂。

称取掩味颗粒 3 份,各 2.5 g,分别与 2% 的助悬剂(黄原胶,CMC-Na,HPMC)混合均匀,加入 50 mL 40 ℃ 水,混匀,按 2.1.2.4 测定 10 min 内颗粒的沉降容积比,结果见图 11。用黄原胶作助悬剂的颗粒的沉降速度较慢,颗粒混悬状态较稳定。

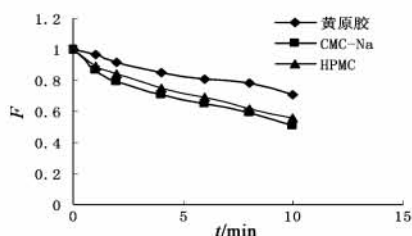


图 11 助悬剂对复方穿心莲颗粒沉降容积比的影响

3 讨论

复方穿心莲颗粒味极苦,剂量大,处方中添加等量的糖粉有助于颗粒的制备,且甜味在一定程度上可以抑制苦味,但颗粒中脱水穿心莲内酯短时间内溶出浓度太大,口感差。复方穿心莲颗粒用尤特奇 E100 包衣的方法,很好的掩盖了穿心莲的苦味,但包衣颗粒难溶于水,易沉淀,且有沙砾感,不利于儿童服用。添加适量的助悬剂有助于掩味颗粒在水中均匀分散,避免口服时的沙砾感。

穿心莲的主要苦味成分是穿心莲内酯和脱水穿心莲内酯等^[4]。本实验所用穿心莲浸膏粉为乙醇提取所得,根据文献报道^[5-6],以醇提法生产的穿心莲浸膏主要含有脱水穿心莲内酯,因为穿心莲内酯在加热条件下容易转化为脱水穿心莲内酯。本实验测得穿心莲浸膏粉中脱水穿心莲内酯和穿心莲内酯的含量分别为 11.20% 和 2.89%,脱水穿心莲内酯的含量明

显大于穿心莲内酯的含量,为了减少试验工作量,本实验选脱水穿心莲内酯为苦味指标成分,用 HPLC 测定样品含量。方法学研究结果表明,脱水穿心莲内酯在 1 ~ 500 mg·L⁻¹ 的线性方程为 $Y = 19.941X - 4.8084$ ($r = 0.9999$),精密度 RSD 1.03% ($n = 6$),稳定性 RSD 0.65% ($n = 6$),加样回收率的评价回收率为 98.13% ($n = 6$),均能满足测定需要。

药物的口感可用志愿者评价、味觉传感器、改良装置测定溶出度等方法评价,但应用最广泛的仍是志愿者评价^[7]。志愿者评价是口感的真实表达,但由于个体的不同,对同一样品的评价会有较大误差。口感打分法多采用 Indow^[8-9] 和 Katsuragi^[10] 的方法,即通过将样品溶液与不同浓度奎宁溶液对比并打分来评价。复方穿心莲颗粒成分复杂,其口感是多种中药成分作用味蕾的结果,如单纯采用奎宁作对照品打分的评价方法不能体现该方口感的真实情况。本实验借鉴上述方法,通过志愿者直接品尝复方穿心莲颗粒溶液,并以含量高、容易测定、苦味明显的脱水穿心莲内酯为指标,建立脱水穿心莲内酯浓度和口感的关系方程,根据脱水穿心莲内酯浓度,预测样品的口感,以评价制剂的掩味效果,实验结果表明,该方法操作简单快捷,结果可靠,并可克服志愿者反复口尝、打分主观变异性大、实验费时等问题。

尤特奇 E100 是阳离子聚合物,在 pH < 5 时溶解,在胃液 (pH 1 ~ 3) 中溶解迅速,但是在唾液 (pH 5.8 ~ 7.4) 中不溶解^[11]。以尤特奇 E100 为包衣材料,可以阻止或延缓脱水穿心莲内酯在口中或水中的溶出,达到掩味的目的,而不影响其在胃中的溶出。

[参考文献]

- [1] Julie A Mennella, PHD and Gary K Beauchamp. Optimizing oral medications for Children [J]. NIH Public Access, 2008, 30(11): 2120.
- [2] Hiroyuki Suzuki, Hiraku Onishi, Yuri Takahashi, et al. Development of oral acetaminophen chewable tablets with inhibited bitter taste [J]. Int J Pharm, 2003, 251: 123.
- [3] P. C. Kayumba, N. Huyghebaert, C. Cordella, et al. Quinine sulphate pellets for flexible pediatric drug dosing: Formulation development and evaluation of taste-masking efficiency using the electronic tongue [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2007, 66: 460.
- [4] 肖树熊, 王晓钰, 郑剑红. 穿心莲的成分及其分析方法研究概况 [J]. 中国药师, 2002, 5(11): 693.
- [5] 曾惠芳, 黄晓丹, 苏子仁, 等. 试析穿心莲片中穿心莲内酯及脱水穿心莲内酯的变异因素 [J]. 中药新药与临床药理, 2006, 17(4): 299.

DOI:CNKI:11-3495/R. 20110420. 0933. 012

柴胡总皂苷提取工艺的优化

张国松¹, 封传华², 罗晓健^{1,2}, 宿士宁², 胡鹏翼², 王跃生^{1,3*}

(1. 中药固体制剂制造技术国家工程研究中心, 南昌 330006; 2. 江西中医学院, 南昌 330004;
3. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

[摘要] 目的: 考察柴胡总皂苷提取工艺。方法: 以柴胡总皂苷量为指标, 采用单因素和正交试验优选柴胡总皂苷的最佳提取工艺。结果: 柴胡总皂苷最佳提取工艺为柴胡粉末(40 目)加入 8 倍量 80% 乙醇, 调节 pH 8, 80 °C 加热回流提取 2 次, 每次 60 min。结论: 结果表明, 该工艺简单、可靠、重复性好, 适用于工业生产。

[关键词] 柴胡; 柴胡总皂苷; 提取工艺; 正交试验

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2011)12-0017-04

Optimization of Extraction Technology for Saikosaponins from Bupleurum

ZHANG Guo-song¹, FENG Chuan-hua², LUO Xiao-jian^{1,2}, XIU Shi-ning², HU Peng-yi², WANG Yue-sheng^{1,3*}

(1. The National Pharmaceutical Engineering Center for Solid Preparation in Chinese
Herbal Medicine, Nanchang 330006, China;

2. Jiangxi College of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China;

3. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[收稿日期] 20101203(003)

[基金项目] 重大新药创制专项(2009ZX09103); 江西省自然科学基金(201-GQY0048)

[第一作者] 张国松, 硕士, 从事中药新剂型与新制剂研究, Tel:0791-7119617

[通讯作者] * 王跃生, 研究员, 博士生导师, Tel:0791-7119617, E-mail:Wylw915@126.com

[网络出版时间] 2011-04-20 09:33

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20110420.0933.012.html>

- [6] 黄诺嘉, 彭继峰, 张幼扬, 等. 消炎利胆片含量测定方法的比较[J]. 广东药学, 2000, 10(2):34.
- [7] Vikas Anand¹, Mahesh Kataria¹, Vipin Kukkar¹, et al. The latest trends in the taste assessment of pharmaceuticals[J]. Drug Discovery Today, 2007, 12(5):257.
- [8] Indow T. A general equi-distance scale of the four qualities of taste[J]. Jpn Psychol Res, 1966, 8:136.
- [9] Indow T. An application of the t scale of taste; interaction among the four qualities of taste[J]. Percept Psychophys, 1969, 5:347.
- [10] Katsuragi Y, Mitsui Y, Umeda T, et al. 1997. Basic studies for the practical use of bitterness inhibitors: selective inhibition of bitterness by phospholipids[J]. Pharm Res, 1997, 14:720.
- [11] Xu Jianchen, Bovet Li Li, Zhao Kang. Taste masking microspheres for orally disintegrating tablets[J]. Int J Pharm, 2008, 359:63.
- [12] Beatrice Albertini, Cristina Cavallari, Nadia Passerini, et al. Characterization and taste-masking evaluation of acetaminophen granules; comparison between different preparation methods in a high-shear mixer[J]. Eur J Pharm Sci, 2004, 21:295.
- [13] Phoqus Pharmaceutical Limited, 10 Kings Hill Avenue, Kings Hill, et al. Practical approaches of taste masking technologies in oral solid forms[J]. Expert Opinion, 2007:417.
- [14] 王优杰, 冯怡, 徐德生. 药物掩味技术的研究进展与应用[J]. 中国药学杂志, 2006, 41(19):1444.
- [15] 王优杰, 徐德生, 冯怡. 中药及其制剂苦味评价方法的建立[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(15):1511.

[责任编辑 全燕]