

· 药学前沿 ·

## 儿童口服给药固体新剂型研究进展

孙军娣<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, 北京 100025)

**摘要** 中国儿童药物不良反应发生率是成人的两倍, 新生儿更是成年人的4倍, 其主要原因是儿童生理指标处于不断变化的过程中, 临床上缺乏适合于各个年龄阶段的儿童药物。儿童药, 尤其是便于服用、方便贮存的儿童口服固体制剂的开发成为新药研究人员关注的焦点。本文从多微粒制剂、口崩片、咀嚼片等方面综述了适用于儿童的各种新型口服固体制剂, 同时指出高效的掩味技术和准确的给药剂量有助于儿童口服给药固体制剂的开发, 是今后该类药物进一步研究的方向, 以期对今后儿童口服给药固体制剂的研究提供理论参考。

**关键词** 儿童用药; 口服固体制剂; 掩味技术; 精准剂量控制; 进展

中图分类号 R944 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2019)06-0631-10

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20190601

引用本文 孙军娣, 张自强, 何淑旺, 等. 儿童口服给药固体新剂型研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2019, 50(6): 631-640.

Cite this article as: SUN Jundi, ZHANG Ziqiang, HE Shuwang, et al. Progress on novel pediatric oral solid dosage forms[J]. J China Pharm Univ, 2019, 50(6): 631-640.

## Progress on novel pediatric oral solid dosage forms

SUN Jundi<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., Beijing 100025, China

**Abstract** In China, the incidence of adverse reactions of drugs in children is twice that in adults; especially in the newborns, it is four times that in adults. The main reason is that the physiological characteristics of children are changing constantly due to that they are in a constant process of growth and development; while the pediatric medicines cannot meet the clinical needs of children in different age states. Accordingly, the development of pediatric medicines, especially oral solid preparations which are convenient for administration and storage, has attracted a lot of attention. This review introduced various pediatric oral solid dosage forms such as multiparticulates, orally disintegrating tablets (ODT) and chewable tablets. In addition, the efficient taste masking technology and accurate dose control were the further research directions for development of pediatric medicines, which would provide important theoretical references for studies on pediatric oral solid dosage forms in future.

**Key words** pediatric medicines; oral solid dosage forms; taste masking technology; accurate dose control; advances

This study was supported by the National Science and Technology Major Project for Significant New Drugs Creation (No. 2018ZX09721003-007-005)

收稿日期 2019-04-28 \*通信作者 Tel: 025-83271059 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)

随着经济社会的发展与生活质量的提高,研制出适宜儿童生理状况、方便儿童服用的药物越来越受到关注。与成人不同的是 6 岁以下的儿童由于难以吞咽片剂和胶囊,液体制剂是目前临床上儿童常用的口服给药剂型。但液体制剂存在潜在不稳定性、贮存包装不方便、给药剂量不准确等缺陷。为突破儿童药物剂型匮乏的局限和目前临床用药的瓶颈,2008 年,世界卫生组织(WHO)在儿童剂型非正式专家会议上提出应优先考虑微型固体制剂和崩解剂。因此,本文将着重阐述适合于儿童的新型口服固体制剂以及目前在开发技术方面有待解决的问题,为设计出儿童乐于接受且剂量准确的儿童药提供理论依据。

## 1 我国儿童药发展现状

近年来我国逐渐开始重视儿童药的发展,于 2011 年发表《中国儿童发展纲要(2011-2020 年)》以及在 2012 年《国家药品安全十二五规划》中,也提出鼓励适宜儿童剂型的研究与开发;2013 年,颁布《中国国家处方集·儿童版》;同年,在原国家食品药品监督管理局(SFDA)发布的《关于深化药品审评审批改革进一步鼓励创新的意见》中鼓励生产企业积极研发仿制药的儿童专用规格和剂型;2014 年,六部委联合印发《关于保障儿童用药的若干意见》,SFDA 于同年发布了《儿科人群药代动力学研究技术指导原则》;2016 年 2 月,国家食品药品监督管理总局(CFDA)出台《关于解决药品注册申请积压实行优先审评审批的意见》,规定对有明显临床优势的儿童用药予以优先审评。

从 2016 年到 2019 年,我国先后 3 次发布《鼓励研发申报儿童药品建议清单》,在 3 次清单中口服固体制剂占 19%。口服固体制剂具体种类如表 1 所示,其中胍法辛缓释片、褪黑素缓释片、埃索美拉唑颗粒剂、氨己烯酸散剂等均在美国或欧盟上市。

2013 年版《中国国家处方集·儿童版》收录的口服固体制剂中,片剂占 68%,胶囊占 21%,其次为颗粒剂和散剂。片剂分类如图 1 所示,可以看出我国儿童口服固体制剂较为单一,大多为普通片,其次是分散片和缓释片,其余类型的片剂仅占 10%;相比而言,国外已上市的儿童固体制剂种类更为丰富(表 2)。因此,注重儿童口服固体制剂多样化研究,开发“量身定制”符合儿童给药方式

的新制剂是我国儿童药物研究的重要方向。

表 1 《鼓励研发申报儿童药品建议清单》中口服固体制剂分类

剂型	药品通用名	规格
缓释片	胍法辛	2 mg
	褪黑素	2 mg
片剂	四氢生物蝶呤	20 mg; 100 mg
	舒噻嗪	100 mg
	苯丁酸钠	500 mg
	环磷酰胺	25 mg
	波生坦	20 mg
	氯巴占	10 mg
	艾司洛尔	50 mg
	美司钠	200 mg
	羟基脲	100 mg
	生物素	5 mg
胶囊剂	鞣内脂	50 mg
	二巯基丁二钠	100 mg
	甲基苄肼	50 mg
	盐酸曲恩汀	250 mg
颗粒剂	盐酸埃索美拉唑	10 mg
	他克莫司	1 mg
	Ataluren	125 mg
散剂	氨己烯酸	500 mg
	无水甜菜碱	180 g

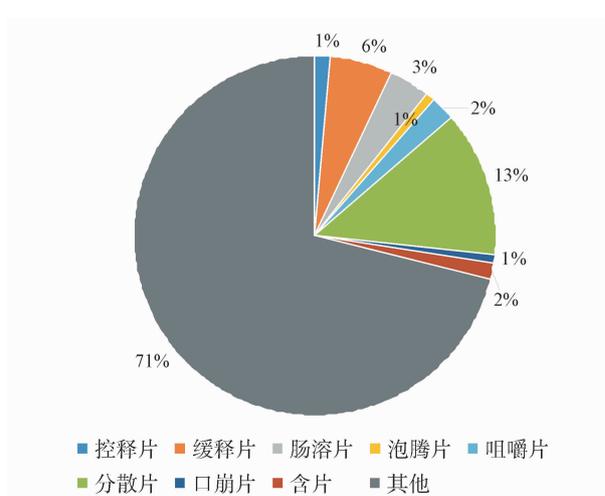


图 1 2013 年版《国家处方集·儿童版》中片剂分类

## 2 儿童口服固体新剂型

现研究较为广泛的儿童口服固体制剂有多微粒制剂、口崩片、口服膜剂、咀嚼片、分散片、微片等,各自的优缺点见表 3。

### 2.1 多微粒制剂系统

多微粒制剂系统是指将多个粒径在 0.05 ~ 2 mm 的离散小球压制成片剂或是包裹在胶囊里的给药体系;对于不能吞咽胶囊的儿童,可以将胶囊

掰开洒在苹果酱上服用。该制剂通过将药物涂布在惰性核上或与惰性材料一同制成小球,然后利用聚合物包衣使其具有特定的药物释放特性。惰性材料可以是糖球或纤维素,相比于传统的糖球,纤维素制备的球体具有粒径范围较窄、高球型、高硬度、低湿性、表面积小等优势。包衣方式与包衣材料的选择是影响药物释放模式的关键因素,对于需立即释放的药物,其包衣材料可选择矫味剂,如

Alkindi<sup>®</sup>,该药物最大粒径在 0.8 mm 以下,即使是新生儿也能吞咽该制剂<sup>[1]</sup>。而对于需要缓释的药物,其包衣材料通常为多种不同类型的聚合物组合,需要关注聚合物用量是否会超过儿童的安全剂量。目前儿童多微粒制剂的包衣方式有很多种,表 2 中所列的 5 种多颗粒制剂均采用不同的包衣方式,下面对其余 4 种多微粒制剂的制备方式进行详细阐述。

表 2 2015 年以后国外上市的儿童药

剂型	商品名	化学名	适用年龄/岁	疾病
多微粒制剂	Aptensio XR	哌甲酯	≥6	注意缺陷多动障碍
	Mydayis	安非他明	≥13	注意缺陷多动障碍
	Kapsargo sprinkle	美托洛尔	≥6	高血压
	Jornay PM	哌醋甲	≥6	注意缺陷多动障碍
	Alkindi	氢化可的松	从出生起	肾功能不全
口崩片	Adzenys XR-ODT	安非他明	≥6	注意缺陷多动障碍
	Cotempla XR-ODT	哌甲酯	≥6	注意缺陷多动障碍
	Qmiiz ODT	美洛昔康	≥2	风湿性关节炎
口腔膜剂	Sympazan	氯巴占	≥2	林-戈综合征相关癫痫
咀嚼片	Vyvanse	安非他命	≥6	注意缺陷多动障碍
	Quillichew ER	哌甲酯	≥6	注意缺陷多动障碍
分散片	Tracleer	波生坦	≥3	肺动脉高压
	Spritam	左乙拉西坦	≥4	癫痫
微片	Slenyto	美洛托宁	≥2	疾病相关的失眠症

表 3 儿童口服固体新剂型的优缺点

剂型	优点	缺点
多微粒系统	增加生理分布,减小个体差异;减少药物突释;便于根据儿童年龄分剂量给药;降低食物的影响	制备过程复杂、成本高
口崩片	避免首过消除,生物利用度提高;高载药量	吸湿性强,注意包装与保存;与普通口服制剂的生物等效性问题
口腔膜剂	溶出和崩解时限更短;可根据需要剪成适宜给药剂量大小;无窒息风险	载药量低;只有通过被动扩散吸收的药物才能采用这种给药形式;吸湿性与易脆性,包装困难,成本高
微片	批间差异和个体间差异小;药物突释的可能性小;在消化道内高度分散,减少局部药物浓度过高的风险	制备成本高,易脆性
咀嚼片	适用于吞咽困难、胃肠道功能差的患者;无崩解过程,药物溶出迅速	生物利用度受咀嚼强度、咀嚼时间等影响;只能适用于年龄较大的儿童
药用口香糖	适用于吞咽困难的患者;通过黏膜发挥全身作用,起效快;减少首过消除,副作用减小	药物释放受咀嚼速度和时间的的影响
分散片	制备工艺简单;适用于难溶性药物	不适用于不良反应大、安全系数低的药物

2.1.1 Aptensio XR<sup>®</sup>包衣方式 Aptensio XR<sup>®</sup><sup>[2]</sup>是在含药小球外依次包一层水不溶性衣膜、一层肠溶衣和一层立即释放的含药层,水不溶性聚合物包括但不限于乙基纤维素、Eudragit<sup>®</sup> RL 30D、Eudragit<sup>®</sup> RS 30D,肠溶衣可以是虫胶、邻苯二甲酸纤维素酯(CAP)、聚醋酸乙烯苯二甲酸酯(PVAP)、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、Eudragit<sup>®</sup> L、Eudragit<sup>®</sup> S,该制剂的控释与缓释即通过不同类型的 Eudragit 实现,控释层与立即释放层中含药量比

值为 6:4。最外面的药物层在给药后快速释放,血药浓度迅速达到有效治疗浓度后逐渐下降;同时,胃排空后,肠溶衣溶解,内核的药物缓慢地释放出来,血药浓度再继续上升,血药浓度-时间曲线呈双峰形式,通常可维持有效血药浓度 8~10 h。

2.1.2 Mydayis<sup>®</sup>包衣方式 Mydayis<sup>®</sup><sup>[3]</sup>胶囊中包含 3 种不同释放形式的含药微粒,一种立即释放微粒、一种迟释微粒以及另一种更为延迟释放的微粒,迟释微粒是在含药小球外包一层肠溶衣,第三

种释放形式微粒是该制剂的特别之处,其采用的包衣方式与 Aptensio XR<sup>®</sup>正好相反,是在含药小球外依次包一层肠溶衣和一层低水渗透性、pH 不敏感型聚合物,该聚合物能够减慢碱性环境对肠溶衣侵蚀。因此,相比而言,内核的药物以更加缓慢地速

度释放出来,且一定程度上延迟其在胃肠道中释药的开始时间。临床实验表明该制剂在给药后 8.2 h 达到最大血药浓度,在 16 h 仍可维持有效血药浓度,有效作用时间明显长于 Aptensio XR<sup>®</sup>。该包衣方式如图 2 所示。

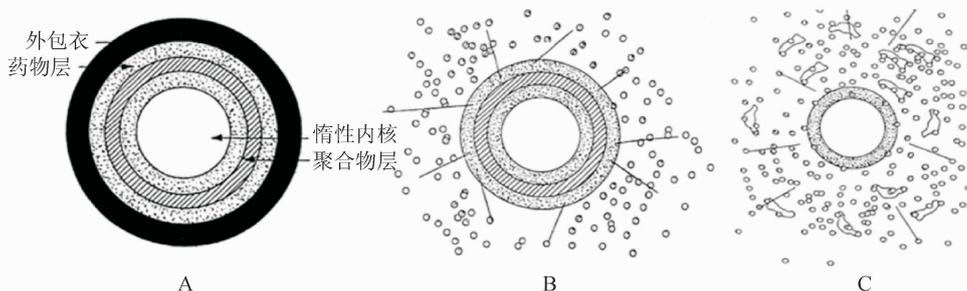


图 2 Mydayis<sup>®</sup>的包衣方式示意图

A:包衣示意图;B、C:Mydayis<sup>®</sup>胶囊中药物逐层释放示意图<sup>[3]</sup>

2.1.3 Kaspargo sprinkle<sup>®</sup>包衣方式 Kaspargo sprinkle<sup>[4]</sup>所采用包衣方式中不含肠溶衣,包衣步骤比较简单,是通过在水不溶性缓释层中加入适量的致孔剂以及其他辅料,混合均匀后包裹在含药内核上进而实现在全胃肠道中的缓慢释药,致孔剂可以是低黏度的羟丙甲基纤维素(表观黏度小于 0.1 Pa·S)、海藻酸钠、糖及糖醇类、低相对分子质量聚乙二醇(相对分子质量小于 3 000)、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素等,其临床实验表明该制剂在给药后 10 h 左右达到最高血药浓度,随后血药浓度逐渐下降。

2.1.4 Jornay PM<sup>®</sup>包衣方式 Jornay PM<sup>[5]</sup>在缓释包衣层外包一层迟释包衣层,并通过膨胀层促进药物崩解。缓释层可以由水不溶性聚合物和水溶性聚合物混合构成,迟释层可以是 pH 依赖性聚合

物。同时,在惰性核与药物层之间或者在药物层(该层由药物、崩解剂、渗透剂或致孔剂、黏合剂等组成)与缓释层之间有一层膨胀层,该层含强崩解剂或渗透剂,以促进固体层崩解为小颗粒,然后快速分散或溶解,这有助于药物释放完全。该包衣方式实现药物在胃排空后逐渐释放,并在肠道中呈现 S 形释放曲线,该释药方式降低了个体间胃排空的差异、药物突释的风险、胃不适的发生率等。其包衣方式见图 3。在药物层和/或控释包衣层上可以加一层保护层以减少筛分过程中对包衣层的磨损。对于需同步设置速释单元和控释单元的双峰释药系统,将速释颗粒与控释颗粒(速释颗粒外包控释层)按一定比例混合于胶囊中或压制成片剂。该双峰释药系统也可以通过在控释层外再包裹一层药物层实现。

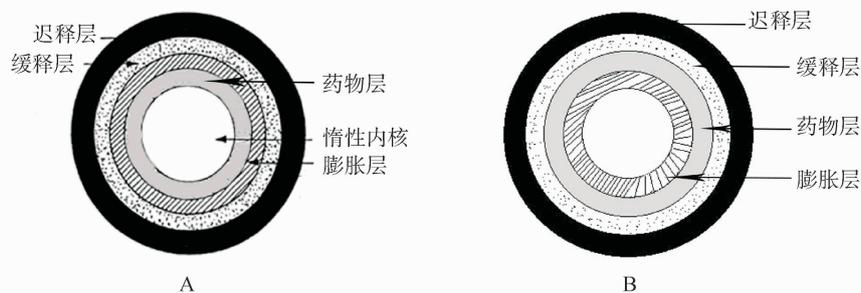


图 3 Jornay PM<sup>®</sup>包衣方式示意图

A:膨胀层在缓释层与药物层之间的包衣形式;B:膨胀层在惰性核与药物层之间的包衣形式<sup>[5]</sup>

2.1.5 新型多微粒制剂的制备方式 新型多微粒制剂制备方式也可被应用于儿童药开发中,如可以

直接将药物溶解或分散在可凝胶化的高分子聚合物(如明胶)中作为核心,半渗透性、水不溶性聚合

物为含药内核的包衣材料。该释药机制不同于传统方式,明胶与水接触后逐渐溶胀,内部压力增大直至包衣层破裂,包衣层的破裂有利于药物的释放,并且由于高分子聚合物在与水接触后,水化、解交联、溶解缓慢,使其在包衣破裂的情况下仍能控制药物的释放。利用 Eudragit RS/RL 包衣的含药明胶小球在 8、12、16、20 和 24 h 体外释放百分率分别为 27.7%、56.6%、69.0%、78.4% 和 93.2%。同时,该方法还可简化药物在惰性核的负载过程<sup>[6]</sup>。对于给药剂量大、需要大量聚合物作为缓释材料的药物,可以与低熔点脂质或蜡质混合,采用喷雾冷凝技术制备缓释微粒。如美沙拉嗪脂质微囊即先将药物分散于富含 Eudragit<sup>®</sup> L100 的巴西棕榈蜡溶液中,喷雾冷凝形成微粒,再将该微粒分散于液态硬脂酸中,再次喷雾冷凝,此时温度低于巴西棕榈蜡熔点,形成微囊。Eudragit<sup>®</sup> L100 的加入以及双脂质使得该制剂能够抵抗胃酸,药物释放呈 pH 依赖型。将该脂质微囊与喷雾干燥的甘露醇/卵磷脂微粒相混匀,增加脂质微囊的亲水性,便于服用,该微囊如图 4 所示<sup>[7]</sup>。

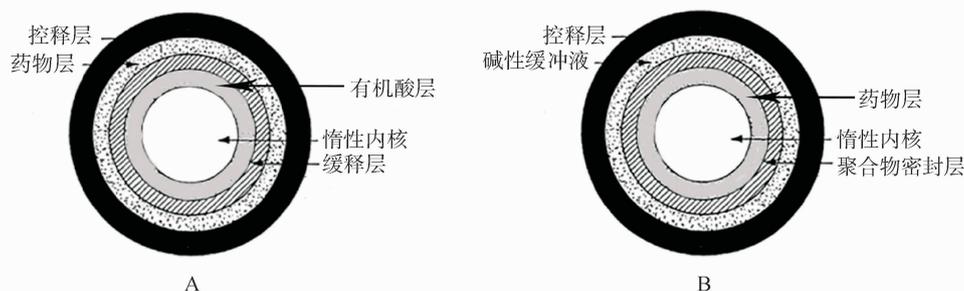


图 5 Diffucaps<sup>®</sup>对不同类型药物的包衣方式<sup>[8]</sup>

A: pH ≥ 6 环境下不溶药物的包衣方式; B: 生理 pH 下溶解度极高药物的包衣方式

## 2.2 口崩片

口崩片是指将药片置于口腔后,在唾液下能迅速崩解(30 s ~ 3 min)释放药物形成混悬液或溶液,然后吞咽的片剂。崩解剂是该制剂中最重要的辅料,其可以是强崩解剂如羧甲基淀粉钠(CMS-Na)、交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP)、交联羧甲基纤维素钠(CCMC-Na)、低取代羧丙纤维素(L-HPC);或泡腾剂如柠檬酸、酒石酸、碳酸氢钠;或升华剂如碳酸氢铵;也可以混合使用不同类型的崩解剂。采用计算机辅助设计可减少辅料筛选过程中时间和材料的浪费,如沉积传递模型(SeDeM)可预测直接压片过程中辅料对片剂机械性的影响,但其不能预测

许多弱碱性药物在不同的生理 pH 下呈现不同的溶解度,如其在胃中可以溶解,而在肠道中不溶,甚至有的药物在所有生理 pH 下都不溶,这阻碍了该类药物实现长时间释放。Diffucaps<sup>®</sup>通过在包衣小球内创造合适的 pH 微环境解决该问题。对于在 pH ≥ 6 环境下不溶的药物,利用有机酸创造酸性微环境,以增加药物的溶解度;对于在生理 pH 下溶解度极高的药物,使用碱性缓冲液创造碱性微环境以降低其溶解度,从而延长其释放。有机酸层置于药物层下方,而碱性缓冲液层包于药物层外,避免有机酸与碱性缓冲液在药物完全释放前耗尽。Diffucaps<sup>®</sup>包衣方式如图 5 所示<sup>[8]</sup>。

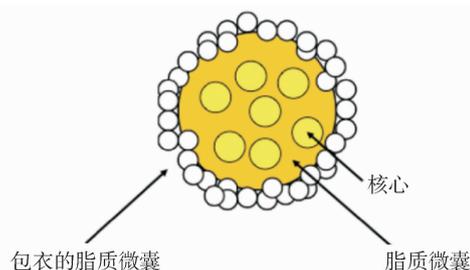


图 4 美沙拉嗪脂质微囊示意图<sup>[7]</sup>

崩解时限。Han 等<sup>[9]</sup>发现深度神经网络技术(DNN)可预测口崩片的崩解时限且准确率高达 80% 以上。口崩片的制备方法通常为直接压片或冷冻干燥,直接压片是最为简单有效的方法,因而应用最为广泛,而冷冻干燥可以将晶型药物转变为无定形药物,增加药物的溶解度。

缓控释口崩片可通过多微粒型口崩片(MUP-ODTs)、离子交换树脂、纳米粒等实现在口腔迅速崩解,吞咽后延迟或控释释药(图 6)。MUP-ODTs 将微晶纤维素与药物混合制成内核,经包衣后与崩解剂、黏合剂等辅料压制成药片,亦可采用微晶纤维素制成惰性内核,再包裹含药衣膜层。与传统

口崩片相比,其崩解速度更快(15 s 以内)<sup>[10]</sup>,若挤出-滚圆制成含药小球后进行冷冻干燥能够增加孔隙率,崩解速度可达到 5 s 以内<sup>[11]</sup>。离子交换树脂本身就具有一定的缓释作用,且粒径越大,释药速率越慢,同时离子交换树脂可以阻滞药物与味觉感受器相接触和降低药物吸湿性的作用<sup>[12]</sup>。将未包衣型药物-树脂复合物、包衣型药物-树脂复合物与崩解剂等辅料混匀压制成药片,可实现在口腔崩解成微小粒子后吞咽,未包衣型药物-树脂复合物首先释放药物,血药浓度达到第 1 个峰值,包衣型药物-树脂复合物在一定时间内缓慢释放药物,血药浓度达到第 2 个峰值。Cotempla XR-ODT<sup>TM</sup> 采用该方法制备成哌醋甲酯缓释口崩片<sup>[13]</sup>。纳米粒的

制备通常选用阳离子壳聚糖,通过离子凝聚法与阴离子型药物相结合制成纳米粒,再与崩解剂、润滑剂、稀释剂等混合压制成药片。体外溶出实验显示,在 pH 1.2 释放介质中,参比制剂在 1 h 内释放药物达(97.3 ± 0.13)%,而壳聚糖纳米粒在 2 h 和 6 h 内仅分别释放(35.5 ± 0.14)%和(68.8 ± 3.3)%的药物。然而胃中偏酸性环境会溶解壳聚糖,导致壳聚糖纳米粒不能维持长时间的延迟释药,可通过包衣产生进一步的缓释作用,如 PEG 包衣的壳聚糖纳米粒在 6 h 释药量仅为(13.86 ± 0.13)%<sup>[14]</sup>。另外,低相对分子质量的壳聚糖无缓释作用,但可以增加药物在唾液中的溶解度达 6.5 倍<sup>[15]</sup>。

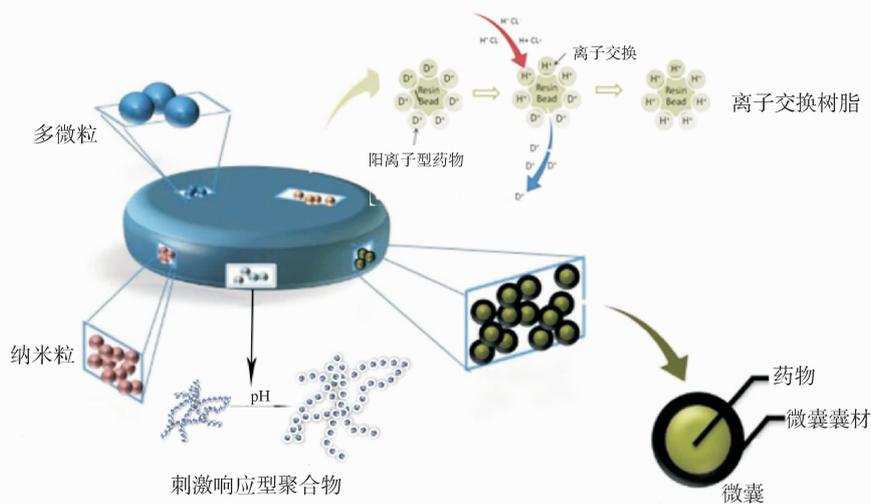


图 6 多种途径制备缓释控释口崩片示意图<sup>[16]</sup>

### 2.3 口腔速溶膜剂

口腔速溶膜剂(ODFs)是指包含一种或多种活性药物成分(APIs)薄的、柔韧的、不易碎的聚合物薄膜,将其放在舌头上,能在唾液中迅速崩解或溶解,然后吞咽进入胃肠道。相比于口崩片的易脆性,ODFs 比较柔韧,且被吞咽或咀嚼的可能性低,便于年龄小的儿童服用。与口服液体制剂相比,ODFs 服用时几乎不需要水,可提高用药顺应性。此外,ODFs 能够用剪刀准确分割出任何合适的给药剂量,适用于儿童的个体化治疗,越来越多的研究者也开始探讨在医院临时制作 ODFs 的可能性<sup>[17-18]</sup>。但 ODFs 的掩味难度增大。Zhu 等<sup>[19]</sup>采用混悬剂和脂质体两种中间体进行掩味,然后再与成膜材料等混合制备成口腔速溶膜。混悬型中间体是通过将泊洛沙姆 188 水相溶液加入含药油相

中高速剪切分散后,高压均质而成;脂质体中间体是通过薄膜分散法制备而成。研究表明,两者策略制成的 ODFs 不仅提高了难溶性药物的口服生物利用度,而且具有很好的掩味作用。脂质体 ODFs 由于需要在膜剂快速崩解后,药物再从脂质体中释放,因此药物溶出速率、吸收和口服生物利用度都低于混悬型 ODFs。采用熔融沉积快速成型 3D 打印技术先打印药物层,再在低温条件下在药物层外打印掩味层,可避免矫味剂直接加入药物中对膜剂的物理化学性质产生影响。3D 打印的多层薄膜厚度均匀性优于熔剂浇铸法,但溶出速率会降低,而掩味层也会阻止药物分子接触释放介质。3D 打印的多层网状薄膜可改善这一局限,但载药量会降低<sup>[20]</sup>。

ODFs 最常用制备方法是溶剂浇铸法,具有易操作、低成本的特点,如 Soroushnaei 等<sup>[21]</sup>制备的咪

达唑仑速溶膜剂。通过将不溶性咪达唑仑制成纳米混悬液,再与表面活性剂、增溶剂等辅料混合后置于模具中干燥而得。但该方法具有批间差异大、薄膜中滞留的空气导致给药剂量不准、需使用大量的溶剂、去除溶剂过程冗长等缺陷。Pimparade 等<sup>[22]</sup>首次应用热熔挤出制备膜剂,在装置末端有一个排水蒸气口,以防止产生气泡和薄膜间黏附;该方法不需要溶剂,可以弥补熔剂浇铸的缺陷。通过静电纺丝技术也可制备 ODFs,药物与聚合物溶液相混合,在强电场力作用下,克服聚合物的表面张力,形成亚微米级的聚合物纤维,纳米纤维高表面积/体积比的特点改善了速溶膜剂载药量低的缺陷<sup>[23]</sup>。

#### 2.4 微片

直径不超过 3 mm 的微小片剂为微片,其可以与其他剂型联合应用如口腔崩解微片(ODMTs),研究表明在普通片、口崩片、微片、口崩微片中,ODMTs 服用时所需水量最少,最易于吞咽,该制剂将很可能适用于婴儿<sup>[24]</sup>,从图 7 可很明显看出其优势<sup>[25]</sup>。ODMTs 的制备应选择具有良好流动性、压缩性、低口腔润湿性的辅料直接压片而成<sup>[25]</sup>。在多微粒制剂系统中,核心可以是微片;也可以将不同释放模式的微片或不同药物的微片包裹在胶囊中或压制成片形成多剂量给药系统,与单剂量给药系统相比具有减少局部刺激和个体间差异的优势。微片的多剂量给药系统可实现药物的脉冲释放、双峰释放、胃肠道靶向释放等<sup>[26]</sup>。除直接压片外,Monssur 等<sup>[27]</sup>将布洛芬与 Syloid<sup>®</sup>共同研磨,再借助湿气介导的干法制粒(MADG)压制成微片。研究发现,在研磨过程中布洛芬与硅胶之间的静电作用与氢键作用使其转变为无定型,溶解度增加。尽管微片在给药方式上优于普通片剂,但目前批准上市的儿童用微片很少。

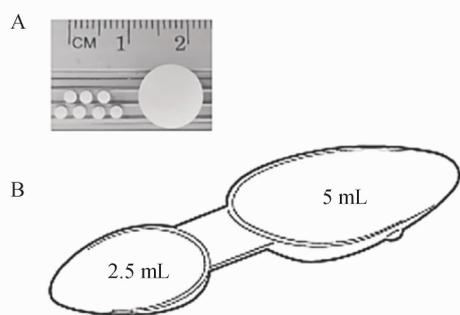


图 7 (A) 7 个口腔崩解微片(ODMTs)与普通片大小比较;(B) ODMTs 与 2.5 mL、5 mL 定量勺大小比较<sup>[25]</sup>

#### 2.5 咀嚼片

咀嚼片需要先口中咀嚼,产生令人愉快的味觉后吞咽,而不是整片吞咽,这提高了药物的吸收和儿童用药的顺应性。为减少药物在口中的苦味,可加入甜味剂,如麦芽糖与三氯蔗糖联合掩味<sup>[28]</sup>。Dille 等<sup>[29]</sup>以明胶为基质,制备软的、半固体咀嚼片。在明胶基质中以及在咀嚼过程中,药物处于不溶状态,而在人体生理温度下,明胶融化,药物溶解,这可避免药物在口中产生苦味,同时保证了药物的快速释放。

咀嚼片的制备通常采用湿法制粒,可以将药物与具有良好柔韧性与延展性的聚合物混合后制粒,再与填充剂、矫味剂等辅料混合制粒,最后压片制得缓控释型咀嚼片。Nour 等<sup>[30]</sup>利用该方式选取 pH 敏感型聚合物 Eudragit<sup>®</sup> S100 制备结肠靶向型咀嚼片,以减少药物对胃的刺激,同时具有一定的掩味作用。同样可以对药物-离子交换树脂复合物进行聚合物包衣,如 Quillichew ER 利用聚醋酸乙烯酯对药物-离子交换树脂复合物进行包衣,该咀嚼片含有未包衣型药物-树脂复合物、包衣型药物-树脂复合物和未络合型药物形成三级释放模式的哌醋甲酯咀嚼片<sup>[31]</sup>。

#### 2.6 药用口香糖(MCGs)

MCGs 是指以口香糖为主要物质的固体单剂量制剂,通过咀嚼缓慢稳定地释放药物,可定位治疗口腔疾病或经口腔黏膜发挥全身作用。由两相组成:即含非咀嚼性成分的水溶性连续相和以咀嚼性成分为主的水不溶性非连续相<sup>[32]</sup>,其具体组成成分见表 4。

为了调控 MCGs 的释药行为,Al Hagbani 等<sup>[33]</sup>通过热压锅法制备姜黄素/环糊精包合物,再与辅料、橡胶等压制成药用口香糖。研究发现,机械性咀嚼 30 min 后,预先包合的 MCGs 释药量从 0.5% 增至 35%。同时,该研究还发现液体甜味剂或矫味剂如薄荷油可增加载药量(从 10% 到 25%),并改善 MCGs 的机械性能,降低屈服应力和咬后结构失效率,增加压缩性。另有研究显示,海藻酸-淀粉微囊化后的含药微粒再经壳聚糖包衣,可实现药物从 MCGs 的逐步释放,既可避免咀嚼初期的药物突释,又可使患者更易接受药物的苦味,不会引起肠胃不适<sup>[34]</sup>。

表 4 药用口香糖(MCGs)的组成成分

组成	功能	用量	常用材料
水不溶性非连续相	弹性体	10% ~ 40%	糖胶树胶、丁苯橡胶、聚异丁烯橡胶、玉米醇溶蛋白
	防黏剂	15% ~ 45%	聚乙烯醇、聚醋酸乙烯酯
	弹性体溶剂	2% ~ 18%	天然松香脂、甘油酯
	乳化剂	2% ~ 10%	卵磷脂、单硬脂酸甘油酯、乙酰化单甘脂
	蜡类	0% ~ 10%	石蜡、巴西棕榈蜡
	增塑剂	20% ~ 30%	三醋精、甘油、丙二醇、卵磷脂、PEG200
	填充剂	0% ~ 70%	碳酸钙、碳酸镁、滑石粉
水溶性连续相	甜味剂	50% ~ 60%	木糖醇、山梨醇、蔗糖、甘草甜素、糖精钠
	香精	QS	柑橘油、薄荷油、丁香油

## 2.7 分散片

分散片是指药片在少量水或牛奶中分散后服用的片剂。对于 5 岁以下的儿童,液体不应超过 5 mL;对于 5 岁以上的儿童,液体不应该超过 10 mL。在分散片中加入少量的增稠剂不仅能防止分散片中辅料和药物颗粒崩解后的快速沉降,而且能掩盖颗粒感,使其具有很好的口感<sup>[35]</sup>。对于难溶性药物可在辅料中加入少量的脱脂奶粉和表面活性剂吐温 20,冷冻干燥制成分散片,因为奶粉中的酪蛋白在吐温 20 的协助下形成胶束可增加药物的溶解度,且表面活性剂本身也能提高溶解度<sup>[36]</sup>。分散片还可通过层层叠加(一层含药粉末,一层润湿剂)的 3D 打印技术制备,该制备途径无需压缩可制备疏松多孔的分散片,如 Spritam<sup>®</sup>。Spritam<sup>®</sup>可先置于口中,然后喝一口水,片剂在口中迅速分散后吞咽,该方式给药剂量准确。3D 打印也可用于口崩片的制备,由于疏松多孔的结构可不需要强崩解剂而迅速崩解<sup>[37]</sup>,3D 打印的应用可根据儿童不同的年龄、体重,制备适合儿童个体含药量的片剂,提高给药剂量的准确性。

## 3 展望

最近,有研究者将口崩片、咀嚼片、分散片、普通片设计理念结合在一起制备多种口服途径片剂(OFT)。OFT 是一种根据儿童年龄采取不同的给药方式,2 岁以下的儿童可在水中分散后服用,2~6 岁的可咀嚼或在口腔中崩解后服用。Chandrasekaran 等<sup>[38]</sup>制备了延迟释放型多种口服途径片剂(ER-OFT),其选用水不溶的渗透型聚合物为控释材料制备控释微粒,再与微晶纤维素(填充剂)、羧基乙酸淀粉钠(强崩解剂)等辅料混合压制 ER-OFT 片剂。该片剂能够在口腔中崩解成微小颗粒或在少量水中快速分散后服用,可显著提高

患者的用药遵从性。

口服固体制剂尤其是儿童药物,均需采取掩味手段,以提高儿童服药顺应性。多元醇类材料如木糖醇、甘露醇、山梨醇、薄荷醇等,可避免龋齿的生成,在矫味的同时还有清凉感;而泡腾剂、离子交换树脂、聚合物包衣、环糊精络合等掩味方式,还可发挥其他辅助作用,如促崩解或控释等。Cantor 等<sup>[39]</sup>制备的 MUP-ODTs 通过采用在唾液中不溶的 pH 依赖型聚合物——EPO 包衣来掩味。西替利嗪片剂采用离子交换树脂进行掩味,对于需立即释放的片剂采用弱离子交换树脂,对于需延迟释放的采用强离子交换树脂<sup>[40]</sup>。

儿童的给药剂量是亟需考虑的另一个重要问题。目前儿童药的给药剂量通常是根据年龄、体重决定,但儿童不是缩小版的成人,其生理生化指标处于不断的变化中,对于治疗窗狭窄的药物极易引起不良反应,因此,建立符合儿童的口服给药生物模型是迫切需要的。现有模型主要分为自下而上(bottom up methods)和自上而下(top down methods)<sup>[41-42]</sup>。自下而上主要是以生理基础药代动力学模型(PB-PK),其利用动物或成人以及体内或体外的数据,通过数学模型进行推断。自上而下的模型为群体药代动力学模型(PPK),通过定量考察患者生理病理因素等,评估个体间和个体内变异对药代动力学参数的影响。

## 4 总结

近年来,儿童口服固体制剂逐渐多样化,出现了更多适用于不同年龄阶段的固体制剂。其中多微粒制剂、分散片可用于新生儿,口腔速溶膜剂比口崩片更适合年龄较小的儿童,2 岁以上的儿童可使用咀嚼片、微片和口崩片,而 6 岁及以上的儿童才可服用胶囊和药用口香糖。同时,通过聚合物包

衣、离子交换树脂、纳米粒、环糊精包合等方式改善药物的理化性质,能够制备多种类型的口服制剂。除了剂型多样化,合适的口感是提高儿童顺应性的

基础,给药剂量的准确性是减少儿童不良反应的关键因素,这3个方面是制备儿童口服固体制剂的重要因素,其三者关系如图8所示。

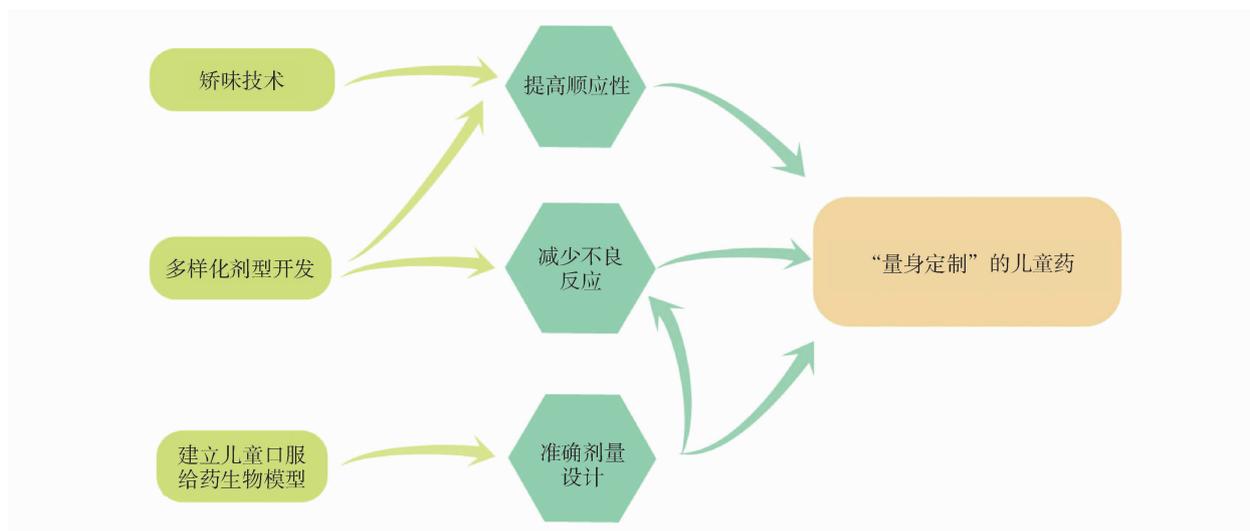


图8 开发“量身定制”儿童药的方法

### 参考文献

- [1] Porter J, Withe M, Ross RJ. Immediate-release granule formulation of hydrocortisone, Alkindi<sup>®</sup>, for treatment of paediatric adrenal insufficiency (Infacort development programme) [J]. *Expert Rev Endocrinol Metab*, 2018, **13**(3): 119–124.
- [2] Childress A, Belchenko D, Lempa B. The use of modified-release methylphenidate in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder [J]. *Expert Rev Neurother*, 2017, **17**(2): 113–121.
- [3] Burnside Beth A, Guo XD, Fiske K, et al. Oral pulsed dose drug delivery system; AU, 20000012145D [P]. 2000-05-08.
- [4] Sun Pharmaceutical Industries Limited. Capsule dosage form of metoprolol succinate; US, 9504655 (B2) [P]. 2016-11-29.
- [5] Lickrish D, Zhang F. Methods for treatment of attention deficit hyperactivity disorder; US, 8916588 (B2) [P]. 2014-12-23.
- [6] Neeraj S, Masayuki I, Takashi M. Multi-unit drug delivery device for pulsatile or sustained release; EP, 2586429 (A1) [P]. 2013-05-01.
- [7] Balducci AG, Colombo G, Corace G, et al. Layered lipid microcapsules for mesalazine delayed-release in children [J]. *Int J Pharm*, 2011, **421**(2): 293–300.
- [8] Wairkar S, Gaud R, Raghavan A. Multi-particulate systems; cutting-edge technology for controlled drug delivery [J]. *Recent Pat Drug Deliv Formul*, 2016, **10**(3): 184–191.
- [9] Han R, Yang YL, Li XS, et al. Predicting oral disintegrating tablet formulations by neural network techniques [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2018, **13**(4): 336–342.
- [10] Martínez Terán ME, Flament MP. Development of multiparticulate orodispersible tablets for pediatric use [J]. *Int J Pharm*, 2016, **511**(2): 1143.
- [11] Hoang Thi TH, Lhafidi S, Carneiro SP, et al. Feasibility of a new process to produce fast disintegrating pellets as novel multiparticulate dosage form for pediatric use [J]. *Int J Pharm*, 2015, **496**(2): 842–849.
- [12] Shang R, Liu C, Quan P, et al. Effect of drug-ion exchange resin complex in betahistine hydrochloride orodispersible film on sustained release, taste masking and hygroscopicity reduction [J]. *Int J Pharm*, 2018, **545**(1/2): 163–169.
- [13] Tengler M, McMahan R. Compositions comprising methylphenidate complexed with ion-exchange resin particles; US, 9089496 (B2) [P]. 2015-07-28.
- [14] Elwerfalli AM, Al-Kinani A, Alany RG, et al. Nano-engineering chitosan particles to sustain the release of promethazine from orodispersibles [J]. *Carbohydr Polym*, 2015, **131**: 447–461.
- [15] Chen YD, Liang ZY, Cen YY, et al. Development of oral dispersible tablets containing prednisolone nanoparticles for the management of pediatric asthma [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, **9**: 5815–5825.
- [16] Elwerfalli AM, Ghanchi Z, Rashid F, et al. New generation of orally disintegrating tablets for sustained drug release: a propitious outlook [J]. *Curr Drug Deliv*, 2015, **12**(6): 652–667.
- [17] Visser JC, Woerdenbag HJ, Hanff LM, et al. Personalized medicine in pediatrics: the clinical potential of orodispersible films [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2017, **18**(2): 267–272.
- [18] Visser JC, Woerdenbag HJ, Crediet S, et al. Orodispersible films in individualized pharmacotherapy: the development of a formulation for pharmacy preparations [J]. *Int J Pharm*, 2015, **478**(1): 155–163.
- [19] Zhu Y, You XR, Huang KQ, et al. Effect of taste masking tech-

- nology on fast dissolving oral film: dissolution rate and bioavailability[J]. *Nanotechnology*, 2018, **29**(30):1–21.
- [20] Ehtezazi T, Algellay M, Islam Y, et al. The application of 3D printing in the formulation of multilayered fast dissolving oral films[J]. *J Pharm Sci*, 2018, **107**(4):1076–1085.
- [21] Soroushnai A, Ganji F, Vasheghani-Farahani E, et al. Development and evaluation of an anti-epileptic oral fast-dissolving film with enhanced dissolution and *in vivo* permeation[J]. *Curr Drug Deliv*, 2018, **15**(9):1294–1304.
- [22] Pimparade MB, Vo A, Maurya AS, et al. Development and evaluation of an oral fast disintegrating anti-allergic film using hot-melt extrusion technology[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2017, **119**:81–90.
- [23] Rustemkyzy C, Belton P, Qi S. Preparation and characterization of ultrarapidly dissolving orodispersible films for treating and preventing iodine deficiency in the pediatric population[J]. *J Agric Food Chem*, 2015, **63**(44):9831–9838.
- [24] Hayakawa Y, Uchida S, Namiki N. Evaluation of the ease of taking mini-tablets compared with other tablet formulations in healthy volunteers[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2016, **84**:157–161.
- [25] El-Say KM, Ahmed TA, Abdelbary MF, et al. Risperidone oral disintegrating Mini-tablets: a robust-product for pediatrics[J]. *Acta Pharm*, 2015, **65**(4):365–382.
- [26] Aleksovski A, Dreu R, Gašperlin M, et al. Mini-tablets: a contemporary system for oral drug delivery in targeted patient groups[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2015, **12**(1):65–84.
- [27] Monsuur F, Choudhari Y, Reddy U, et al. Solvent free amorphisation for pediatric formulations (minitables) using mesoporous silica[J]. *Int J Pharm*, 2016, **511**(2):1135–1136.
- [28] Parissaux X, Druon A, Agnès W, et al. Synergy of maltitol and intense sweetener in taste masking of acetaminophen chewable tablets[J]. *Int J Pharm*, 2018, **536**(2):517–518.
- [29] Dille MJ, Hattrem MN, Draget KI. Soft, chewable gelatin-based pharmaceutical oral formulations: a technical approach[J]. *Pharm Dev Technol*, 2018, **23**(5):504–511.
- [30] Nour SA, Abdelmalak NS, Naguib MJ. Novel chewable colon targeted tablets of bumadizone calcium for treatment of ulcerative colitis: formulation and optimization[J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2016, **35**:172–183.
- [31] Childress A, Ponce De Leon B, Owens M. QuilliChew extended-release chewable tablets for the treatment of ADHD in patients ages 6 years old and above[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2018, **15**(12):1263–1270.
- [32] Al Hagbani T, Nazzal S. Medicated chewing gums (MCGs): composition, production, and mechanical testing[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2018, **19**(7):2908–2920.
- [33] Al Hagbani T, Altomare C, Kamal MM, et al. Mechanical characterization and dissolution of chewing gum tablets (CGTs) containing co-compressed health in gum® and curcumin/cyclodextrin inclusion complex[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2018, **19**(8):3742–3750.
- [34] Mohammadi N, Ehsani MR, Bakhoda H. Design and evaluation of the release characteristics of caffeine-loaded microcapsules in a medicated chewing gum formulation[J]. *Food Biophys*, 2018, **13**(3):240–249.
- [35] Buck J, Huwyler J, Kühl P, et al. Pediatric dispersible tablets: a modular approach for rapid prototyping[J]. *Pharm Res*, 2016, **33**(8):2043–2055.
- [36] Lal M, Lai M, Estrada M, et al. Developing a flexible pediatric dosage form for antiretroviral therapy: a fast-dissolving tablet[J]. *J Pharm Sci*, 2017, **106**(8):2173–2177.
- [37] Tian P, Yang F, Xu Y, et al. Oral disintegrating patient-tailored tablets of warfarin sodium produced by 3D printing[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2018, **44**(12):1918–1923.
- [38] Chandrasekaran P, Kandasamy R. Development of extended-release oral flexible tablet (ER-OFT) formulation for pediatric and geriatric compliance: an age-appropriate formulation[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2017, **18**(7):2394–2409.
- [39] Cantor SL, Khan MA, Gupta A. Development and optimization of taste-masked orally disintegrating tablets (ODTs) of clindamycin hydrochloride[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2015, **41**(7):1156–1164.
- [40] Chandrasekaran P, Kandasamy R. Development of oral flexible tablet (OFT) formulation for pediatric and geriatric patients: a novel age-appropriate formulation platform[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2017, **18**(6):1972–1986.
- [41] Lin W, Yan JH, Heimbach T, et al. Pediatric physiologically based pharmacokinetic model development: current status and challenges[J]. *Curr Pharmacol Rep*, 2018, **4**(6):491–501.
- [42] Wang DD, Lu JM, Li YZ, et al. Population pharmacokinetics of sirolimus in pediatric tuberous sclerosis complex: from real world study[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2018, **11**(11):12302–12309.