

## 儿童口服给药液体剂型研究进展

孟月<sup>1</sup>, 张自强<sup>2</sup>, 何淑旺<sup>3</sup>, 姚静<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>中国药科大学药学院, 南京 210009; <sup>2</sup>南京泽恒医药技术开发有限公司, 南京 210046;

<sup>3</sup>山东达因海洋生物制药股份有限公司, 荣成 264300)

**摘要** 液体剂型是目前儿童临床上常用的口服给药剂型。本文从临时配制口服液体剂型、口服液体缓控释剂型、纳米混悬剂、纳米乳剂、自纳米乳剂和以牛奶为载体的液体剂型方面对儿童口服给药液体剂型研究进展进行了综述。同时指出高效的掩味/矫味技术、安全辅料的使用、高要求的技术标准及验证策略、建立良好的工作流程管理系统, 有助于开发更加安全有效且依从性更高的儿童口服给药液体剂型, 为进一步深入研究儿童口服给药液体剂型提供相关理论参考。

**关键词** 儿童用药; 口服液体剂型; 掩味技术; 安全辅料; 进展

**中图分类号** R944.1 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2021)01-0113-09

doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.20210116

**引用本文** 孟月, 张自强, 何淑旺, 等. 儿童口服给药液体剂型研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2021, 52(1): 113 - 121.

**Cite this article as:** MENG Yue, ZHANG Ziqiang, HE Shuwang, et al. Advances in research on pediatric oral liquid dosage forms[J]. J China Pharm Univ, 2021, 52(1): 113 - 121.

## Advances in research on pediatric oral liquid dosage forms

MENG Yue<sup>1</sup>, ZHANG Ziqiang<sup>2</sup>, HE Shuwang<sup>3</sup>, YAO Jing<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009; <sup>2</sup>Nanjing Zeheng Pharmaceutical Technology Co., Ltd., Nanjing 210046; <sup>3</sup>Shandong Dayin Marine Biopharmaceutical Co., Ltd., Rongcheng 264300, China

**Abstract** Liquid preparations are the commonly used oral dosage forms in pediatric clinical practice. This review introduces the pediatric oral liquid dosage forms including extemporaneous preparation of oral liquid formulations, oral liquid sustained and controlled release formulations, nanosuspensions, nanoemulsions, self-nanoemulsions and milk-based liquid formulations. In addition, the efficient flavoring and taste masking technologies, using safe pharmaceutical excipients, high-demanding technical standards and verification strategies, establishing excellent workflow management systems can contribute to the development and application of pediatric oral liquid dosage forms which are safer, more effective and better compliant. This review is helpful in laying the relevant theoretical foundation for further studies on pediatric oral liquid dosage forms.

**Key words** pediatric medicines; oral liquid dosage forms; taste masking technology; safe excipients; progress

This study was supported by China National Key Hi-Tech Innovation Project for the R&D of Novel Drugs (No. 2018ZX09721003-007-005)

目前儿童用药剂型少、规格不全, 儿童用药可及性较低。儿童口服给药固体制剂具有方便携带、稳定性好等优点<sup>[1]</sup>, 但对于儿童来说容易出现吞咽困难的情况。儿童口服给药液体剂型分散度大, 吸收快, 可以提高部分药物的生物利用度, 且

易于调配、服用方便, 患儿用药依从性好, 具有较大的开发前景和临床应用价值。因此, 本文将着重阐述适合于儿童的口服液体剂型以及在开发、使用方面的研究进展, 为进一步设计出更优异、更安全的儿童口服液体剂型提供相关理论依据。

**收稿日期** 2020-09-17 **\* 通信作者** Tel: 025-86185328 E-mail: yaojing@cpu.edu.cn

**基金项目** 国家“重大新药创制”科技重大专项资助项目(No. 2018ZX09721003-007-005)

## 1 我国儿童口服给药液体剂型发展现状

目前,我国儿童专用口服给药液体剂型主要以中药制剂为主。在《中华人民共和国药典》(2020年版)中,儿童专用制剂共55种,其中口服液

体制剂共19种,占比35%,主要种类为糖浆剂和口服液,其中糖浆剂有7种,口服液有12种,具体收载药物如表1所示,可见药典中收载的口服给药液体剂型均为中药制剂,且药物治疗的疾病病种也较为单一,主要用于治疗消化道疾病及感冒发热等。

表1 《中华人民共和国药典》(2020年版)收载的儿童专用口服液体制剂

剂型	药品名	规格
糖浆剂	儿康宁糖浆	10 mL/支; 150 mL/瓶
	小儿止咳糖浆	60 mL/瓶; 100 mL/瓶; 120 mL/瓶
	小儿止嗽糖浆	10 mL/瓶; 120 mL/瓶
	小儿百部止咳糖浆	10 mL/瓶; 100 mL/瓶
	小儿热速清糖浆	10 mL/支; 120 mL/瓶
	小儿感冒宁糖浆	100 mL/瓶; 120 mL/瓶
	小儿腹泻宁糖浆	10 mL/瓶
口服液	儿感退热宁口服液	10 mL/支
	小儿七星茶口服液	10 mL/支
	小儿化食口服液	10 mL/支
	小儿肺热咳喘口服液	10 mL/支
	小儿咳喘灵口服液	10 mL/支; 5 mL/支; 2.5 mL/支; 1.25 mL/支
	小儿退热口服液	10 mL/支; 100 mL/瓶
	小儿柴桂退热口服液	10 mL/支
	小儿热速清口服液	10 mL/支
	小儿消积止咳口服液	10 mL/支
	小儿清肺化痰口服液	10 mL/支
	小儿清热止咳口服液	10 mL/支; 100 mL/瓶; 120 mL/瓶
	小儿感冒口服液	10 mL/支

临床上,我国儿童专用口服给药液体剂型也较为单一,主要以口服溶液和口服混悬剂为主。《中国国家处方集·儿童版》(2013年版)收载的口服液体剂型中,口服溶液占30%,干混悬剂占25%,其次为混悬液和糖浆剂,具体液体剂型的分类如图1所示。2016年至2019年,我国先后发布3次《鼓励研发申报儿童药品建议清单》,3次清单中共收载了109种药物,其中口服液体剂型共有42种,占比39%。

近年来,我国有关部门愈发重视儿童用药的开发。2018年,将22种临床急需、疗效确切的儿童用药纳入《国家基本药物目录》(2018年版)新增品种,更加全面地覆盖了儿童临床主要疾病病种。《中华人民共和国药品管理法》也强调要鼓励儿童用药的研制和创新,支持开发符合儿童生理特征的儿童用药新品种、剂型和规格,并对儿童用药予以优先审评审批。2020年6月12日,我国药品监

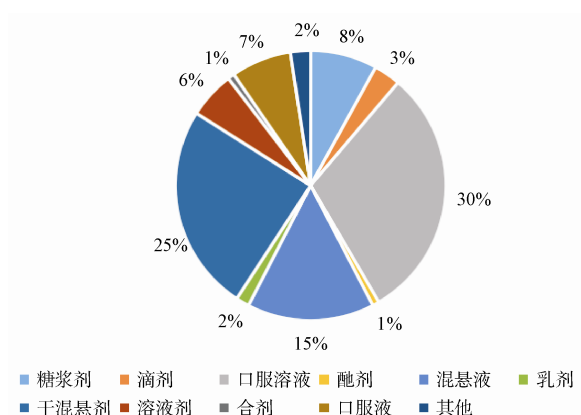


图1 《中国国家处方集·儿童版》(2013年版)中口服液体剂型分类

督管理局药品审评中心发布《儿童用药(化学药品)药学开发指导原则(征求意见稿)》,填补了我国儿童用药药学开发指导原则的空白,为今后儿童药物的开发提供了有效的技术支持和理论指导。2020年8月31日,国家药品监督管理局药品

审评中心为使 ICH E11(R1)指南能够更好地在我国落地实施,帮助药物研发者和临床研究者更好地理解《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则(试行)》在儿童药物研发中的应用,发布了《真实世界研究支持儿童药物研发与审评的技术指导原则(试行)》。

2 儿童口服给药液体剂型

2.1 临时配制口服液体剂型

临时调配(extemporaneous preparation)是指在临床上,为满足个体化的用药需求,医院药剂师在规范的操作标准下,将医生处方中的市售药物重新调配成合适剂型以满足临床需求的操作。

因儿科制剂缺乏,对于尚未有商品化产品的儿科制剂,临时配制制剂能够有效地弥补儿科专用剂型的不足,可以作为现有剂型的补充。临时配制口服液体剂型(extemporaneous preparation of oral liquid formulation)可以弥补固体剂型的缺陷,分剂量更加简单准确、给药灵活、制备方便,因此具有较好的临床应用前景。

为简化口服液体剂型的临时配制过程,国外已有商品化的即用型载药介质(ready-to-use-vehicles),市售固体制剂研磨成粉或活性药物成分可以直接加入到产品中形成均匀、稳定的制剂,但目前国内尚未有商品化的即用型载药介质上市。表 2 为已上市的即用型载药介质产品,这些产品提

表 2 商品化即用型载药介质

载药介质	处方	特点	应用药物
Ora-Blend	纯净水、蔗糖、甘油、山梨醇、调味剂、微晶纤维素、羧甲基纤维素钠、黄原胶、角叉菜胶、硫酸钙、磷酸三钠、柠檬酸和磷酸钠缓冲液、二甲基硅油、对羟基苯甲酸甲酯、山梨酸钾	调味口服混悬载药介质,柑橘味,具有亲水性	安非他明、盐酸特比萘芬、缬更昔洛韦、噻加宾
Ora-Blend SF	纯净水、山梨醇、甘油、调味剂、微晶纤维素、羧甲基纤维素钠、黄原胶、角叉菜胶、硫酸钙、磷酸三钠、糖精钠、磷酸钠、柠檬酸和柠檬酸钠缓冲液、二甲基硅油、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、山梨酸钾	无糖型调味口服混悬载药介质,结合了 Ora-Plus 的悬浮特性和 Ora-Sweet SF 的调味性	拉莫三嗪、利福平、螺内酯-氢氯噻嗪、盐酸维拉帕米
Ora-Plus	纯净水、微晶纤维素、羧甲基纤维素钠、黄原胶、角叉菜胶、硫酸钙、磷酸三钠、柠檬酸和磷酸钠缓冲液、二甲基硅油、山梨酸钾、对羟基苯甲酸甲酯	口服混悬载药介质,具有触变性,用水、调味剂、糖浆或酒精稀释 50% 后仍能保持悬浮特性	巴氯芬、卡托普利、盐酸地尔硫草、马来酸依那普利、醋酸氟卡尼、双嘧达莫等
Ora-Sweet	纯净水、蔗糖、甘油、山梨醇、调味剂、柠檬酸和磷酸钠缓冲液、山梨酸钾、对羟基苯甲酸甲酯	糖浆载体,是混悬剂中理想的调味剂和甜味剂	磷酸氯喹、酮康唑、甲硝唑、美通拉隆、盐酸普鲁卡因胺、螺内酯等
Ora-Sweet SF	纯净水、甘油、山梨醇、糖精钠、黄原胶、调味剂、柠檬酸和柠檬酸钠缓冲液、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、山梨酸钾	无糖型调味糖浆载体,不含糖和乙醇,含有少量糖精钠赋予其甜味,具有良好的适口性和流动性	阿普唑仑、盐酸胍屈嗪、酒石酸美托洛尔、盐酸维拉帕米、盐酸拉贝洛尔、螺内酯-氢氯噻嗪等
Simple Syrup	蔗糖(0.85 g/mL)、纯净水、苯甲酸钠、惰性成分	糖浆载体,具有良好的掩味作用	氨氯地平、氟卡尼、美托洛尔、奎尼丁、维拉帕米、地尔硫草、依那普利、胍屈嗪、拉贝洛尔、氯喹、四环素等
Cherry Syrup	蔗糖(0.82 g/mL)、纯净水、人工樱桃香精、柠檬酸、FDC Red #40、苯甲酸钠、惰性成分	樱桃味糖浆载体,具有掩味作用	氨氯地平、氟卡尼、美托洛尔、奎尼丁、维拉帕米、地尔硫草、依那普利、胍屈嗪、拉贝洛尔、氯喹、四环素、达非等
SuspendIt™ <sup>[3]</sup>	水、魔芋根粉、罗汉果提取物、乙二胺四乙酸二钠、黄原胶、山梨酸钾、苯甲酸钠、柠檬酸	口服混悬载药介质,具有良好的触变性,不含糖、对羟基苯甲酸酯	盐酸克林霉素、螺内酯、甲氧苄啶、磺胺嘧啶等
Syrspend SF PH4 <sup>[4-6]</sup>	纯净水、食用变性淀粉、柠檬酸钠、柠檬酸、三氯蔗糖、苯甲酸钠、苹果酸、二甲基硅油	稳定、通用的混悬载药介质,无糖,适合应用于患有糖尿病的儿童,具有良好的掩味作用	巴氯芬、卡维地洛、灰黄霉素、氢氯噻嗪、苯巴比妥、盐酸可乐定、盐酸普萘洛尔、盐酸可乐定等

高了吞咽能力较差的儿童患者的用药依从性,并能够保证液体制剂的稳定性。即用型载药介质的上市,为大量药物提供了稳定性数据的同时,也为药师临时配制儿童口服液体制剂提供了极大的方便<sup>[2]</sup>。

设计临时配制口服液体制剂的总体思路是依据药物的溶解度及理化性质,从原料药出发,在处方中加入最少且安全(不含潜在有害物质)的辅料,辅料的选择及配比可以参考已上市的产品,将辅料进行合理配比,从而设计出以患者为中心的高质量、低成本且适合儿童临床应用的临时配制口服液体制剂。在设计制剂时,尤其要考虑药物的溶解度以及制剂的适口性、安全性及稳定性。

## 2.2 口服液体缓控释制剂

口服液体缓控释制剂是一种将缓控释药物颗

粒分散在液体介质中形成的多相复合体系,可减少患者的服药次数,易于吞咽,提高患者用药依从性;且血药浓度稳定,生物利用度高,有利于增强疗效。对于临床上半衰期短、需要频繁给药且不良反应较大的药物可以考虑制成口服液体缓控释制剂,尤其适合需要长期用药的患儿。FDA批准可用于儿童的口服缓控释液体制剂均为缓释混悬液(见表3)。《中国国家处方集·儿童版》(2013年版)收录了对乙酰氨基酚缓释干混悬剂和右美沙芬缓释混悬液。口服液体缓控释制剂不能灵活地调节给药剂量,如果出现不良反应,往往不能立刻停止治疗,故儿童在服用口服液体缓控释制剂时,应严格按说明书服用,注意给药时间和用药剂量。目前,离子交换树脂、缓释微球、固体脂质纳米粒等技术已经成功应用于制备儿童口服缓控释混悬液。

表3 FDA批准可用于儿童的口服液体缓控释制剂

商品名	公司	活性药物	剂型	用药儿童年龄	适应证
Karbinal ER™	Tris Pharma	马来酸卡比沙明	缓释混悬液	≥ 2岁	季节性和常年性过敏性鼻炎
Delsym®	Rb Health (US) Llc	右美沙芬	缓释混悬液	≥ 4岁	暂时缓解轻微的喉咙和支气管刺激引起的咳嗽
Dyanavel XR	Tris Pharma	安非他明	缓释混悬液	≥ 6岁	注意缺陷多动障碍
Quillivant XR	Pfizer	盐酸哌甲酯	缓释混悬液	≥ 6岁	注意缺陷多动障碍
Zmax®	Pfizer	阿奇霉素	缓释混悬液	≥ 6个月	细菌感染,社区获得性肺炎

2.2.1 离子交换树脂 离子交换树脂是一种新型药物载体,以离子交换树脂为载体制备的儿童口服液体缓控释制剂稳定性好且易于吞服,目前已经有商业化的产品成功上市,如Karbinal ER™。Yang等<sup>[7]</sup>以离子交换树脂为载体,成功制备出盐酸溴己新口服缓释混悬液,该混悬液的沉降体积比为0.99,平均相对生物利用度高达94.50%,能够延长药物的作用时间并维持稳定的血药浓度,在儿科用药方面具有较好的前景。但以离子交换树脂技术制备口服液体缓控释制剂时仅适用于酸性或碱性药物<sup>[8]</sup>,且生产工艺也较为复杂。

2.2.2 缓释微球 缓释微球是指药物溶解或分散在可生物降解的高分子材料基质中所形成的微小球状实体,其粒径尺寸大小分布在5~250 μm之间。Oz等<sup>[9]</sup>采用S/O/W乳化-溶剂蒸发法成功制备出负载双氯芬酸钠的儿童用丙烯酸聚合物(Eudragit RS)缓释微球,并根据初乳均质速度、初乳均质时间、药物含量、Eudragit含量、PVA含量、二氯甲烷含量、外相种类、外相含量及二次乳

化的机械搅拌速度优化处方。最优处方所制微球的平均粒径为 $(43.91 \pm 0.65) \mu\text{m}$ ,药物包封率达 $(82.40 \pm 0.61)\%$ ,产率为96.1%,体外可缓慢释放药物超过8 h;进而以黄原胶、D-山梨醇、柠檬酸、柠檬酸钠、苯甲酸钠及月桂基硫酸钠为辅料制成儿童用缓释混悬液,具有较好的缓释作用。Rauf等<sup>[10]</sup>将Eudragit RL100和氨苄西林以2:1的比例溶于二氯甲烷、液体石蜡和水中制备氨苄西林缓释微球,所制微球的平均粒径为 $468.49 \mu\text{m}$ ,可成功掩盖苦味,其释放行为遵循Weibull模型,可用于进一步制成儿童口服缓释混悬液。

2.2.3 固体脂质纳米粒 固体脂质纳米粒(solid lipid nanoparticle, SLN)是由具有生物相容性和生物可降解性的材料所制成的纳米粒。Cirri等<sup>[11]</sup>以氢氯噻嗪为模型药物,通过将药物-环糊精络合物加入到固体脂质纳米颗粒中,成功制备出具有良好生物利用度和缓释特性、适用于儿童高血压治疗的低剂量氢氯噻嗪SLN液体制剂。但SLN制剂可能存在药物泄露问题,研究发现将液体脂质掺



入到纳米粒子的固体基质中构成纳米结构脂质载体(nanostructured lipid carriers, NLC)可以解决上述问题,且NLC制剂的药物包封率更高、物理稳定性更强<sup>[12]</sup>。Cirri等<sup>[13]</sup>采用均质超声法和微乳法分别制备出以NLC为载体的氢氯噻嗪儿科口服液体制剂。与氢氯噻嗪SLN制剂相比(包封率仅57.5%),通过均质超声法和微乳法所制得的NLC制剂的药物包封率最高分别可达到80%和93%。同时,以微乳法制备的NLC制剂可延长药物释放时间,能缓慢释药6 h,并可稳定储存3个月以上,具有良好的缓释特性和物理稳定性。

### 2.3 纳米混悬剂

纳米混悬剂(nanosuspension, NS)的载药量高、制备工艺简单、易于工业化、便于儿童服用,能够提高儿童用药的依从性。纳米混悬剂适用于难溶性以及生物利用度差的药物,能够改善药物的溶解度、提高生物利用度并改变药物的药代动力学,从而提高药物疗效与用药安全性<sup>[14]</sup>。另外,采用冷冻干燥技术或喷雾干燥技术将纳米混悬剂制成固体制剂能够提高制剂的长期稳定性。Gonzalez等<sup>[15]</sup>以广谱抗蠕虫药吡喹酮为模型药物,通过高压均质技术和喷雾干燥技术相结合的方法,成功开发出适用于儿童且再分散性良好的固体纳米混悬剂。

### 2.4 纳米乳剂和自纳米乳剂

纳米乳剂(nanoemulsion)是热力学稳定体系,能够改善药物递送,是一种具有较好应用前景的药物递送系统。Manyarara等<sup>[16]</sup>以油酸乙酯(0.156 g/mL)、吐温-80(0.281 g/mL)、PEG 400(0.187 g/mL)、水(体积分数37.5%)和奈韦拉平(质量分数3%)为处方,成功制备儿童用奈韦拉平口服纳米乳剂。该制剂的平均液滴粒径为 $(36.09 \pm 12.27)$  nm,极大地改善了药物的溶解度和生物利用度。Halicki等<sup>[17]</sup>以利福平为模型药物,将蓖麻油作为油相、PEG-660硬脂酸酯作为乳化剂、大豆卵磷脂作为助乳化剂,成功制得儿童用口服纳米乳剂。

此外,还可制成自纳米乳化药物递送系统(self-nanoemulsifying drug delivery system, SNEDDS)。Dai等<sup>[18]</sup>以油酸乙酯(39.61%)、Cremophor® RH 40(43.18%)、1,2-丙二醇(17.21%)和司替戊醇(50 mg/mL)为处方,制得用于治疗小儿癫痫的司替戊醇SNEDDS,其相对口服生物利用度为

218.01%。与司替戊醇混悬液相比,给药0.5 h后,药物在脑内的质量浓度由 $(851.97 \pm 263.33)$  ng/g升高至 $(1\,978.69 \pm 320.27)$  ng/g。Abouhussein等<sup>[19]</sup>基于Capryol 90、Tween 20、PEG 300(5:45:50)制备儿童用利伐沙班SNEDDS,药物溶解度是水中的285.7倍,口服生物利用度是利伐沙班口服混悬剂的1.25倍。

### 2.5 以牛奶为载体的液体制剂

牛奶基制剂(milk-based formulations)在儿科应用上前景良好。牛奶是一种天然且低成本的乳剂,对药物具有良好的增溶和掩味作用,对胃也有保护作用,尤其是对于难溶、具有刺激性和味苦的药物,牛奶是良好的载药介质<sup>[20-21]</sup>。乳头保护罩递送系统(nipple shield delivery system, NSDS)可以在婴儿母乳喂养期间将多种药物输送到母乳中,例如抗病毒药、抗疟疾药等,能够实现以母乳为载体对婴儿的给药<sup>[22]</sup>。图2为乳头保护罩装置示意图,乳头保护罩递送系统能够解决药品的无菌性差和稳定性差的问题,尤其对于农村或资源匮乏地区的婴儿用药具有较好的应用前景<sup>[23]</sup>。

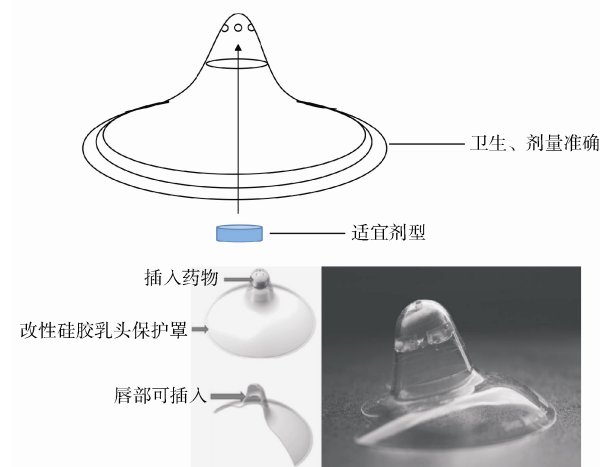


图2 乳头保护罩装置示意图<sup>[24]</sup>

## 3 开发以患儿为中心的口服给药液体制剂对策

### 3.1 开发新型掩味/矫味技术

对于儿童患者,改善掩味、矫味能力,让患儿服用的液体制剂具有更适宜的口感至关重要。常见的掩味/矫味技术有添加矫味剂、环糊精包合技术、脂质屏障以及离子交换树脂吸附等方法。近年来,新型掩味/矫味技术的开发与应用受到了药学工作者们的关注。

3.1.1 溶致液晶纳米颗粒 溶致液晶纳米颗粒(lyotropic liquid crystalline nanoparticle, LLCN)的面积大,载药量高<sup>[25]</sup>。药物封装在 LLCNs 中可以有效地与味蕾隔离,起到良好的掩味作用。LLCNs 的液体剂型易于儿童吞咽,并可以合理且灵活地调整给药剂量,因此具有良好的应用前景。Fan 等<sup>[26]</sup>开发了一种基于 LLCNs 的掩味体系,用于掩盖头孢泊肟酯(cefepodoxime proxetil, CFP)的苦味。同时,加入 Pluronic F127 作为稳定剂避免颗粒聚集,并采用高压均质工艺以获得可控的粒径,以防止因胶体不稳定性和不可控粒径导致封装在内的药物泄露而掩味失败。

3.1.2 RLBN-SLM 掩味系统 研究发现,固体脂质微球(solid lipid microspheres, SLM)具有掩味作用<sup>[27]</sup>,但并不适合包封亲水性药物。对于亲水性药物,可利用反向脂质纳米粒(reversed lipid-based nanoparticles, RLBNs)技术制备 SLM。RLBNs 是一种由极性核和亲脂外围组成的反向结构,在疏水性溶液中具有较强的稳定性和溶解性<sup>[28]</sup>。RLBNs 作为载体可以在不使用有机溶剂的条件下,帮助亲水性药物分散在熔融的固体脂质中<sup>[29]</sup>,从而递送亲水性药物<sup>[28]</sup>。Zhang 等<sup>[29]</sup>采用 RLBN 技术成功地制备出盐酸托莫西汀(atomoxetine hydrochloride, ATX) SLM(即 ATX-RLBN-SLM),其粒径为  $(84.10 \pm 3.24) \mu\text{m}$ ,药物包封率和载药率分别为  $(98.28 \pm 0.59)\%$  和  $(0.89 \pm 0.04)\%$ ,ATX-RLBN-SLM 可以阻止药物在口腔内快速释放,有效地掩盖了 ATX 的苦味。同时,该系统还能够提高药物的生物利用度,为掩盖水溶性药物的不良味道提供了新途径,在儿童口服给药液体制剂中具有较好的应用前景。

3.1.3 基于环糊精的纳米海绵 基于环糊精的纳米海绵(cyclodextrin-based nanosponges)也具有较好的掩味作用。Omar 等<sup>[30]</sup>通过超声将  $\beta$ -CD 与交联剂碳酸二苯酯以物质的量比 1:4 进行反应制成纳米海绵,再在质量分数为 0.25% 的聚乙烯吡咯烷酮(PVP k30)存在下,将灰黄霉素以质量比 1:1 负载到纳米海绵中,制得具有良好掩味作用的灰黄霉素纳米海绵,可用作儿童干混悬剂的制备。同时,与灰黄霉素相比, $c_{\text{max}}$  和  $\text{AUC}_{0-48}$  分别增加了 2.13 倍和 3.78 倍,显著地提高了药物的生物利用度。

### 3.2 提高辅料安全性

儿童与成人的药代动力学过程存在明显差异,对成人无危害的辅料有可能会对儿童(尤其是新生儿)产生严重危害。Hijazi 等<sup>[31]</sup>对 1 年内 609 名 4 岁以下儿童使用的 98 种药物进行评估,发现有 28 种药物包含至少一种潜在有害赋形剂(包括对羟基苯甲酸丙酯、丙二醇、苯甲酸钠、山梨醇、乙醇和亚硫酸盐)。

开发少含或不含潜在有害赋形剂的儿童口服给药液体制剂已引起药学工作者们的关注。Binson 等<sup>[32]</sup>将地塞米松、氢氯噻嗪、螺内酯和苯妥英溶解在不含潜在有害赋形剂的 Syrspend® SF-PH4 Dry 中,成功制备出更加安全可靠的儿童口服液体制剂,为临床上减少儿童接触潜在有害辅料提供了可靠的解决方案。Barbosa 等<sup>[33]</sup>用 Avicel RC581 聚合物成功制备出儿童用不含乙醇的地西泮口服混悬液( $0.4 \text{ mg/mL}$ ),使儿童用药更加安全。同时,量化潜在有害赋形剂的量,也能够更好地为临床使用药物提供理论基础,提高儿童用药的安全性。Valeur 等<sup>[34]</sup>对在丹麦 Rigshospitalet 医院不超过 5 岁接受治疗的患者用药进行了研究,记录用乙醇、丙二醇、苯甲醇、对羟基苯甲酸酯、乙酰磺胺酸乙酯、阿巴斯甜、甘油、山梨醇和吐温-80 制成的制剂,并计算累积量。通过量化儿科患者所接触的有害赋形剂的量,有助于对患儿的用药标准进行风险/效益评估。

## 4 结 语

在相关法律法规、技术指南的基础上,改进并建立统一的标准,规定制剂的验证策略,能够提高儿童口服给药液体制剂的均一性、安全性及稳定性。Engels 等<sup>[35]</sup>在美国密西根州创建了一项标准化儿童混合口服液浓度的全州合作计划,从而提高儿童用药的安全性。Suárez-González 等<sup>[36]</sup>制定了一种用于验证儿童口服液体制剂最终质量的高要求策略,验证过程中充分考虑到制剂的含量均一性、稳定性、感官特性、pH、辅料、包装材料等多方面因素,从而确保儿童能够使用最高质量标准的口服液体制剂,液体制剂验证流程如图 3 所示。

减少用药错误,提高儿童用药的准确性和安全性也是需要考虑的重要问题。临床上,建立良好的工作流程管理系统(workflow management

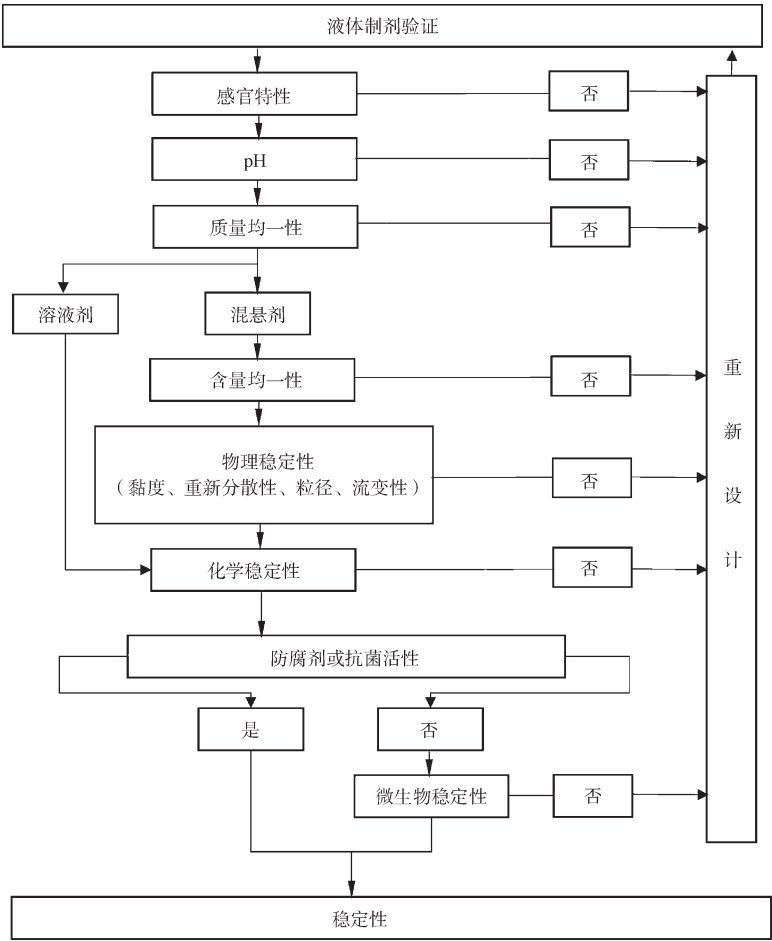


图3 儿童口服液体制剂验证流程<sup>[36]</sup>

system)能够严格控制药剂师制备药物制剂时的标准操作程序,减少药物制剂准备过程中的错误,提升儿童用药安全,并能显著降低成本,避免医疗资源浪费<sup>[37]</sup>。此外,条形码辅助药物制剂(barcode-assisted medication preparation, BCMP)技术可以运用到工作流程管理系统中来检测儿童口服给药液体制剂在制备中的错误,能够提高效率,简化工作流程<sup>[38]</sup>。

References

[1] Sun JD, Zhang ZQ, He SW, *et al.* Progress on novel pediatric oral solid dosage forms[J]. *J Chin Pharm Univ*(中国药科大学学报), 2019, **50**(6): 631-640.

[2] Bruns C, Ober M. Development and preparation of oral suspensions for paediatric patients: a challenge for pharmacists [J]. *Pharm Technol Hosp Pharm*, 2018, **3**(2): 113-119.

[3] Ip K, Shan A, Carvalho M, *et al.* Physicochemical stability of extemporaneously prepared oral suspension of fluconazole 50 mg/mL in Suspendlt<sup>TM</sup>[J]. *Pharm Technol Hosp Pharm*, 2018,

**3**(2): 101-112.

[4] Bellay R, Bonnaure AC, Rault P, *et al.* Stability of 5 mg/mL nitrendipine oral suspension in Syrspend<sup>®</sup> SF PH4[J]. *Pharm Technol Hosp Pharm*, 2018, **3**(1): 31-37.

[5] Polonini H, da Silva SL, Cunha CN, *et al.* Stability of azathioprine, clonidine hydrochloride, clopidogrel bisulfate, ethambutol hydrochloride, griseofulvin, hydralazine hydrochloride, nitrofurantoin, and thioguanine oral suspensions compounded with Syrspend SF PH4[J]. *Int J Pharm Compd*, 2020, **24**(3): 252-262.

[6] Polonini H, da Silva SL, Brandão MAF, *et al.* Compatibility of baclofen, carvedilol, hydrochlorothiazide, mercaptopurine, methadone hydrochloride, oseltamivir phosphate, phenobarbital, propranolol hydrochloride, pyrazinamide, sotalol hydrochloride, spironolactone, tacrolimus monohydrate, ursodeoxycholic acid, and vancomycin hydrochloride oral suspensions compounded with Syrspend SF PH4[J]. *Int J Pharm Compd*, 2018, **22**(6): 516-526.

[7] Yang QU, Meng X, Liu D, *et al.* Fabrication and *in vitro* and *in vivo* evaluation of a novel bromine-resinate sustained release suspensions [J]. *Latin Am J Pharm*, 2018, **37**(11): 2211-

- 2222.
- [8] Teresk MG, Berkland CJ, Dormer NH. Deficiencies in traditional oral dosage forms and the emergence of controlled-release powder manufacturing[J]. *Kona Powder Part J*, 2017, **34**: 91-105.
- [9] Oz UC, Devrim B, Bozkır A, *et al.* Development of reconstitutable suspensions containing diclofenac sodium-loaded microspheres for pediatric delivery[J]. *J Microencapsul*, 2015, **32**(4): 317-328.
- [10] Rauf A, Kanwal U, Bukhari NI, *et al.* Development and characterization of taste masked ampicillin microspheres for pediatric oral use[J]. *Latin Am J Pharm*, 2018, **37**(2): 321-329.
- [11] Cirri M, Mennini N, Maestrelli F, *et al.* Development and *in vivo* evaluation of an innovative “Hydrochlorothiazide-in Cyclodextrins-in Solid Lipid Nanoparticles” formulation with sustained release and enhanced oral bioavailability for potential hypertension treatment in pediatrics[J]. *Int J Pharm*, 2017, **521**(1/2): 73-83.
- [12] Cirri M, Maestrelli F, Mura P, *et al.* Combined approach of cyclodextrin complexation and nanostructured lipid carriers for the development of a pediatric liquid oral dosage form of hydrochlorothiazide[J]. *Pharmaceutics*, 2018, **10**(4): 287.
- [13] Cirri M, Maestrini L, Maestrelli F, *et al.* Design, characterization and *in vivo* evaluation of nanostructured lipid carriers (NLC) as a new drug delivery system for hydrochlorothiazide oral administration in pediatric therapy[J]. *Drug Deliv*, 2018, **25**(1): 1910-1921.
- [14] Aher SS, Malsane ST, Saudagar RB. Nanosuspension: an overview[J]. *Int J Curr Pharm Res*, 2017, **9**(3): 19-23.
- [15] Gonzalez MA, Ramírez Rigo MV, Gonzalez Vidal NL. Orphan formulations in pediatric schistosomiasis treatment: development and characterization of praziquantel nanoparticle-loaded powders for reconstitution[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2019, **20**(8): 318.
- [16] Manyarara TE, Star K, Admire D, *et al.* Formulation and characterization of a paediatric nanoemulsion dosage form with modified oral drug delivery system for improved dissolution rate of nevirapine[J]. *Mrs Adv*, 2018, **3**(37): 2203-2219.
- [17] Halicki PCB, Hädrich G, Boschero R, *et al.* Alternative pharmaceutical formulation for oral administration of rifampicin[J]. *Assay Drug Dev Technol*, 2018, **16**(8): 456-461.
- [18] Dai Q, Zhang P, Jin Y, *et al.* Using self-nanoemulsifying system to improve oral bioavailability of a pediatric antiepileptic agent stiripentol: formulation and pharmacokinetics studies[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2020, **21**(5): 192.
- [19] Abouhusein DMN, BED Mahmoud D, Mohammad FE. Design of a liquid nano-sized drug delivery system with enhanced solubility of rivaroxaban for venous thromboembolism management in paediatric patients and emergency cases[J]. *J Liposome Res*, 2019, **29**(4): 399-412.
- [20] Soulele K, Macheras P. Milk as a medium for pediatric formulations: experimental findings and regulatory aspects[J]. *Int J Pharm*, 2015, **492**(1/2): 344-345.
- [21] Boyd BJ, Salim M, Clulow AJ, *et al.* The impact of digestion is essential to the understanding of milk as a drug delivery system for poorly water soluble drugs[J]. *J Control Release*, 2018, **292**: 13-17.
- [22] Gerrard SE, Orlu-Gul M, Tuleu C, *et al.* Modeling the physiological factors that affect drug delivery from a nipple shield delivery system to breastfeeding infants[J]. *J Pharm Sci*, 2013, **102**(10): 3773-3783.
- [23] Flynn AD, Scheuerle RL, Galgon G, *et al.* Community feedback on the JustMilk Nipple Shield Delivery System in the Vhembe District of Limpopo Province, South Africa[J]. *South Afr J Child Health*, 2017, **11**(4): 192-197.
- [24] Lopez FL, Ernest TB, Tuleu C, *et al.* Formulation approaches to pediatric oral drug delivery: benefits and limitations of current platforms[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2015, **12**(11): 1727-1740.
- [25] Rajabalaya R, Musa MN, Kifli N, *et al.* Oral and transdermal drug delivery systems: role of lipid-based lyotropic liquid crystals[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, **11**: 393-406.
- [26] Fan YL, Chen H, Huang ZW, *et al.* Taste-masking and colloidal-stable cubosomes loaded with cefpodoxime proxetil for pediatric oral delivery[J]. *Int J Pharm*, 2020, **575**: 118875.
- [27] Petrovick GF, Breitzkreutz J, Pein-Hackelbusch M. Taste-masking properties of solid lipid based micropellets obtained by cold extrusion-spheronization[J]. *Int J Pharm*, 2016, **506**(1/2): 361-370.
- [28] Shen L, Zhang YD, Zhang JL, *et al.* Reversed lipid-based nanoparticles dispersed in iodized oil for transarterial chemoembolization[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, **11**(23): 20642-20648.
- [29] Zhang YD, Shen L, Wang T, *et al.* Taste masking of water-soluble drug by solid lipid microspheres: a child-friendly system established by reversed lipid-based nanoparticle technique[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2020, **72**(6): 776-786.
- [30] Omar SM, Ibrahim F, Ismail A. Formulation and evaluation of cyclodextrin-based nanosponges of griseofulvin as pediatric oral liquid dosage form for enhancing bioavailability and masking bitter taste[J]. *Saudi Pharm J*, 2020, **28**(3): 349-361.
- [31] Hijazi Vega M, Cavada-Carranza I, Hernán-Moreno N, *et al.* 5PSQ-097 Potentially harmful excipients in neonatal and paediatric patients[J]. *Eur J Hosp Pharm*, 2020, **27**: A194.
- [32] Binson G, Beuzit K, Migeot V, *et al.* Preparation and physicochemical stability of liquid oral dosage forms free of potentially harmful excipient designed for pediatric patients[J]. *Pharmaceutics*, 2019, **11**(4): 190.
- [33] Barbosa R, Capela A, Sampaio C, *et al.* 3PC-028 Compound: an oral liquid formulation of diazepam alcohol free[J]. *Eur*



*J Hosp Pharm*, 2020, **27**: A34-A35.

[34] Valeur KS, Hertel SA, Lundström KE, *et al.* Safe excipient exposure in neonates and small children – protocol for the SEEN project[J]. *Dan Med J*, 2017, **64**(2): A5324.

[35] Engels MJ, Ciarkowski SL, Rood J, *et al.* Standardization of compounded oral liquids for pediatric patients in Michigan[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2016, **73**(13): 981-990.

[36] Suárez-González J, Santoveña-Estévez A, Armijo-Ruiz S, *et al.* A high-demanding strategy to ensure the highest quality standards of oral liquid individualized medicines for pediatric use[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2019, **20**(5): 208.

[37] Davis SJ, Hurtado J, Nguyen R, *et al.* Innovations in medication preparation safety and wastage reduction: use of a workflow management system in a pediatric hospital [J]. *Hosp Pharm*, 2017, **52**(1): 54-59.

[38] Bledsoe S, Van Buskirk A, Falconer RJ, *et al.* Errors detected in pediatric oral liquid medication doses prepared in an automated workflow management system [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2018, **75**(3): 127-131.

·本刊讯·

《中国药科大学学报》2020年即年下载排行TOP10

2021年1月11日,编辑部统计了《中国药科大学学报》2020年发表的论文在2020年1月1日至2020年12月31日期间中国知网数据库的下载情况,排名前10的论文见下表。

表 《中国药科大学学报》2020年即年下载排行TOP10

序号	篇名	作者	下载次数
1	纳米技术在药物递送中的应用与展望	周建平	1 585
2	蛋白质类纳米载体材料的研究进展	陶琳琳;霍美蓉;徐巍	871
3	抗结核药物的研究进展	韦媛媛;杨帆;汤杰;于丽芳	677
4	CRISPR/Cas9递送系统的研究现状及应用进展	潘秀华;吴正红;祁小乐	540
5	近红外荧光探针用于阿尔茨海默病标志物检测的研究进展	葛亦然;杨剑;李玉艳;徐云根	479
6	脂质体注射剂的应用现状及其发展趋势	项心妍;杜爽;丁杨;周建平	461
7	蛋白及多肽类药物长效化制剂学技术研究进展	丁源;陈新;涂家生;孙春萌	457
8	靶向cGAS-STING信号通路药物的研究进展	梅家豪;洪泽;王琛	431
9	国际学科排名指标体系对我国药学科发展的启示——基于ARWU、US News、QS、THE学科排名的对比分析	徐蓉;魏雅琛;李文静	374
10	无机纳米材料在药物递送中的研究进展	周叶舒;王燕梅;张倍源;吴帅聪;杨磊	370

(本刊编辑部)