



“良药苦口利于病”适用于儿童吗

文 / 首都儿科研究所附属儿童医院 谭征



谭征，首都儿科研究所附属儿童医院药学部主管药师，执业药师（药学和中药学）。2002年6月至2019年7月期间，在北京首儿药厂先后从事质量部、研发部工作；2019年8月至今，在首都儿科研究所附属儿童医院药学部制剂室先后从事药检室、药品注册和研发相关工作。参与国家“十三五”重大新药创制专项—青紫消斑颗粒的临床前研究、儿舒平颗粒的临床前研究；参与北京市科学技术委员会“十病十药”—儿童抗流感病毒新药“清热散瘟口服液”的临床前研究。

儿童用药，首选口服。相比其他给药方式，口服给药不仅更加方便、安全，还非常经济。关于口服药物，除了需要重点关注药品的适应证和禁忌证之外，药品的口感也值得关注。

不良的口感可能会对患者的服药依从性产生影响，导致难以达到或维持理想的治疗效果；还有可能导致体内药物暴露量不稳定，从而带来安全隐患。根据《国家药品不良反应监测年度报告（2023年）》，在国家药品不良反应监测网络收到的报告中，0~14岁儿童患者报告占总报告数8.4%。儿童患者严重报告占儿童患者总报告数14.1%。

同时，儿童生长期的生理特点，也使儿童对于药物口感的反应性和敏感性更加明显。而口服药物治疗又是儿童防病治病的重要手段，因此更应持续关注儿童口服用药口感的完善。

一、为什么口服药物的口感苦

这里，我们分为中药制剂和化学药品简单谈谈药物的口感：

（1）根据中医“四气五味”理论，中药的味道包括酸味、苦味、甘味、辛味和咸味；但是，一般应用于临床的中药制剂都是由几种中药饮片制备而成的，各种药物混合之后，容易生成一种会使服药的人感到陌生甚而不喜欢的味道。而我们对于自己不喜欢的味道，基本会将其归结为“苦味”。另外，中药材大多来源于动植物，其中含有多种化学物质，如黄酮、生物碱、倍半萜、鞣酸等，普遍具有苦味。

（2）至于化学药品，如果有效成分中包含的化学物质味苦，那么这种药也会苦。另外，化学药品中用到的药用辅料既要保证药品有效成分的稳定，以延长药品的保存时间，又要对人体无害，而满足这些条件的辅料大多没有甜味。以上都会



让人生出化学药品苦的感觉。

二、如何改善口服药物的口感

2022年10月,国家药监局药审中心发布《儿童用药口感设计与评价的技术指导原则(试行)》,其中将“良好口感”定位为:具有中性味道(可以理解为没有特殊味道或无味道)或具有普遍可接受的味道,易于吞咽,并且服药的口腔残留感受时间短且不会引起明显不适。这里将“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两个核心评价维度。

其实,在药物的研发过程中,绝大多数厂家都会应用掩味技术,以掩盖原料药或制剂的不良味道,或防止溶解的活性药物成分与口腔部的味觉受体相互作用。

常用的掩味技术可以分为物理、化学和生理方法。物理方法涉及但不限于在药物或制剂中使用物理或分子屏障,阻止口腔中的药物溶解,如包衣技术、包合技术等。化学方法涉及但不限于通过使用盐、共晶或改变pH值来改变药物溶解度。生理方法涉及但不限于使用甜味剂、调味剂或改变黏度,以掩盖味道或减弱味蕾的敏感

性。面对多种多样的手段,我们应充分结合体外释放特征和给药特性,合理选择适宜的掩味技术。

三、有哪些评价药物口感的方法

1.体外味觉评价

(1)体外溶出试验:采用分析方法定量评价味道。方法是在短时间内检测水性介质中的药物成分(例如不超过3 mL的模拟唾液),从而间接评估掩味技术是否达标。例如,在固定时间区间内(如前30秒)未检测到药物成分或检测到的药物成分量低于可识别其不良味



道的阈值,则为合格。此种方法适用于评估掩味技术水平。

(2)电子舌技术:使用味觉传感器定量评价味道。电子舌技术的检测结果具有较强的客观性,检测速度也很快,可以减少或避免人体口尝试验中受试者个体差异和主观因素的影响,以及对受试者的潜在安全风险,适合在大量样品的处方筛选阶段使用。其不足之处在于,目前电子舌的传感器尚不能完全模拟人舌的全部味觉受体,也无法评价除味觉之外的特征(如沙砾感)。因此,电子舌技术主要适用于前期口味筛选,检测结果不适合直接作为口感评价的结论。

2.动物偏好实验和短暂摄取味觉测试

动物偏好实验是将两种或多种受试物同时或交替提供给动物,观察并记录动物在特定实验周期内对不同受试物的摄取量,并观察动物饮水后的反应。而短暂摄取味觉测试则是在动物摄取少量的受试物后立刻观察动物的行为反应,如口面部运动反应,通过比较接受反应和排斥反应的次数,评价受试物的口感情况。评估动物实验结果与人类味觉测试结果的吻合度,是合理使用此类方法的关键。

3.成人口尝试验

成人口尝试验包括但不限于伦理审查,受试者的筛选与训练,方法学研究,数据采集、处理和分析等步骤。这种方法可以快速而直观地反映制剂在受试者口腔内的真实感受,通常作为药学处方开发阶段进行口感设计时的研究方法。成人口感试验的结果,需要基于成人与儿童之间在味觉感知及偏好方面可能存在的差异进行分析。

4.儿童口尝试验

儿童口尝试验指选择目标治疗人群作为受试者进行试验。根据目标治疗人群不同的理解力、感受力和表达能力,可以在0~100的VAS评分中给予相应等级的表情图示或语言描述,以使得受试者能够相对准确地做出选择。对于理解能力与表达能力无法满足评估操作要求的低龄儿童或特殊疾病儿童,可以采用自主评分与面部表情分析系统软件相结合的方式,对服药后的面部表情进行录制与分析,辅助进行适口性评价。

5.临床试验中依从性和觅药行为评价

通过对儿童参与的临床试验中受试者依从性和觅药行为数据的记录和分析,可以验证儿童适口性评估结果。与成人临床试验不

同,当儿童临床试验结果提示依从性差时,需要考虑是否与制剂口感不良存在相关性;相反,当觅药行为(指使用者冲动性地使用药物)导致误用或过量发生时,也需要考虑是否存在良性口感刺激过强的情况。

四、结语

近些年,国家一直在采取有效措施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,对儿童用药予以优先审评审批。

在有各项利好政策为儿童用药研发保驾护航的同时,我们也要关注过程中存在的局限性。比如,现有制剂技术在改善口感上还存在困难,尤其是当向儿童用药中加入辅料时,更需考虑药品的安全性和有效性;同时,不能过度强调口感,防止儿童的觅药行为过强,适度的“苦”也是药品的特点。

总之,“良药苦口利于病”中的“苦口”正在被我们逐步改善。良药可以不苦,通过添加矫味剂进行掩味,或是应用包合技术等,使用药过程更加顺利,以便达到良好的药效。传统掩味方法的应用日渐成熟,新型掩味技术和方法不断开发和应用,给我们提供了改善药品口感的条件。

儿童口感设计与评价方法的不断完善,能够更真实、客观地反映药品的口感情况。因此,我们要利用这些有利条件,使药品的使用效果更加理想,而不是消极地用“良药苦口利于病”这句话去阻滞儿童用药发展的步伐。**药物与人**