

儿童药物制剂掩味技术的研究进展

唐林芳¹, 张自强², 苏日娜¹, 何淑旺³, 姚静^{1*}¹中国药科大学药学院, 南京 210009; ²南京泽恒医药技术开发有限公司, 南京 210046;³山东达因海洋生物制药股份有限公司, 北京 100025)

摘要 儿童对药物异味极其敏感, 尤其对苦味药物的依从性很差, 口服剂型的掩味与矫味策略对儿童药物制剂的研究至关重要, 也是儿童药品开发的主要屏障之一。本文综述了近些年来儿童药物制剂掩味技术研究的最新进展, 从药物层面、制剂层面和苦味传递层面介绍了 5 类掩味技术, 包括其原理、特点及在药物制剂中的应用等, 为掩味制剂的进一步开发提供参考。

关键词 儿童用药; 制剂; 苦味; 掩味方法

中图分类号 R944 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2017)02-0135-07

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20170202

引用本文 唐林芳, 张自强, 苏日娜, 等. 儿童药物制剂掩味技术的研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2017, 48(2):135-141.

Cite this article as: TANG Linfang, ZHANG Ziqiang, SU Rina, et al. Advances in taste-masking technology of oral paediatric medicine[J]. *J China Pharm Univ*, 2017, 48(2):135-141.

Advances in taste-masking technology of oral paediatric medicine

TANG Linfang¹, ZHANG Ziqiang², SU Rina¹, HE Shuwang³, YAO Jing^{1*}

¹School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009; ²Nanjing Zeheng Pharmaceutical Technology Development Co. Ltd., Nanjing 210046; ³Shandong Dyne Marine Bio-pharmaceutical Ltd., Beijing 100025, China

Abstract As children are extremely sensitive to the bad taste of medicine, they have poor compliance with the bitter medicine. It is of great importance to develop the approaches of taste masking for the research of paediatric drug formulations. Besides, taste masking technology is one of the main barrier to develop children pharmaceutical preparation. This article provides an overview of the advance in taste masking technology of oral paediatric medicine in recent years, and introduces five types of taste masking technology in terms of drug, preparation and the bitter taste transduction, including principle and characteristics of these approaches, as well as their application in formulations, so as to provide some references for the development of paediatric medicine.

Key words paediatric medicine; formulations; bitter; taste-masking technology

This study was supported by the Priority Academic Program Development of Jiangsu Higher Education Institutions (PAPD)

药物掩味技术一直是口服药物制剂研究的重点之一, 尤其对于儿科病人用药。美国一项调查显示, 90.8% 的急性儿科病人和 83.9% 的慢性儿科病人服药的主要障碍是药物的不良口味。我国南方医药经济研究所《2016 年儿童用药安全调查报告白皮书》指出, 19.8% 的家长会将药物溶于牛奶、糖水、饮料和粥汤等给孩子服用, 而这些举措往往可能影响药

物的疗效。因此, 通过制剂学手段掩盖药物的苦味是改善儿童服药顺应性和临床合理用药的重要策略。本文主要综述了药学领域现有的 6 种不同机制的苦味药物掩味技术(图 1)。

1 调节药物溶解度策略

苦味药物在口腔中溶于唾液后, 会与味蕾发生

反应进而产生苦味,因此,若最大程度地降低药物在口腔中的溶解度可以达到掩味的效果。常用策略包括改变药物形式(成盐、改变晶型或制成前药)和调节酸碱度等(图 1)。

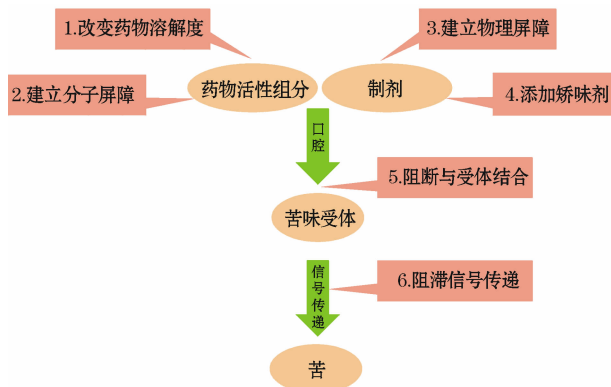


图 1 苦味药物的掩味技术或策略

1.1 改变药物形式

如果药物有可选的盐型或多晶型,在不影响体内药效的情况下,溶解度低的晶型可以降低药物的苦味。Liu 等^[1]研究应用鞣酸掩蔽大环内酯类药物的苦味,在红霉素、麦白霉素等大环内酯类药物的颗粒剂中加入鞣酸,在冲服时鞣酸与药物迅速形成难溶性的鞣酸盐,从而达到掩味的目的。此外,糖精钠、糖精钾等与一些药物(如长春胺^[2]和曲马多^[3])形成的糖精盐亦可很好地掩蔽苦味。然而

表 1 常用的药物离子交换树脂

类别	名称	功能基团	交换离子	商品名及型号
强酸性阳离子交换树脂	Styrene/divinyl benzene co-polymer	-SO ³⁻	-H ⁺	Indion® 244
	Sodium polystyrene sulfonate	-SO ³⁻	-Na ⁺	Amberlite™ IRP69; Indion® 254; Tulsion® 344
弱酸性阳离子交换树脂	Polacrilin potassium	-COO ⁻	-K ⁺	Amberlite™ IRP88; Indion® 294; Tulsion® 339
	Cross linked polyacrylic matrix	-COO ⁻	-K ⁺	Indion® 414; Indion® 234
	Polacrilix resin	-COO ⁻	-H ⁺	Amberlite™ IRP64; Tulsion® 335
	Cross linked polyacrylic matrix	-COO ⁻	-H ⁺	Indion® 204; Indion® 214
强碱性阳离子交换树脂	Cholestyramine resin	-N ⁺ R ₃	-Cl ⁻	Duolite® AP143/1083; Duolite® AP143/1093; Tulsion® 412(CHL); Indion® 454
弱碱性阳离子交换树脂	Styrene/divinyl benzene co-polymer	-N ⁻ R ₂	-H ⁺	Amberlite® IR 4B

离子交换树脂是一种分子掩味物质,其可以阻断药物分子与苦味受体的接触。药用离子交换树脂是粉末型颗粒,适于儿童用药,可以混悬于液体介质中制成混悬剂,也可以制成掩味口崩片。近几年,很多研究者利用离子交换树脂制备掩味制剂,已有相关药品上市(表 2 和表 3)。Aman 等^[6]用 Amberlite™ IRP69 树脂来制备法莫替丁缓释混悬剂,当药物树脂比为 1:6 时,达到最大载药量,志愿

这种掩味方法还要考虑到药代动力学和生物利用度等因素,同时,由于很多药物的苦味阈值很低,即使成盐可以降低药物在口腔中的溶解度,但微量的药物依旧会引起苦味,故应用较少。

1.2 调节酸碱度

对于一些溶解度随酸碱度变化而变化的药物来说,在制剂中加入 pH 调节剂不仅可以使药物在制剂中的溶解度降低,也可以减缓药物在唾液中的溶解速度,用以降低服药时苦味产生的几率。盐酸丙哌维林的溶解性很好但是却相当苦,Ogata 等^[4]在盐酸丙哌维林混悬剂中加入碳酸氢钾,使盐酸丙哌维林脱盐变成游离的丙哌维林,游离的丙哌维林溶解性很小,从而减少苦味。上市药品 Zithromax®(阿奇霉素口服干混悬剂)中也加入了 pH 调节剂磷酸氢二钠来降低阿奇霉素的溶解度,减少苦味。

2 建立分子屏障策略

2.1 离子交换树脂

离子交换树脂是一种不溶于水的大分子聚合物,结构中含有酸性或碱性基团可以与药物进行离子交换。离子交换树脂可以分为阴(碱性)离子交换树脂和阳(酸性)离子交换树脂,而阴、阳离子交换树脂又可以分为强、弱离子交换树脂。常用的药物离子交换树脂见表 1。

者口尝实验的苦味评分是 0.083 分(评分等级均为整数,0~5 分,0 为不苦,5 为极苦)。药物树脂盐体系释药原理是基于药物与胃肠道内的离子交换,而人口腔内也会存在少量离子,故对于某些水溶性很强的药物,制备成树脂后可能依旧会有些许苦味,此时还需要联用其他一些掩味方法。

2.2 环糊精(CD)

环糊精包合技术是另一个在药物分子周围建

立分子屏障的有效方法。环糊精是环状低聚糖,具空穴结构。疏水性或非解离型的药物进入其疏水空穴内形成包合物,可以阻断药物分子与苦味受体

接触,达到掩味的效果,近几年环糊精及其衍生物掩味制剂研究情况见表4。

表2 离子交换树脂掩味制剂

药物	树脂	剂型	口味评价		
			评分人数	评分等级*	平均分
法莫替丁 ^[6]	Amberlite™ IRP69	缓释混悬剂	12	0~6	0.083
左乙拉西坦 ^[7]	Amberlite™ IRP69	混悬剂	6	-	不苦
环丙沙星 ^[8]	自制树脂	混悬剂	9	0~5	0.66
阿奇霉素 ^[9]	Tulsion-335	分散片	6	0~3	0.16
琥珀酸多西拉敏 ^[10]	Indion 204,234,414	口崩片	10	0~4	1.1

*评分等级均为整数,0,1……n,0为不苦,n为极苦

表3 应用离子交换树脂掩味的上市药品

通用名	商品名	厂家	上市时间及国家
右美沙芬缓释混悬液	小盾®	上海现代制药股份有限公司	2002,中国
右美沙芬缓释混悬液	Delsym®	利洁时公司	1982,美国
帕罗西汀混悬液	Paxil®	葛兰素公司	1997,美国
氯苯那敏-可待因混悬剂	Penntuss®	Fisons 制药公司	1985,英国
昂丹司琼分散片	Ondansetron®	巴尔制药公司	2007,美国
氢可酮-氯苯那敏混悬剂	Tussionex®	UCB 公司	1987,美国

表4 环糊精掩味制剂

药物	环糊精	制备方法	苦味程度
苯甲酸利扎曲坦 ^[11]	HP-β-CD	直接压片制成口崩片	β-CD 包合物(1:3) < 原料药
头孢呋辛酯 ^[12]	HP-β-CD	包合物和其他辅料混合制成干混悬剂	β-CD 包合物(1:2.5) < 市售制剂 < 原料药
盐酸利多卡因 ^[13]	HP-β-CD	包合物与其他辅料溶于去离子水制成口腔注射剂	β-CD 包合物(1:2) < β-CD 包合物(1:1) ≈ 原料药
乙酰氨基酚 ^[14]	β-CD	环糊精包合后,再制成脂质微球	协同矫味给药体系 ≈ 脂质微球 < β-CD 包合物 < 原料药

环糊精包合物的掩味效果取决于环糊精的种类和用量、药物的剂量和性质、制剂的类型和组成等。Ono 等^[15]考察不同种类环糊精对抗组胺药物的掩味效果,发现 β-CD 和 HP-β-CD 的掩味效果优于 α-CD 和 γ-CD。Wei 等^[13]考察了不同药物-环糊精物质的量比对盐酸利多卡因掩味效果的影响,发现药物-环糊精物质的量比 1:2 的掩味效果优于 1:1。该方法掩味有两个局限:一是环糊精包合物可能会改变药物的药代动力学和生物利用度;二是制剂中的其他辅料可能会影响环糊精包合物的稳定性,如防腐剂与药物竞争进入环糊精的空穴内,使药物泄露,降低包合物稳定性和掩味效果。

3 建立物理屏障策略

3.1 包衣

聚合物包衣是掩味最常用的方法之一。用于掩味包衣的聚合物材料在唾液中不溶解,而进入胃肠道后再迅速释放药物。表5列出了常用于掩味的包衣材料。包衣颗粒、包衣小丸、包衣小片是儿科药品常用的剂型,与成人包衣片相比,这些剂型更易被儿童吞咽,亦可进一步制成混悬剂和口崩片。近期研究的适于儿童用药的包衣掩味制剂及部分上市药品见表6和表7。

表5 常用于掩味的包衣材料

名称	商品名及型号	标准	生产厂家
水溶性材料			
羟乙基纤维素 HEC	Natrosol, Oxycellulose	EP, USP	美国亚什兰
羟丙基甲基纤维素 HPMC	Methocel® E3/E5/E6/E15	EP, USP, JP	美国陶氏
	Pharmacoat® 603/645/606/615		日本信越
	Walocel™ HM 3 PA/HM 5 PA/HM 6PA		陶氏沃尔夫
	Spectracel™		美国森馨

(续表)

名称	商品名及型号	标准	生产厂家
羧甲基纤维素钠 CMC-Na	Walocel® CRT A	EP, USP, JP	陶氏沃尔夫
聚维酮 PVP	Kollidon®	EP, USP	巴斯夫
PVP-PEG 共聚物	Kollicoat® IR	EP, USP, JP	巴斯夫
聚乙烯醇	Opadry® AMB	EP	卡乐康
PVA-PEG: PVA (6:4)	Kollicoat® IR Protect	EP, USP	巴斯夫
pH 型水溶性材料			
甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸二甲胺基乙酯和 甲基丙烯酸甲酯(1:2:1)共聚物	Eudragit® E (100; PO) pH < 5 溶解	EP, USP, JP	德国赢创
甲基丙烯酸/丙烯酸乙酯聚合物(1:1)	Eudragit® L (30 D-55; 100-55) pH > 5.5 溶解但不溶于唾液	EP, USP	德国赢创
羟丙甲基纤维素邻苯二甲酸酯	HP-55, HP-50 pH > 5.5 溶解但不溶于唾液	EP, USP, JP	日本信越

表 6 适于儿童用药的包衣掩味制剂

药物	包衣材料	剂型	制备工艺	释放特性
拉呋替丁 ^[16]	EC: HPMC = 67:33	口崩片	颗粒流化床包衣, 再压片	pH 6.5 (模拟口腔) 时 2 min 内没有药物释放 pH 1.2 (模拟胃液) 时 5 min 药物释放完全
泼尼松龙 ^[17]	Eudragit E PO Eudragit E 100	颗粒	喷雾干燥颗粒包衣	pH 6.8 (模拟口腔) 时 3 min 内释放 3% pH 1.2 (模拟胃液) 时 10 min 药物释放 80% 以上
吡哌美辛 ^[18]	HPMCP	口服膜剂	电喷射法颗粒包衣, 后将包衣颗粒放于 HPMC 溶液中, 制成膜	pH 7.4 (模拟口腔) 时 3 min 内释放 5% pH 6.8 肠吸收液中 30 min 药物释放完全
扑热息痛 ^[19]	PVP-PEG 共聚物	口崩片	喷雾干燥颗粒包后压片	包衣颗粒制成的口崩片的药物释放速率小于没有未包衣的颗粒制成的口崩片, 但是药物均能在 10 min 内释放完全

表 7 儿童用药的包衣掩味制剂的部分上市药品

药物	包衣材料	剂型	商品名
埃索美拉唑	Eudragit® L	口服混悬颗粒	Nexium®
特比萘芬	Eudragit E PO	口服颗粒	Lamisil®
布洛芬	EC/HPMC	口崩片	Nurofen for Children Meltlets®
扑热息痛	Eudragit E 100/聚丙烯酸酯分散体	口崩片	Calpol Six Plus Fastmelts®

Nishiyama 等^[16]采用水溶性包衣材料羟丙甲基纤维素 (HPMC) 和水不溶性包衣乙基纤维素 (EC), 对拉呋替丁颗粒进行包衣, 然后压制出口崩片。研究发现拉呋替丁口崩片的溶出行为取决于掩味层的聚合物所占比例。当比例为 EC-HPMC (67:33) 时, 包衣薄膜的抗张强度最大、水渗透性好, 在 pH 为 6.5 (模拟口腔) 时 2 min 内没有药物释放, 在 pH 为 1.2 (模拟胃液) 时 5 min 药物释放完全, 说明该包衣液处方可以用于掩味。

3.2 脂质屏障

采用脂质材料包裹在药物周围制成固体脂质微粒, 可建立掩味的物理屏障。与聚合物包衣相比, 脂质屏障的优势在于其制备过程无需溶剂蒸发过程, 只需将脂质熔融包裹药物, 且该过程无水的参与, 可应用于水敏感的药物。常用的脂质材料有: 氢化植物油、单硬脂酸甘油酯、双硬脂酸甘油酯、甘油二山萘酸酯、甘油三酯、棕榈蜡、蜂蜡、氢化椰油甘油酯

类、聚乙二醇等。目前很多新的制剂技术可以用于制备固体脂质微粒, 如热熔挤出技术、熔融包衣技术、喷雾冷凝技术、熔融造粒技术、挤出滚圆技术等。表 8 列出了近些年建立脂质屏障的掩味研究。Petrovick 等^[20]采用挤出滚圆技术制备二甲双胍脂质小丸, 掩盖二甲双胍的金属味并考察了处方中脂质含量对掩味效果的影响。结果显示, 处方中脂质含量越高, 制剂的味觉数据在 PCA 图上的位置就越靠近空白制剂 (不含药), 越远离原料药, 说明药物金属苦味的掩盖效果越好。这主要是因为脂质含量越高, 其药物初始释放速率就越慢, 掩味效果越好。

脂质屏障掩味法的成本低, 工业化程度高, 且辅料的不良反应小。但是在脂质材料选择和处方研究时要注意脂质组成对药物释放速率有很大影响。Refaat 等^[21]运用热熔挤出技术制备奎硫平掩味缓释微丸, 再制成口崩片。结果显示双硬脂酸甘油酯微丸在 2 h 内释药达 70%, 而蜂蜡微丸在 12 h 内只

能释药 30%;此外,采用多种脂质组分联合应用,可通过调整脂质组分的组成调控药物的释放。例如,

当山嵛酸甘油酯-双硬脂酸甘油酯-蜂蜡比例为 1:1:1 时,奎硫平微丸释药接近零级动力学,且没有突释。

表 8 脂质掩味制剂

药物	脂质材料	剂型	脂质微粒制备技术
盐酸二甲双胍 ^[20]	半合成的硬脂酸酯、双硬脂酸甘油酯、三肉豆蔻酸甘油酯	小丸	低温挤出滚圆
奎硫平 ^[21]	山嵛酸甘油酯、双硬脂酸甘油酯、蜂蜡	口崩片	热熔挤出
扑热息痛 ^[22]	棕榈酰硬脂酸甘油酯、鲸蜡醇、硬脂酸	颗粒剂、咀嚼片	熔融制粒
盐酸昂丹司琼 ^[23]	单硬脂酸甘油酯	颗粒剂	手动热熔制粒

4 苦味阻滞剂

4.1 苦味受体拮抗剂

苦味受体(T2Rs)是诱导机体感知苦味的重要生理机制,其与苦味药物的某些基因结合就会产生苦味信号传输到大脑形成苦味^[24]。现已发现至少 25 种苦味受体,而苦味受体拮抗剂通常与相应的苦味物质结构相似,能够与苦味受体结合从而阻止苦味蛋白的释放。表 9 列出了部分近年来发现的苦味受体拮抗剂。Pydi 等^[25]筛选了脱落酸及其 9 个代谢物的掩味能力,发现脱落酸可以与奎宁竞争性结合 T2R4 的正构位点,从而减少奎宁的苦味,但对减少亨育宾的苦味无效。而其他 9 个代谢物

均没有掩味能力。

由于苦味受体拮抗剂往往竞争性结合苦味受体的某一位点,故仅对某一个或某一类药物有效,应用范围有限。目前发现的 25 种苦味受体中只有 10 种亚型对特定的苦味物质有对应的拮抗剂^[30]。同时,大多数苦味药物与特定受体结合很难预测,筛选作用于特定苦味受体的拮抗剂尤为困难。有时一种苦味受体拮抗剂还可能是另一种苦味受体的兴奋剂,例如,芸香呋喃香豆醇乙酸酯是 TRPM8 受体的拮抗剂,但同时也是 TRPM5 和 TRPV1 受体的兴奋剂^[26]。另有研究表明苦味受体不仅存在于舌头,也存在于鼻腔、肺、小肠等地方^[31-32],所以苦味受体拮抗剂在应用之前必须要充分研究其毒性。

表 9 苦味受体拮抗剂

拮抗剂	苦味物质	机制	IC ₅₀ /($\mu\text{mol/L}$)
脱落酸	奎宁	竞争性结合 T2R4 的正构位点 ^[25]	34.4 ± 1.1
N α ,N α -二-羧甲基-L-赖氨酸	奎宁	竞争性结合 T2R4 的正构位点 ^[27]	59 ± 18
6-甲氧基黄酮酮	表儿茶素没食子酸酯	竞争性结合 hTAS2R39 的正构位点 ^[28]	479 ± 199
4-(2,2,3-三甲基环戊基)丁酸	糖精	竞争性结合 hTAS2R31 的正构位点 ^[29]	7.9 ± 6.1
4-(2,2,3-三甲基环戊基)丁酸	安赛蜜	竞争性结合 hTAS2R31 的正构位点 ^[29]	6.4 ± 2.4

4.2 苦味信号传导抑制剂

苦味物质分子与苦味受体结合后能够在细胞内产生一系列的级联反应和信号传导。苦味信号传导抑制剂就是通过阻断这些级联反应和信号传导来达到掩味的目的。苦味信号传递的过程见图 2:苦味分子与受体结合,激活 G 偶联蛋白,引起二级信号转导后使细胞内 Ca²⁺ 水平上升,分泌神经递质后传输至大脑产生苦味。几种苦味信号传导抑制剂的机制和适用范围见表 10。

单磷酸腺苷是较早发现的苦味阻滞剂之一,它可以附着苦味受体细胞上,抑制 G 偶联蛋白的激活,降低味觉神经传导水平^[34],在 2003 年美国 FDA 批准其可以作为食品添加剂,目前还未应用于上市药品。虽然现在有很多报道苦味阻滞剂的文献和专利,但是除了钠离子实际应用于药品以

外,其余的阻滞剂都没有被批准用于药品。

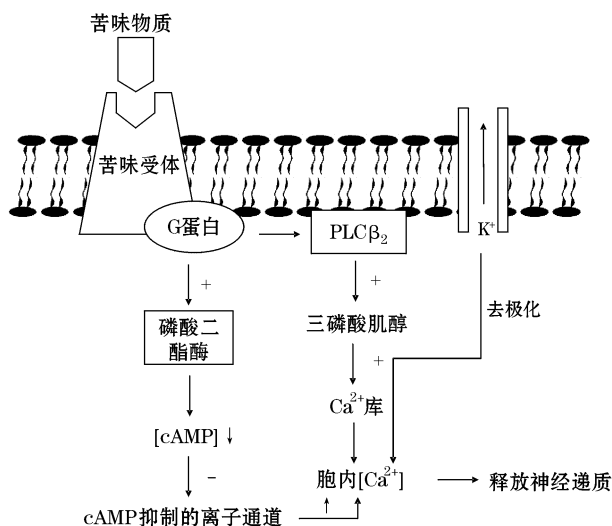


图 2 苦味信号传递示意图^[33]

在制剂中添加苦味阻滞剂在掩味效果上可能优于传统的掩味技术,而药物的生物利用度和药代动力学参数不会发生改变,生产过程也不需要特殊设备和工艺。但是,目前苦味阻滞剂的种类和适用药物较少,其掩味机制复杂且研究难度大,不良反

应的研究也不完全。有研究表明,同一种苦味阻滞剂对儿童的效果差于成人^[39],这说明苦味阻滞剂的效果可能不仅与针对的苦味物质有关,与患者的年龄也有关。故在研究应用苦味阻滞剂于儿童制剂时,要以儿童的口味为标准。

表 10 苦味转导级阻滞剂

阻滞剂名称	机制	适用苦味物质
单磷酸腺苷	附着苦味受体细胞上,抑制 G 偶联蛋白的激活,降低味觉神经传导水平	苯甲地那铵、氯喹、糖精 ^[32]
Glu-Glu 和 Asp-Glu-Ser 钠离子	针对 hTAS2R16 受体,抑制细胞内 Ca ²⁺ 水平的增加 可能是调节离子通道或离子泵、干扰二级信号传递系统	水杨素 ^[35] 伪麻黄碱、雷尼替丁、对乙酰氨基酚、奎宁和尿素 ^[36]
阿魏酸	机制不明	咖啡因、茶碱、奎宁;糖精钠、安赛蜜 ^[37-38]

5 矫味剂

配方中应用矫味剂(甜味剂、芳香剂等)是最直接、最常用的掩味方法,其原理在于混淆大脑对味觉的感受,但仅对一般苦味药物有效。这种方法可以用于各种固体或液体口服剂型,如口服液、口服混悬剂、颗粒剂、口崩片等等。常用的矫味剂包括甜味剂(蔗糖、糖精钠、果糖、纽甜等)、芳香剂(各种水果口味的香精、天然挥发油)、酸味剂(枸橼酸、枸橼酸钠等)、清凉剂(桉树脑、薄荷脑等)和胶浆剂(明胶、黄原胶、阿拉伯胶、西黄蓍胶、羧甲基纤维素、甲基纤维素、海藻酸钠等)等。

使用矫味剂掩味的优势在于该方法不会对药物的生物利用度产生影响,生产设备简单,技术难度低,但是对于非常苦或其他不良味道重的药物,仅仅使用该法很难到达良好的矫味效果。

6 结语及展望

近些年来,传统的掩味技术取得很大发展,出现了更多新型的掩味技术与思路(如苦味阻滞剂)。各种掩味方法的掩味效果和适用范围不同,在实际运用中应根据药物的类型、剂型和设备需要来选择掩味方法。通常首先考虑使用最简单的应用甜味剂、芳香剂等矫味剂的方法,若不能达到良好的掩味效果,再进而考虑包衣、环糊精包合等物理屏障或分子屏障策略。添加苦味阻滞剂是一种新的掩味思路,可从根本上阻断苦味的产生,且不受剂型、生产设备的限制,随着新型苦味阻滞剂的发现、掩味机制和不良反应的深入研究,苦味阻滞剂将会得到很大的发展。

参考文献

- [1] Liu XY, Liu YQ. Study of a masking method to dispel the bitterness of macrolide-antibiotics and its application to prescriptions [J]. *J Peking Univ* (北京大学学报), 1997, 29(3): 236-237.
- [2] Rider K, Stoss P. Vincamine saccharinate and a pharmaceutical composition containing it dissolved therein; US, 4362730A [P]. 1982-12-07 [2016-11-24].
- [3] Kugelmann H. Pharmaceutical tramadol salts; US, 6723343B2 [P]. 2004-04-20 [2016-11-24].
- [4] Ogata T, Koide A, Kinoshita M, et al. Taste masking of propiverine hydrochloride by conversion to its freebase [J]. *Chem Pharm Bull*, 2012, 60(8): 976-984.
- [5] Oksche A, Heath W, Holden T, et al. Buprenorphine-wafer for drug substitution therapy; US, 9370512B2 [P]. 2016-06-21 [2016-11-24].
- [6] Aman RM, Meshali MM, Abdelghani GM. Ion-exchange complex of famotidine: sustained release and taste masking approach of stable liquid dosage form [J]. *Drug Discov Ther*, 2014, 8(6): 268-275.
- [7] Sivaneswari S, Karthikeyan E, Veena D, et al. Physicochemical characterization of taste masking levetiracetam ion exchange resins in the solid state and formulation of stable liquid suspension for pediatric use [J]. *Beni-Suef Univ J Basic Appl Sci*, 2016, 5(2): 126-133.
- [8] Rajesh AM, Bhatt SA, Brahmabhatt H, et al. Taste masking of ciprofloxacin by ion-exchange resin and sustain release at gastric-intestinal through interpenetrating polymer network [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2015, 10(4): 331-340.
- [9] Kaushik D, Dureja H. Central composite designed taste masked ion exchange resins for development of azithromycin dispersible tablets [J]. *J Pharm Res*, 2015, 14(1): 7-14.
- [10] Puttewar TY, Kshirsagar MD, Chandewar AV, et al. Formulation and evaluation of orodispersible tablet of taste masked doxylamine succinate using ion exchange resin [J]. *King Saudi Univ Sci*, 2010, 22(4): 229-240.

- [11] Dunganwal UN, Patil SB. Development of orodispersible tablets of taste masked rizatriptan benzoate using hydroxypropyl β cyclodextrin[J]. *J Pharm Investig*, 2016, **46**(6):537-545.
- [12] Prabhakaran R, Harindran J. Formulation and evaluation of taste masked oral suspension of cefuroxime axetil using hydroxypropyl-beta-cyclodextrin[J]. *Asian J Pharm Clin Res*, 2016, **9**(2):279-285.
- [13] Wei Y, Nedley MP, Bhaduri SB, et al. Masking the bitter taste of injectable lidocaine HCl formulation for dental procedures [J]. *AAPS Pharmscitech*, 2014, **16**(2):1-11.
- [14] Xue LI, Guo Z, Hao JB, et al. Synergetic taste masking of lipid coating and β -cyclodextrin inclusion[J]. *Acta Pharm Sin*(药学报), 2014, **49**(3):392-398.
- [15] Ono N, Miyamoto Y, Ishiguro T, et al. Reduction of bitterness of antihistaminic drugs by complexation with β -cyclodextrins [J]. *J Pharm Sci*, 2011, **100**(5):1935-1943.
- [16] Nishiyama T, Ogata T, Ozeki T. Preparation of bitter taste-masking granules of lafutidine for orally disintegrating tablets using water-insoluble/soluble polymer combinations [J]. *Drug Deliv Sci Tec*, 2016, **32**:38-42.
- [17] Brniak W, Maslak E, Jachowicz R. Orodispersible films and tablets with prednisolone microparticles [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2015, **75**:81-90.
- [18] Paik DH, Jeong KY, Kim JH, et al. Edible HPMC films with indomethacin/HPMCP microparticles in oral delivery for taste-masking [J]. *Macromol Res*, 2014, **22**(11):1156-1159.
- [19] Kondo K, Niwa T, Ozeki Y, et al. Preparation and evaluation of orally rapidly disintegrating tablets containing taste-masked particles using one-step dry-coated tablets technology [J]. *Chem Pharm Bull*, 2011, **59**(10):1214-1220.
- [20] Petrovick GF, Breitkreutz J, Pein-Hackelbusch M. Taste-masking properties of solid lipid based micropellets obtained by cold extrusion-spheronization [J]. *Int J Pharm*, 2016, **506**(1):361-370.
- [21] Refaat A, Sokar M, Ismail F, et al. A dual strategy to improve psychotic patients' compliance using sustained release quetiapine oral disintegrating tablets [J]. *Acta Pharmaceut*, 2016, **66**:515-531.
- [22] El-Refaie WM, El-Massik MA, Abdallah OY, et al. Formulation and evaluation of taste-masked paracetamol-lipid sachets and chewable tablets [J]. *J Pharm Investig*, 2014, **44**(6):431-442.
- [23] Kharb V, Saharan VA, Kharb V, et al. Formulation and evaluation of lipid based taste masked granules of ondansetron HCl [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2014, **62**(4):180-188.
- [24] Jaggupilli A, Howard R, Upadhyaya JD, et al. Bitter taste receptors: Novel insights into the biochemistry and pharmacology [J]. *Int J Biochem Cell B*, 2016, **77**:184-196.
- [25] Pydi SP, Jaggupilli A, Nelson KM, et al. Abscisic acid acts as a blocker of the bitter taste G protein-coupled receptor T2R4 [J]. *Biochemistry*, 2015, **54**(16):2622-2631.
- [26] Mancuso G, Borgonovo G, Scaglioni L, et al. Phytochemicals from rutagraveolens activate TAS2R bitter taste receptors and TRP channels involved in gustation and nociception [J]. *Molecules*, 2015, **20**(10):18907-18922.
- [27] Pydi S P, Sobotkiewicz T, Billakanti R, et al. Amino acid derivatives as bitter taste receptor (T2R) blockers [J]. *J Biol Chem*, 2014, **289**(36):25054-25066.
- [28] Roland WS, Gouka RJ, Gruppen H, et al. 6-methoxyflavanones as bitter taste receptor blockers for hTAS2R39 [J]. *PLoS ONE*, 2014, **9**(4):e94451-e94451.
- [29] Slack JP, Brockhoff A, Batram C, et al. Modulation of bitter taste perception by a small molecule hTAS2R antagonist [J]. *Curr Biol*, 2010, **20**(12):1104-1109.
- [30] Jaggupilli A, Howard R, Upadhyaya JD, et al. Bitter taste receptors: novel insights into the biochemistry and pharmacology [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2016, **77**:184-196.
- [31] Deshpande DA, Wang WCH, Mcilmoyle EL, et al. Bitter taste receptors on airway smooth muscle bronchodilate by a localized calcium flux and reverse obstruction [J]. *Nat Med*, 2010, **16**(11):1299-1304.
- [32] Gu F, Liu X, Liang J, et al. Bitter taste receptor mTas2r105 is expressed in small intestinal villus and crypts [J]. *Biochem Bioph Res Co*, 2015, **463**(4):934-941.
- [33] Margolskee RF. Molecular mechanisms of bitter and sweet taste transduction [J]. *J Biol Chem*, 2002, **277**(1):1-4.
- [34] Ming D, Margolskee RF. Blocking taste receptor activation of gustducin inhibits gustatory responses to bitter compounds [J]. *PNAS*, 1999, **96**(17):9903-9908.
- [35] Min JK, Son HJ, Kim Y, et al. Umami-bitter interactions: the suppression of bitterness by umami peptides via human bitter taste receptor [J]. *Biochem Bioph Res Co*, 2014, **456**(2):586-590.
- [36] Keast RSJ, Breslin PAS. Modifying the bitterness of selected oral pharmaceuticals with cation and anion series of salts [J]. *Pharm Res*, 2002, **19**(7):1019-1026.
- [37] Riemer JA. Bitterness inhibitors: US, 5336512A [P]. 1994-08-09 [2016-11-25].
- [38] Cui MM, Ji GQ, Zheng JX. Inhibition effect of ferulic acid on bitterness [J]. *China Food Addit* (中国食品添加剂), 2013(1):170-174.
- [39] Mennella JA, Reed DR, Roberts KM, et al. Age-related differences in bitter taste and efficacy of bitter blockers [J]. *PLoS ONE*, 2013, **9**(7):e103-107.