

儿童用药口感评价现存问题与发展思路浅析

游龙泰, 张欢, 关玮伟, 梅冬*, 王晓玲* (国家儿童医学中心, 首都医科大学附属北京儿童医院药学部, 北京 100045)

摘要: 口感是影响口服制剂服药依从性的重要因素。儿童具有独特的病理、生理特征, 对不良口感的耐受性差, 导致服药剂量不准确, 用药风险高。因此, 建立客观、科学的口感评价方法, 是儿童用药研发的重要环节, 具有重要的临床意义和科学价值。本课题组从“仪器、研发、临床、审评、监管”5个维度, 组织儿童用药口感设计与评价领域专家, 结合中国儿童用药临床特点, 明确现状, 探讨问题, 并提出改进思路, 为开发适宜儿童的口服制剂提供参考。

关键词: 儿童用药; 口感; 评价

中图分类号: R969.3

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2023)22-3060-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20231944

引用本文: 游龙泰, 张欢, 关玮伟, 等. 儿童用药口感评价现存问题与发展思路浅析[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(22): 3060-3065.

Analysis of Current Issues and Improvement Strategies in the Taste Evaluation of Pediatric Medication

YOU Longtai, ZHANG Huan, GUAN Weiwei, MEI Dong*, WANG Xiaoling* (National Center for Children's Health, Department of Pharmacy, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China)

ABSTRACT: Taste is an important factor influencing the efficacy of oral formulations and patient compliance. Children have unique pathological and physiological characteristics and poor tolerance to adverse taste, which leads to inaccurate dosing and high risk of medication administration. Therefore, the establishment of an objective and scientific taste evaluation method is an important part of the research and development of drugs for children, which has important clinical significance and scientific value. This research group organized experts in the field of taste design and evaluation of pediatric drugs from five dimensions: instrumentation, research and development, clinical, review, and regulation, to clarify the current situation, discuss problems, and propose strategies for improvement, so as to provide reference for the development of suitable oral formulations for children.

KEYWORDS: pediatric medication; oral sensory feature; evaluation

儿童健康是生命健康的起点, 对于全生命周期的健康及医疗负担具有深远影响, 也是衡量一个国家或地区健康水平以及社会经济发展的重要指标^[1]。《中国统计年鉴 2020》^[2]数据显示, 2019年中国 0~14 岁人口约占总人数的 16.78%, 每年患病儿童人口约占中国总患病人口数的 19.25%。调查发现, 截至 2021 年 2 月, 中国共有 157 790 种国产和进口药品, 国产和进口儿科专用药数量约有 3 334 个, 仅占 2.11%, 儿科用药远远不能满足治疗需求^[3]。儿童因其生理和心理发育特点, 服药依从性差, 是儿童药研发的关键壁垒之一。

口服给药是儿科临床最常见和应用最广泛的给药途径之一, 而口感是影响口服制剂适口性和顺应性的重要因素。研究发现, 味蕾细胞会随着

年龄的增长而老化, 儿童的味觉相对成人更灵敏。因此, 儿童具有对口味、气味或化学刺激高度发达的感知系统, 对味道不佳药物的拒绝是一种基本的生物反射, 可造成服药依从性降低, 服药剂量不准确甚至带来危害, 从而影响临床治疗^[4-6]。调查发现, 儿童服药困难的绝大部分原因为口味不佳, 占总数的 84%, 其中味苦占 47%, 味过甜占 15%, 不良气味占 17%, 沙砾感占 10%^[7]。在儿科诊所中, 43% 的儿童使用口服药有困难, 包括口味差、难以下咽甚至反胃呕吐^[8]。针对成人和儿童之间、不同年龄儿童之间的味觉感知、敏感性和耐受性差异, 突破儿童适宜的药物口感评价技术, 开发符合儿童生理需求的口服制剂至关重要, 同时也面临较大难题。

基金项目: 北京市自然科学基金-海淀原始创新联合基金资助项目(L202048, L212013); 北京市科技新星计划项目(Z201100006820009); 中国药学会医院药专业委员会医院药学人才专项资助项目-优秀人才项目(CPA-Z05-ZC-2021-003); 首都医科大学附属北京儿童医院院企合作资助项目(基于人工智能的儿童面部表情分析系统)

作者简介: 游龙泰, 男, 博士, 药师

E-mail: ylt_svip@163.com

*通信作者: 王晓玲, 女, 硕士, 主任药师

E-mail:

wangxiaoling@bch.com.cn

梅冬, 女, 博士, 副主任药师

E-mail: meidong@bch.com.cn

世界各国儿童药物开发指南均将口感和矫掩味作为儿童药物研发的重点关注内容。近年来,中国对儿童用药研发的支持力度持续加大,在2020年发布的《儿童用药(化学药品)药学开发指导原则(试行)》中^[9],明确提出儿童口服制剂应满足目标人群适口性可接受的要求,并给出了适口性定义,即指对一种药物(通常是口服制剂)的总体评价,包括气味、味道、余味和质地的总体感受。2022年10月国家药品监督管理局药品审评中心(Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, CDE)发布的《儿童用药口感设计与评价的技术指导原则(试行)》将“口感”界定为与制剂的剂型、质地、容积或体积(大小和形状)、气味、味道、余味等相关,涉及易吞咽性和适口性2个核心评价维度^[10]。其中,易吞咽性评价方法主要是儿童易吞咽性评估试验,通常为直接观察法。因此,本文主要针对“适口性评价维度”,对口感评价研究存在的问题和发展思路进行探讨。

目前,缺乏标准规范,客观真实,接受度高的口感评价方法。现有方法主要包括体外溶出法、电子舌法、动物味觉喜好试验、人群尝味法等^[11]。由于体外评价方法难以直观、准确地评价药物口感,动物和人的味觉感受差异,低龄儿童无法准确描述服药的真实感受,以上方法均存在一定的局限性。本课题组组织人工智能、设备开发、药学研究、临床评价、审评审批等多领域专家,从“仪器、研发、临床、审评、监管”5个维度,针对现状和问题进行评述,并探讨解决思路,为开发符合儿童生理特点的口感评价方法,研发适宜儿童的口服制剂提供参考。

1 用于口感评价的仪器

仪器设备是制约口感评价方法开发的关键因素之一。目前,口感评价仪器主要包括体外溶出仪和电子舌,应用于药物研发和临床前评价环节。

1.1 体外溶出仪

体外溶出仪常用于已明确苦味成分口服制剂的初步口感评价,采用紫外可见光谱法或HPLC测定苦味成分的游离浓度来进行口感表征,以衡量口服制剂包衣或络合的有效性^[12]。该方法操作简便、重复性好,适合早期处方开发时大量样品的快速评价。但是,其应用存在局限性:①针对同一种药物,采用不用体外溶出方法的检测结果

存在差异。例如,邢红香^[13]采用转篮法和桨法比较了贯叶连翘提取物缓释片的体外溶出结果,表明桨法的释药速度较转篮法快,检测结果存在一定偏差;②溶出设备无法完全模拟药物在口腔中的释放环境,可靠性有待提升。实验所选用的溶出介质、介质体积、酶的种类及转速等参数都与人体口腔生理环境有较大差异;通过检测单一或几个化学成分的浓度来间接评价多成分药物的口感,忽略了口服制剂中多种复杂成分与味觉感受器之间的相互作用^[14-15];③本设备适用范围有限,只适用于固体药物^[12];④药物溶出限度需根据药物的苦味强度或苦味阈值来确定,无法建立统一的溶出试验结果评价标准^[16]。

因此,在利用体外溶出度试验评价口服制剂的口感时,有必要针对上述问题进行实验方案的优化:①统一溶出试验方法,明确溶出装置、介质、时间;②适用于评价口腔中延缓释放或崩解的药物,建立药物的苦味数据库,确定苦味阈值后进行口感评价;③结合口尝法、电子舌法等同时进行口感表征,探讨溶出结果和真实口感的桥接,保证结果的可靠性。

1.2 电子舌评价系统

电子舌口感评价的检测结果客观性强,检测速度快,适合评价处方筛选阶段大样本量的样品,也可以避免人群尝味评价对受试者的潜在安全风险。味觉传感器作为电子舌的重要组成部分,按机制不同,分为膜电位分析传感器、伏安分析传感器、光电方法传感器、凝胶高聚物与单壁纳米碳管复合薄膜化学传感器等^[17-18]。目前电子舌传感器尚不能完全模拟人舌的25种苦味受体,不能完全代替人体的真实感受,而且电子舌设备价格昂贵,传感器使用寿命短,导致检测成本高,限制了其在口服制剂口感评价中的应用^[19]。其次,模式识别系统相对单一,且不同识别方法检测结果之间可比性差^[20]。此外,电子舌能够检测液体样品电位的变化值,不适用于固体样品,且在检测时样品的溶出、取样、测量、结果分析等阶段易受周围环境的影响,准确性、仪器精密度和稳定性较差^[21]。

针对电子舌技术的应用限制,通常会与感官评价试验相互验证,例如Sadrieh等^[22]发现电子舌可以区分不同口感,适用于新配方的初筛来减少口尝法的试验次数,但其对矫味剂的分类次序与

志愿者不同。由于不同厂家的电子舌传感器及其检测原理不同,应考虑不同设备的评价结果是否具有重现性,有必要对不同厂家的仪器和算法进行校正,结合感观评价试验考察不同设备的评价结果一致性。根据药物性质和检测原理,可细分电子舌的应用目标,选择适宜水溶性或脂溶性药物口感评价的电子舌,对其进行口感定性和定量分析。此外,味觉生物传感器比电子舌能反映出更复杂和更准确的信息,可能是电子舌未来的发展方向之一^[23]。但其操作复杂,影响因素多,重现性差,且动物与人的味蕾可能存在一定的差异,截至目前还未应用于市场。

2 口感的临床前评价

儿童用药的口感设计和评价,一般建议在药学研究阶段的早期启动,能够提前发现和解决口感问题,降低研发难度和成本。然而,药学研究阶段的口感评价仍存在诸多困境:①原辅料的口感信息缺乏,研发企业难以获取相关信息,导致矫掩味设计的重复研究多,研发效率低^[24];②目前体外口感评价方法和标准不统一,不同评价方法的结果存在差异;动物偏好试验、短暂摄取味觉试验的重现性、稳定性较低,动物与人的唾液和味觉受体存在差异,以及动物种属、周龄、性别均可能影响结果的准确性^[25-26];③中药制剂成分多样复杂,酸、甜、苦、辛、咸味复合交织,现阶段的体外及动物评价方法难以准确反映中药的复杂口感^[27-28]。

基于儿童生理心理的特殊性,在药学研究阶段,儿童用药的口感评价需要关注如下问题:①针对药品的原辅料进行口感评价,获取原辅料的口感信息,建立数据库,为企业早期筛选处方提供数据基础;②建立针对不同剂型药品的标准化评价方法,例如糖浆、溶液、滴剂、乳剂、混悬剂等口服液体制剂可采用电子舌进行口感评价,片剂、胶囊、颗粒剂可采用体外溶出实验检测苦味物质的溶出度,此外,还需要考虑研究和实际应用场景的差异,例如儿童用药适宜品种、剂型和规格缺乏,不得不将片剂、胶囊剂拆分后给药,暴露了药物的不良口感,应针对临床实际给药场景选择适宜的口感评价方法^[29];③针对新分子实体或有潜在安全问题的药物,应首先开展系统的溶出实验、电子舌及动物口感评价等相关研究,在此基础上,结合成人口尝试验进一步验证口感

评价结果,但需考虑人群口尝试验涉及的医学伦理问题;④针对口感更为复杂的中药制剂,深入研究中药的呈味机制,揭示不同味感的呈味物质基础^[30-33],另一方面,利用酸、甜、苦、辛、咸等不同口味的参比制剂,通过体外评价方法和人群口尝法联合使用,进行中药口味的量化表征,制定不同口感等级的量化指标^[34-35]。

3 口感的临床评价

口感的临床评价可在注册批的临床试验或药品上市后评价中设计开展。目前临床常用的口感评价方法和工具包括尝味小组、视觉模拟量表、面部表情量表、排序或偏好倾向、多因素调查评价法等。但这些方法和工具应用于儿童群体时存在一定的局限性:①尝味小组的受试者多是成人,因儿童与成人的味觉感受差异,该方法难以反映儿童服药时的真实感受,导致以成人尝味法评价上市的药品用于儿童人群时,用药依从性仍不佳^[36];②面部表情量表、排序或偏好倾向和多因素调查评价法依赖于儿童理解力及表达能力,但是低龄儿童的表达和口感反馈能力不成熟,难以客观、清晰地表达口尝药品后的感受^[37-39];③视觉模拟量表适用于评价不同类型的味道属性,但试验需要受试者具有较高的理解能力和表达能力,一般多用于成人开展口感评价^[40]。

相比于成人和大龄儿童用药,低龄儿童对于改善药物口感,提高用药依从性的需求尤为突出,现有的口感评价方法无法真实、客观地反映患儿用药的真实感受^[11],因此,有必要开发适宜低龄儿童人群的口感评价方法。儿童用药的口感临床评价,仍需要关注以下几个方面:①基于药物特点,选择目标治疗人群开展口感评价,充分考虑试验方案中不同年龄比例的志愿者纳入人数,以及儿童受试者的理解和表达能力^[41];②对于不同注册类新药的临床试验阶段,应根据文献调研和行业专家咨询,综合考量开展口感评价的意义及必要性,可将口感评价增加到拟开展的临床试验方案中,避免单独进行口感的临床评价研究^[42];③对于低龄儿童的口感评价,可结合面部表情分析、视觉模拟量表、排序或偏好倾向等多种评价方法,建立主客观指标的相关性,验证口感评价结果的一致性;④对于已上市药物增加儿童适应证,也应在原口感基础上评估儿童服药时的可接受性,可充分利用已有研究资料进行口感评价,

避免在儿童人群开展仅以评估口感为目的的临床口感评价^[10]。

基于国内外缺乏适宜儿童用药口感评价体系的迫切需求,首都医科大学附属北京儿童医院在承担的“十三五”重大新药创制科技重大专项课题“儿童用药品种及关键技术研发”中,专设子课题二“儿童用药的矫掩味关键技术和口感评价体系的建立”,本课题组采用 Facereader 面部表情分析系统开展羧甲司坦口服溶液在儿童人群的体内适口性评价^[43],结果与体外电子舌评价结果一致并相互验证,初步论证了面部表情分析技术应用于儿童用药口感评价的可行性,研究结果成为 CDE 制订《儿童用药口感设计与评价的技术指导原则(试行)》的重要参考。然而,前期研究中采用的 Facereader 面部表情分析系统是基于欧美人群面部表情作为数据源,而欧美人群与亚洲人群的面部特征存在差异,评价结果可能有一定的偏差。另有研究表明, Facereader 对中国常见人群面部表情识别的准确率<60%,必要时仍需人工校对^[44]。因此,有必要开发基于中国儿童面部特征的表情采集工具及分析技术,建立适用于中国低龄儿童用药口感评价的面部表情分析系统,并构建不同口感的等级量化标准。

4 口感评价的审评与监管

CDE 发布的《儿童用药(化学药品)药学开发指导原则(试行)》重点从给药途径和剂型的选择,原料药、辅料、包装系统和给药装置,患者可接受性等方面阐述了儿童用药药学开发的特点^[9],提供了部分口感设计和决策的参考信息,为儿童用药的药学开发提供研发思路和技术指导。2022 年 10 月 CDE 发布的《儿童用药口感设计与评价的技术指导原则(试行)》(下简称《试行稿》)对儿童适应证药品的口感评价展开了重点讨论^[10],进一步明确和细化了相关研究要求,《试行稿》指出口感是口服制剂研发中的常规考虑要素,并不是儿童用药特有的评价内容。《试行稿》中列举了部分口感评价方法和标准作为参考,提醒研发企业可灵活选择评价方法开展口感研究。然而,儿童在生理和心理发育特点、安全性风险、伦理学考虑等方面具有特殊性,对于口感评价方法的选择、设计和标准设定仍面临诸多困难。现有的口感评价方法和标准不统一,亟需建立以感官评价和电子舌为主的口感评价标准体系及体内外研究的关联

性,为后续的口感评价研究提供参考。另外,与化学制剂相比,中药制剂的气味特性导致的不良口感问题尤为突出,口感评价结果直接影响儿童用药依从性,需建立适用于儿科中药制剂的口感评价体系,完善相关口感评价技术指导原则。

总的来说,CDE 鼓励研发企业在制剂开发的口感设计阶段,根据拟开发产品的剂型、剂量、辅料的类型和安全性,制备工艺等情况,结合已有的研究数据,就计划研究策略与其保持良好沟通,而对于以口感作为主要开发价值的产品,更需要在申报资料中充分介绍口感改良的相关考量和研究^[45]。

5 总结与展望

目前中国儿童用药口感评价尚处于起步阶段,存在诸多问题亟待解决。儿童用药的口感评价需根据药物的剂型特点,合理选择多种评价方法,如利用体外评价与人群口尝试验相结合的方法,验证评价结果的一致性。对于无法准确描述客观感受的低龄儿童,可利用面部表情分析技术获取药品口尝后的真实感受,结合视觉模拟量表、面部表情量表等体内评价方法进行综合评估。

未来,随着对原料药、辅料口感评价的深入研究,可构建苦味、涩味、酸味等不同口感的数据库,为药物的处方设计和开发提供可参考的口感信息,提高口感设计的效率,降低口服制剂的研发成本。

此外,儿童用药的口感评价体系亟需进一步完善和规范化。虽然现阶段国内外已有多种口感评价方法,但由于缺乏统一的评价标准,不同评价方法的研究结果一致性有待提升。因此,有必要建立系统规范的技术指导体系,以辅助口感评价方法的选择和实施,促进口感评价研究的标准化和规范化。本文从“仪器、研发、临床、审评、监管”5个维度,对儿童用药口感评价存在的问题进行梳理分析,并探讨解决策略,以期儿童用药的口感评价方法建立和推广应用提供参考。

REFERENCES

- [1] WANG X, DONG L Y, QIAN L P, et al. The consideration of analysis on the construction of relevant laws and regulations to promote the research and development of pediatric medication[J]. Chin Pharm Aff(中国药事), 2023, 37(2): 134-141.
- [2] National Bureau of Statistics. China statistical yearbook

- 2020[M]. Beijing: China Statistics Press, 2020: 33.
- [3] GONG C H, YANG Y, TIAN L J. Incentive policies for pediatric drug development[J]. Chin J N Drugs(中国新药杂志), 2022, 31(11): 1042-1047.
- [4] MENNELLA J A, BOBOWSKI N K. The sweetness and bitterness of childhood: Insights from basic research on taste preferences[J]. Physiol Behav, 2015, 152(Pt B): 502-507.
- [5] FENG Y. Current situation and improvement measures of oral drug dosage forms for children in our hospital[J]. Chin J Mod Drug Appl(中国现代药物应用), 2017, 11(12): 140-141.
- [6] LI Y Y, CHEN C, WANG H X, et al. Problems and innovative development strategies of children's pharmaceutical preparations[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2022, 39(12): 1597-1603.
- [7] SHIMOKAWA K, ITABASHI T, YAMAZAKI N, et al. Survey of administration methods with view to improving compliance in pediatric patients[J]. Jpn J Pharm Health Care Sci, 2009(35): 662-668.
- [8] MIN S S, WEI B, LIAO S E, et al. Analysis on the current status and influencing factors of difficulty in taking medicine for children[J]. Chin J Child Health Care(中国儿童保健杂志), 2019, 27(10): 1143-1146.
- [9] National Medical Products Administration, Center for Drug Evaluation. Notice on the release of the guidelines for the pharmacological development of drugs for children (trial) [EB/OL]. (2020-12-31) [2023-04-16]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/95102a5facaf8fd4430d0916a24eab53>.
- [10] National Medical Products Administration, Center for Drug Evaluation. Notice on the release of technical principles for the design and evaluation of taste in children's medicines (trial) [EB/OL]. (2022-10-28) [2023-04-16]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/35fa15bba5721b0c653262d14792f3b6>.
- [11] ZHANG W F, WANG X L, ZHAI G X, et al. Research progress on taste evaluation methods for pediatric drug products[J]. China Med(中国医药), 2021, 16(9): 1407-1411.
- [12] CHEUNG L C, NGUYEN M, TANG E, et al. Taste evaluation of a novel midazolam tablet for pediatric patients: *In vitro* drug dissolution, *in vivo* animal taste aversion and clinical taste perception profiles[J]. Int J Pharm, 2018, 535(1/2): 194-200.
- [13] XING H X. Study on sustained-release tablets of *Hypericum perforatum* L.extraction[D]. Xi'an: Shaanxi University of Science & Technology, 2014.
- [14] ZHANG P W, GAO W Y, WANG C L, et al. Study on taste evaluation and prediction of dimenhydrinate orally disintegrating tablets[J]. Chin Pharm J(中国药学杂志), 2008, 43(4): 288-290.
- [15] SHAHZAD Y, SHAH S N H, ATIQUE S, et al. The evaluation of coated granules to mask the bitter taste of dihydroartemisinin[J]. Braz J Pharm Sci, 2011, 47(2): 323-330.
- [16] SIEWERT M, DRESSMAN J, BROWN CK, et al. FIP/AAPS guidelines to dissolution/in vitro release testing of novel/special dosage forms[J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2003(4): 7.
- [17] LEI Y J, ZHANG Q X, ZHANG Q Y. Progress of electronic tongue sensors[J]. Transducer and Microsystem Technol(传感器与微系统), 2007, 26: 4-7.
- [18] HUANG X Y, ZHANG H Y, ZHAO J W. Research and application of electronic tongue technology in food industry[J]. Food Sci Technol(食品科技), 2007(7): 20-24.
- [19] WANG X, ZHANG D K, LIN J Z, et al. Research progress on evaluation methods of mouthfeel of oral drug delivery system[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2015, 46(14): 2167-2172.
- [20] CHEN P Y, LI S B, M L, WANG W, et al. Mechanism of electronic tongue and the application in meat quality detection: A review[J]. Food Research and Development(食品研究与开发), 2023, 44(1): 184-190.
- [21] LI X, GAO X, LIU R, et al. Optimization and validation of the protocol used to analyze the taste of traditional Chinese medicines using an electronic tongue[J]. Exp Ther Med, 2016(12): 2949-2957.
- [22] SADRIEH N, BROWER J, YU L, et al. Stability, dose uniformity, and palatability of three counterterrorism drugs-human subject and electronic tongue studies[J]. Pharm Res, 2005, 22(10): 1747-1756.
- [23] XIAO Z, LI Z, SUN Y Y, et al. Taste masking of bitter active pharmaceutical ingredients(APIs): a review of conventional and novel drug delivery systems[J]. China Journal of Chinese Materia Medica(中国中药), 2021, 46(2): 333-339.
- [24] GAO X J, BAI M X, GUI X J, et al. Study on quantitative method of drug's molecular bitterness based on bitterness threshold concentrations[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2022, 53(3): 696-703.
- [25] NESIL T, KANIT L, POGUN S. Bitter taste and nicotine preference: Evidence for sex differences in rats[J]. Am J Drug Alcohol Abuse, 2015, 41(1): 57-67.
- [26] ALI J, CHIANG, 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.
- [27] WU F, XIA X F, GE G B, et al. Exploration on compliance enhancement strategy of personalized traditional Chinese medicine preparations based on taste improvement[J]. Acad J Shanghai Univ Tradit Chin Med(上海中医药大学学报), 2022, 36(1): 1-7.
- [28] LIU Q, FAN H, DENG Y J, et al. Progress of taste evaluation methods for pharmaceutical preparations and their application in Chinese pharmaceutical preparations[J]. Chin Tradit Patent Med(中成药), 2022, 44(5): 1531-1534.
- [29] SONG Z Y, GUAN W W, MEI D, et al. Investigation and reflection on the current situation of extemporaneous compounding of drugs for children in 30 medical institutions[J]. Pract Pharm Clin Remedies(实用药物与临床), 2022, 25(8): 764-768.
- [30] WU F. Study on the bitter substance basis of Hu Huang Lian[D]. Shanghai: Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 2021: 59-60.
- [31] GE G B, WU X Y, CHEN J, et al. Application of virtual screening technology in the material basis study on bitter taste

- and bitter efficacy of traditional Chinese medicine[J]. Chin J N Drugs(中国新药杂志), 2022, 31(13): 1273-1281.
- [32] JING W G, ZHAO X L, ZHANG Q, et al. Study on the bitter medicinal property of Houpo based on electronic tongue and multi-component quantitative analysis[J]. Mod Chin Med(中国现代中药), 2022, 24(2): 258-264.
- [33] HAN Y Q, XU J, GONG S X, et al. Approaches and methods of property-flavour material basis of Chinese materia medica based on molecular docking technology of taste and olfactory receptors[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2018, 49(1): 14-19.
- [34] JING W G, ZHAO X L, ZHANG Q, et al. Material basis of "bitterness" medicinal properties of magnoliae officinalis cortex based on electronic tongue and multi-component quantitative technology[J]. Mod Chin Med(中国现代中药), 2022, 24(2): 258-264.
- [35] DU R. Research on quantitative characterization of the taste of Chinese medicine based on intelligent sensory analysis technology[D]. Shanghai: Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 2013: 19-42.
- [36] TRUONG S, TANG E K Y, KHAN R N, et al. Prior administration of chocolate improves the palatability of bitter drugs: The Choc-with-Med study[J]. J Paediatr Child Health, 2021, 57(8): 1267-1273.
- [37] SALMAN S, TANG E K Y, CHEUNG L C, et al. A novel, palatable paediatric oral formulation of midazolam: Pharmacokinetics, tolerability, efficacy and safety[J]. Anaesthesia, 2018, 73(12): 1469-1477.
- [38] LI X, WANG P, LI U R, et al. Investigation of taste-masking effects of three kinds of masking agents used alone or in combination on phellodendri chinensis cortex and comparison on its chemical components before and after taste-masking[J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2017, 23(2): 7-11.
- [39] PREIS M, GROTH L, AXE P, et al. *In-vitro* and *in-vivo* evaluation of taste-masked cetirizine hydrochloride formulated in oral lyophilisates[J]. Int J Pharm, 2015, 491(1/2): 8-16.
- [40] TANAKA S, UCHIDA S, SOTOYAMA M, et al. Combining Powder formulations of drugs with food and beverages to improve palatability[J]. Biol Pharm Bull, 2020, 43(12): 1954-1959.
- [41] PENG Y G, PENG X X. Research design and statistical analysis of clinical trials on palatability assessment of pediatric drugs[J]. Chin J Drug Eval(中国药物评价), 2022, 39(3): 189-193.
- [42] CONG D D, SUN Y Z, GENG Y, et al. Opinion on the design and evaluation of the oral sensory features of pediatric medications[J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2022, 53(11): 1659-1663.
- [43] PENG Y G, ZHANG H, GAO L C, et al. Palatability assessment of carbocysteine oral solution strawberry taste versus carbocysteine oral solution mint taste: A blinded randomized study[J]. Front Pharmacol, 2022(13): 822086.
- [44] SHI C Y, LI J. The recognition validity of FaceReader 7.0 to common facial expression image database systems in China[J]. Psychol Tech Appl(心理技术与应用), 2018, 6(2): 100-108.
- [45] SUN Y Z, CONG D D, GENG Y, et al. Review considerations on the design and evaluation of the oral sensory features in pediatric medications[J/OL]. Acta Pharm Sin(药学学报), (2023-08-24). <https://link.cnki.net/urlid/11.2163.R.20230824.1011.004>.
- 收稿日期: 2023-07-11
(本文责编: 陈怡心)