·实验研究·

# 临时调配口服溶剂介质的制备及临床应用探索

塔　娜[1,2],杨　梅[1],于　锋[2],黄　旻[3],杨　敏[3],冯利萍[3],王晓玲[1],郭　鹏[1],梅　冬[1*]

(1 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; 2 中国药科大学基础医学与临床药学学院,南京 211198; 3 浙江贝灵生物医药有限公司,杭州 310051)

[摘要] **目的**:研发适用于特殊人群分剂量给药的临时调配口服溶剂介质,验证其在临床分剂量给药中的应用可行性。**方法**:基于原研产品分析与处方筛选优化,制备口服溶剂介质并对其关键质量属性与稳定性进行考察;随后,以螺内酯片为模型药物,考察药物在该介质中的溶解性、含量稳定性、分散均匀性,并对调配后制剂的适口性开展初步主观评价。**结果**:所制备的口服溶剂介质在性状、pH 值、相对密度、防腐剂含量及微生物限度等方面均符合既定标准,加速及长期条件下稳定性良好,货架期 24 个月便于医疗机构常规配备;调配后螺内酯混悬药液 60 d 内理化性质稳定,药物含量均保持在 90% 以上,分散均匀性良好(RSD = 1.29%),口感主观评价显示其适口性有所改善。**结论**:该口服溶剂介质在关键质量属性控制及体系稳定性方面具有良好的可控性,能够支持模型药物在分剂量调配过程中保持均匀分散与理化性质稳定,有望为特殊人群个体化分剂量给药提供可行方案。

[关键词] 临时调配;口服溶剂介质;特殊人群用药;个性化给药;螺内酯

[中图分类号] R943　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003 - 3734(2026)17 - 1877 - 10

# Preparation and exploration of clinical applications of extemporaneous compounding oral pharmaceutical vehicles

TA Na[1,2], YANG Mei[1], YU Feng[2], HUANG Min[3], YANG Min[3], FENG Li-ping[3], WANG Xiao-ling[1], GUO Peng[1], MEI Dong[1*]

(1 *Department of Pharmacy, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing* 100045, *China*; 2 *School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing* 211198, *China*; 3 *Zhejiang Beiling Biological Medicine Co., Ltd., Hangzhou* 310051, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To develop an extemporaneous oral vehicle suitable for dose-splitting administration in special populations and to evaluate its clinical feasibility. **Methods**: Based on analysis of reference product and formulation screening, an oral vehicle was prepared and evaluated for critical quality attributes (CQAs) and stability. Using spironolactone tablets as a model drug, the solubility, content stability, and dispersion uniformity of the drug in the vehicle were investigated. A preliminary subjective assessment of palatability was also performed. **Results**: The prepared vehicle met the specifications for appearance, pH, relative density, preservative content, and microbial limits. It remained stable under accelerated and long-term storage conditions, enabling a 24-month shelf life for routine stocking in medical institutions. Spironolactone was uniformly dispersed in the vehicle and remained physicochemically stable for 60 days, with drug content maintained above 90% and a dispersion uniformity relative standard deviation (RSD = 1.29%). Subjective palatability evaluation showed improved palatability. **Conclusion**:

[作者简介] 塔娜,女,硕士研究生,研究方向:临床药学、儿童分剂量用药。E-mail:xxxtnver@163.com。

[通讯作者] *梅冬,女,主任药师,研究方向:儿科临床药理、新型药物制剂、口服吸收机制、药物递释系统、纳米诊疗新技术。E-mail:meidong11290926@126.com。

[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.17.012

The developed oral vehicle demonstrates robust control of critical quality attributes and system stability, enabling the model drug to maintain uniform dispersion and physicochemical stability during dose-splitting compounding. It holds promise for providing a feasible approach for individualized dose-splitting administration in special populations.

[**Key words**] extemporaneous compounding; oral pharmaceutical vehicle; special populations; split-dose administration; spironolactone

特殊人群用药安全是当前医疗领域面临的重要挑战。儿童处于快速生长发育阶段,其肝肾功能、胃肠道吸收能力及免疫系统尚未发育成熟[1];老年人由于各器官功能逐渐衰退,对药物的耐受性较差,药物代谢特征与年轻人差异显著,用药剂量亦不相同。临床实践中常需要将固体制剂拆分后给药,现有的拆分方式包括手工拆分、磨粉分包和专用药品切割器分割等。手工拆分剂量准确率较低,磨粉分包法的质量差异大(RSD 为 8.28% ~35.60%)[2],而专用药片切割器虽能在一定程度上改善剂量准确性,但仍无法实现精准分剂量,尤其对于治疗窗窄的药物(如华法林、地高辛及丙戊酸钠等)[3],更加凸显了开发新型分剂量技术的迫切性。

经分剂量操作后,药物在服用阶段仍面临诸多问题:直接吞服时,因物理拆分导致有效成分暴露,苦味明显,降低患者依从性;用果汁等含酸性成分的饮料送服虽可改善适口性,但酸性物质可分解药物,影响疗效;将药物分散于其他液体介质中时,混悬不均匀易导致上下层浓度差异,进一步加剧剂量误差。由此可见,现有拆分与服药方式在剂量准确性、安全性及依从性方面均存在不足。

针对一系列问题,国际上已形成多种解决方案,其中口服溶剂介质是重要技术手段之一。口服溶剂介质作为无活性药用载体,可将固体制剂临时调配为均一液体制剂,其配方通常包含助悬剂、矫味剂等成分,既能保证药物均匀分散以实现精准给药,又能改善适口性以提升患者依从性。美国 Perrigo 公司的 Ora-Plus(混悬型)和 Ora-Sweet SF(果味型)、Fagron 公司的 SyrSpend SF 系列产品等均已广泛应用于临床。此外,美国还建立了完善的药物配伍数据库,实现了口服溶剂介质在医疗机构的常规化配备使用,有效满足患者个体化用药需求。

相比国际层面,我国此类产品在临床使用尚不普遍,常规化的应用路径仍在探索过程中。鉴于此,首都医科大学附属北京儿童医院药学团队联合浙江贝灵生物医药有限公司,围绕分剂量给药需求,开展口服溶剂介质的仿制开发与临床应用探索工作,成功仿制 Padagis 公司推出的 Ora-Sweet SF 与 Ora-Plus 口服溶剂介质,并进行改良优化,提供一种更适合特殊人群的“混悬-矫味”双功能混合口服溶剂介质,在改善药物口感的同时确保悬浮体系的物理稳定性,并以螺内酯药物为模型,系统考察其分散性、稳定性,对口感进行初步评价,有望为特殊人群分剂量给药提供安全、精准且具备临床可行性的用药方案。

## 材　　料

### 1　仪器

Agilent－1260 型高效液相色谱仪(美国安捷伦公司);F－100S 型超声波清洗机(福洋生物科技股份有限公司);BC－100 型冷藏箱(深圳先科电气公司);ME104E/02 型万分之一分析天平(瑞士梅特勒公司);FE20 PLUS 型 pH 计(瑞士梅特勒公司);VP－10L 型真空泵(群安公司);NDJ－5S 型黏度计(群安公司);Labonce－400SD 型稳定性实验箱(5 ℃,兰贝石公司);Labonce－400CSD 型稳定性实验箱(40 ℃,兰贝石公司);SQP 型十万分之一电子天平(德国赛多利斯公司);Jan－85 型磁力搅拌器(坤诚公司)。

### 2　试剂

黄原胶(鄂尔多斯中生化公司,批号:36200258);糖精钠(江西富味特公司,批号:2004122a);一水柠檬酸(潍坊英轩公司,批号:1MT1911503);山梨酸钾(湖南新绿方公司,批号:19110202);甘油(江西益普生公司,批号:20200304);山梨醇溶液(罗特公司,批号:108016);柠檬酸钠(湖北葛人福公司,批号:F323C200401);羟苯甲酯(江西阿尔法公司,批号:20190402);羟苯丙酯(湖南康制药公司,批号:110720180605);乙二胺四乙酸二钠(EDTA-2Na,奥凯生物公司,批号:2020/04/23/09);樱桃香精(浙江长冈公司,批号:200426);诱惑红(森馨公司,批号:AZ1536);卡拉胶(浙江上方公司,批号:2020041316);消泡剂 KM72GS(信越化学工业株式会社,批号:191211A);磷酸三钠(连云港龙泰威公司,批号:20041201);微晶纤维素、羧甲基纤维素钠、硫酸钙

(湖州展望药业公司,批号分别为:20200326、20190306、20190208);螺内酯片(20 mg·片$^{-1}$,杭州民生药业有限公司生产,批号:T20D027);华法林钠片(20 mg·片$^{-1}$,齐鲁制药有限公司,批号:9D0111D11);螺内酯原料(杭州民生药业有限公司生产,批号:SPA1903008)。

## 方法与结果

### 1 处方筛选

本研究依据《美国药典-国家处方集》(USP-NF)相关资料[4-5],参考美国 Perrigo 公司 Ora-Plus 与 Ora-Sweet SF 口服溶剂介质的公开配方信息,对其处方组成及功能组分进行分析,并在此基础上开展仿制与优化工作,以满足临床固体药物临时调配中剂量准确性与用药依从性的双重需求。

第一类为高黏度混悬口服溶剂介质,其设计目的在于确保经磨粉分包后的药物颗粒能在介质中稳定悬浮并实现充分分散。该体系的核心助悬组分包括微晶纤维素(microcrystalline cellulose,MCC)、羧甲基纤维素钠(carboxymethylcellulose sodium,CMC-Na)与黄原胶(xanthan gum,XG),辅以卡拉胶稳定结构,并使用二甲基硅油抑泡、柠檬酸一水合物与磷酸氢二钠调节 pH,同时添加对羟基苯甲酸酯类及山梨酸钾作为防腐剂,完整配方详见表 1。

**表 1** 混悬口服溶剂介质 Ora-Plus 的产品配方

| 名称 | 剂量 | 功能介绍 |
|---|---|---|
| MCC | 800 mg | 助悬剂/黏合剂 |
| XG | 200 mg | 助悬剂/稳定剂 |
| 卡拉胶 | 150 mg | 助悬剂/稳定剂 |
| CMC-Na(高黏度) | 25 mg | 助悬剂 |
| 柠檬酸一水合物 | 250 mg | 缓冲剂 |
| 磷酸氢二钠 | 120 mg | 缓冲剂 |
| 二甲基硅油 | 0.1 mL | 抗泡沫 |
| 山梨酸钾 | 100 mg | 防腐剂 |
| 对羟基苯甲酸甲酯(羟苯甲酯) | 100 mg | 防腐剂 |
| 纯化水 | 100 mL | 溶剂 |

第二类为果味口服溶剂介质,用于掩盖药物暴露后产生的不良味道(如酸、苦、涩),改善患者用药依从性。该体系以 XG 为助悬剂,以甘油、山梨醇溶液、糖精钠作为矫味增稠组合;柠檬酸一水合物与柠檬酸钠调节 pH 值;对羟基苯甲酸酯类与山梨酸钾组成防腐体系。为改善感官特性,处方中添加少量香精和食用色素,相关配方见表 2。

**表 2** 果味口服溶剂介质 Ora-Sweet SF 的产品配方

| 名称 | 剂量 | 功能介绍 |
|---|---|---|
| XG | 50 mg | 助悬剂/稳定剂 |
| 甘油 | 10 mL | 甜味剂 |
| 山梨醇溶液 | 25 mL | 甜味剂 |
| 糖精钠 | 100 mg | 甜味剂 |
| 柠檬酸一水合物 | 1.5 g | 缓冲剂 |
| 柠檬酸钠 | 2 g | 缓冲剂 |
| 对羟基苯甲酸甲酯(羟苯甲酯) | 100 mg | 防腐剂 |
| 山梨酸钾 | 100 mg | 防腐剂 |
| 纯化水 | 100 mL | 溶剂 |

#### 1.1 处方助悬剂的选择

针对磨粉复溶给药过程中易发生沉降分层而影响剂量准确性的问题,本研究通过选择合适助悬剂构建三维网络结构,以提升药物颗粒的分散稳定性、抑制沉降并改善再分散性。参考原研配方并结合文献,确认 MCC、CMC-Na 和 XG 作为混悬口服溶剂介质的核心助悬辅料。MCC 为天然纤维素衍生物,可在水相中形成三维网络结构,延缓药物颗粒沉降并改善再分散性,常作为稀释剂和悬浮稳定剂[6]。CMC-Na 作为阴离子型水溶性聚合物可增强药物颗粒的润湿分散,并与 MCC 协同提升溶液黏度,抑制颗粒沉降。XG 为天然高分子多糖,具有假塑性流变特性:低剪切时保持高黏度稳定悬浮,高剪切时快速降黏便于摇匀给药,其分子链在剪切过程中可逆转化[7],兼具触变性与剪切变稀性。

文献[8]采用《中华人民共和国药典》2025 年版收载的测定方法对常见助悬剂进行系统评价,结果表明:XG 在助悬效果方面最为突出,虽单独使用存在沉降速率偏高、再分散性不足等问题,但与 MCC、CMC-Na 联用后可显著提高分散性,具有协同增效作用。

值得注意的是,本研究采用 1600 黏度规格的 XG,相比原研药所用的 2700 黏度规格,需要提高用量以达到相同的体系黏度(约 350 mPa·s),使得处方中可相应减少其他增黏辅料的用量,在保证悬浮稳定性的前提下,有助于降低配方中可能发生的潜在不良反应。根据 WHO 公布的安全摄入标准,XG 的每日允许摄入量为 10 mg·kg$^{-1}$。以儿童平均体质量 25 kg 计算,即使每日服用本研究设计的最大剂量(100 mL),XG 的摄入量仍远低于安全限值[9]。

与混悬口服溶剂介质注重悬浮稳定性不同,果味口服溶剂介质侧重口感优化,在助悬剂的选择上

遵循“处方简化、口感适宜”的原则,仅选用 XG 作为助悬剂,在较低用量下即可赋予体系适宜黏度和良好触变性,既能延缓颗粒沉降、保证分散均一性,又可避免过度黏稠带来的吞咽不适。

### 1.2 处方矫味剂的选择

为改善药物暴露后产生的苦涩味,2 类口服溶剂介质根据功能定位引入矫味辅料。果味口服溶剂介质中添加甘油、山梨醇与糖精钠 3 种矫味剂:甘油为天然三醇,其润滑特性可改善药液顺滑性[10];山梨醇作为低热值多元醇,甜味自然且不易被口腔致龋菌代谢为酸性物质,被认为是非致龋性甜味剂,广泛应用于口腔友好型制剂中[11];糖精钠作为高效甜味剂,甜度约为蔗糖的 300 ~ 700 倍,在极低浓度下显著提升甜度而不增加渗透压负担[12]。需要注意的是,山梨醇在较高摄入量下可能引发腹泻等不良反应[13],因此研究中适当增加 XG,减少甘油与山梨醇用量以保证体系黏度与悬浮稳定性,同时降低潜在风险。混悬口服溶剂介质为简化配方,仅引入甘油与糖精钠作为矫味成分。

### 1.3 其他添加剂的选择

2 类溶剂介质中均添加 EDTA-2Na 作为螯合剂,有效络合原料药、辅料或容器中可能存在的痕量金属离子,增强制剂稳定性。在 pH 体系构建中,混悬型配方采用柠檬酸一水合物与磷酸氢二钠构建复合缓冲体系,后者在高浓度下可导致 pH 偏碱而影响药物稳定性,故将其添加量控制在 0.08% ~ 0.12%;果味型配方采用柠檬酸一水合物与柠檬酸钠组合,在提供缓冲功能的同时优化口感。在防腐体系设计中,2 类介质均采用羟苯甲酯与山梨酸钾联用,可扩展抑菌谱并在较宽 pH 范围内维持稳定的防腐效果[14-15];果味型配方因含较高比例甘油与山梨醇,成为真菌生长碳源,增加污染风险[16-17],故额外添加羟苯丙酯以增强抗真菌能力。在感官设计方面,果味型配方中添加了适量樱桃香精与食品级红色色素以提升患者接受度;混悬型配方侧重于药物分散稳定性,为避免香精或色素干扰理化性质评价,未添加此类辅料。

综上,本研究基于不同配方的功能定位,通过对辅料的合理筛选与用量优化,实现了溶剂介质在稳定性、安全性与临床适用性方面的平衡,为后续与不同药物配伍使用奠定了基础。

## 2 空白口服溶剂介质质量属性研究

为评价混悬型与果味型空白溶剂介质的质量特性,随机抽取 3 批次样品进行检测。质量控制标准如下:① 理化指标(性状、pH 值、相对密度)参照原研厂家 Perrigo 公司生产的 Ora-Plus 和 Ora-Sweet SF 产品质量标准制定;② 微生物限度依据《中华人民共和国药典》2025 年版四部通则 1107 非无菌制剂微生物限度检查法执行;③ 羟苯甲酯含量控制范围为研究团队自拟标准。结果见表 3 和表 4。

**表 3** 空白混悬口服溶剂介质质量属性研究

| 检测项目 | 标准规定 | 检验结果(批号) | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 200601 | 200602 | 200603 |
| 性状 | 白色不透明、黏性液体 | 白色不透明、黏性液体 | 白色不透明、黏性液体 | 白色不透明、黏性液体 |
| pH 值 | 4.0 ~ 4.5 | 4.3 | 4.3 | 4.3 |
| 相对密度 | 1.002 ~ 1.022 | 1.008 | 1.008 | 1.008 |
| 羟苯甲酯 | 0.085% ~ 0.110% | 0.099% | 0.097% | 0.099% |
| 微生物限度 | 需氧菌总数不得超过 $10^3$ CFU·mL$^{-1}$ | <1 CFU·mL$^{-1}$ | 1 CFU·mL$^{-1}$ | 3 CFU·mL$^{-1}$ |
| | 霉菌、酵母菌总数不得超过 $10^2$ CFU·mL$^{-1}$ | <1 CFU·mL$^{-1}$ | <1 CFU·mL$^{-1}$ | <1 CFU·mL$^{-1}$ |
| | 大肠埃希菌不得检出/mL | 未检出 | 未检出 | 未检出 |
| | 沙门菌不得检出/10 mL | 未检出 | 未检出 | 未检出 |

**表 4** 空白果味口服溶剂介质质量属性研究

| 检测项目 | 标准规定 | 检验结果(批号) | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 200501 | 200502 | 200503 |
| 性状 | 澄清、甜果味的浅粉红色糖浆状液体 | 澄清、甜果味的浅粉红色糖浆状液体 | 澄清、甜果味的浅粉红色糖浆状液体 | 澄清、甜果味的浅粉红色糖浆状液体 |

续表 4

| 检测项目 | 标准规定 | 检验结果(批号) | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 200501 | 200502 | 200503 |
| pH 值 | 4.3 ~ 4.5 | 4.4 | 4.4 | 4.4 |
| 相对密度 | 1.053 ~ 1.075 | 1.071 | 1.072 | 1.071 |
| 羟苯甲酯 | 0.027% ~ 0.033% | 0.027% | 0.031% | 0.031% |
| 微生物限度 | 需氧菌总数不得超过 $10^3$ CFU·mL$^{-1}$ | <1 CFU·mL$^{-1}$ | <1 CFU·mL$^{-1}$ | <1 CFU·mL$^{-1}$ |
| | 霉菌、酵母菌总数不得超过 $10^2$ CFU·mL$^{-1}$ | <1 CFU·mL$^{-1}$ | <1 CFU·mL$^{-1}$ | <1 CFU·mL$^{-1}$ |
| | 大肠埃希菌不得检出/mL | 未检出 | 未检出 | 未检出 |
| | 沙门菌不得检出/10 mL | 未检出 | 未检出 | 未检出 |

### 2.1 理化性质

原研产品 Ora-Plus 性状为白色不透明、黏性液体,pH 控制范围为 4.0 ~ 4.5,相对密度为 1.002 ~ 1.022;Ora-Sweet SF 性状为澄清、带甜味的浅粉红色糖浆状液体,pH 控制范围为 4.3 ~ 4.5,相对密度为 1.053 ~ 1.075。本研究混悬型与果味型空白溶剂介质分别参照上述原研产品理化指标设定质量控制范围。检测结果显示,3 批次混悬型样品均为白色不透明黏性液体,果味型样品均为澄清、浅粉红色糖浆状液体,性状一致;pH 值及相对密度均在设定范围内,批间差异较小。

### 2.2 微生物限度

混悬型介质需氧菌总数分别为 <1、1 和 3 CFU·mL$^{-1}$,霉菌和酵母菌总数均 <1 CFU·mL$^{-1}$,大肠埃希菌及沙门菌均未检出;果味型介质需氧菌总数均 <1 CFU·mL$^{-1}$,霉菌和酵母菌总数均 <1 CFU·mL$^{-1}$,大肠埃希菌及沙门菌均未检出。

### 2.3 防腐剂含量

采用 HPLC 法测定羟苯甲酯含量,混悬型与果味型介质 3 批次羟苯甲酯含量均在设定的内控范围内。

综上所述,2 类空白溶剂介质在理化性质、微生物限度及防腐剂含量方面均符合既定质量控制标准要求,且 3 批次数据表现出良好的批间一致性。

### 2.4 空白口服溶剂介质稳定性研究

参照原研标准,对混悬型(批号:200601-200603)和果味型(批号:200501-200503)口服溶剂介质分别开展 6 个月加速实验[(40 ± 2) ℃、(75 ± 5)% RH]与 12 个月长期实验[(25 ± 2) ℃、(60 ± 10)% RH]。按规定时间点考察性状、pH 值、相对密度、羟苯甲酯含量等关键质量属性,并采用以下方法进行统计分析。① 描述性统计:均值为各时间点平均值的算术平均值(加速实验取 0、2、3、6 个月共 4 个时间点,长期实验取 0、3、6、9、12 个月共 5 个时间点),标准差基于所有时间点与批次的原始测定值计算(加速实验:4 个时间点,3 批次,$n$ = 12;长期实验:5 个时间点,3 批次,$n$ = 15),变异系数(CV,%) = (SD/均值) × 100%。羟苯甲酯含量从第 6 个月开始检测,统计分析基于 3 批次数据($n$ = 3);② 批间差异分析:采用单因素方差分析(one-way ANOVA)评估 3 个批次间差异,显著性水平 $\alpha = 0.05$,$P > 0.05$ 表示批间无显著差异,重现性良好;③ 储存稳定性评估:采用配对 $t$ 检验比较储存前后质量指标变化,显著性水平 $\alpha = 0.05$。加速实验比较 0 与 6 个月数据,长期实验比较 0 与 12 个月数据(羟苯甲酯含量比较 6 与 12 个月数据),$P > 0.05$ 表示储存前后无显著变化,产品质量稳定。

**2.4.1** 空白混悬口服溶剂介质稳定性研究 加速实验:在 6 个月内,3 批样品性状稳定;pH 值为 4.3 ~ 4.4,相对密度为 1.006 ~ 1.010,羟苯甲酯含量为 0.089% ~ 0.091%,均符合质量标准。统计分析表明(见表 5),3 批间各指标无显著性差异(均 $P > 0.05$),储存前后各指标无显著变化(均 $P > 0.05$)。长期实验:在 12 个月内,3 批样品 pH 值为 4.3 ~ 4.4,相对密度为 1.007 ~ 1.012,羟苯甲酯含量为 0.089% ~ 0.091%,均符合质量标准。统计分析表明,3 批间各指标无显著性差异(均 $P > 0.05$),储存前后各指标无显著变化(均 $P > 0.05$)。依据 ICH Q1A(R2)和 Q1E[18-19] 指导原则,稳定性研究需要具备 12 个月长期实验数据和 6 个月加速实验数据;当数据稳定且无显著变化时,货架期可外推至长期实验数据的 2 倍。因此将货架期确定为 24 个月[储存条件:(25 ± 2) ℃、(60 ± 10)% RH]。

**表 5** 混悬口服溶剂介质稳定性统计分析

| 实验类别 | 指标 | 均值 ± SD | CV/% | 批间差异 *P* 值 | *P* 值 |
|---|---|---|---|---|---|
| 加速实验[(40 ± 2) ℃、(75 ± 5)% RH] | pH | 4.325 ± 0.045 | 1.05 | 0.341 | 0.423 |
| | 相对密度 | 1.008 2 ± 0.001 1 | 0.11 | 0.198 | 0.62 |
| | 羟苯甲酯/% | 0.090 ± 0.001 | 1.11 | 0.273 | N/A |
| 长期实验[(25 ± 2) ℃、(60 ± 10)% RH] | pH | 4.347 ± 0.052 | 1.19 | 0.488 | 0.5 |
| | 相对密度 | 1.008 9 ± 0.001 3 | 0.13 | 0.085 | 0.225 |
| | 羟苯甲酯/% | 0.090 ± 0.000 7 | 0.79 | 0.273 | 1.000 |

批间差异 *P* 值:同一时间点 3 批次间差异比较;*P* 值:起始值与最终值相比;N/A:不适用,其中羟苯甲酯加速实验仅有第 6 个月数据,无法与起始值相比;长期实验羟苯甲酯 *P* 值为第 6 个月与第 12 个月相比

**2.4.2** 空白果味口服溶剂介质稳定性研究 加速实验:6 个月内,3 批样品性状稳定,pH 值 4.3 ~ 4.4,相对密度 1.071 ~ 1.072,羟苯甲酯含量 0.027%,均符合质量标准。统计分析表明,pH 和相对密度 3 批间无显著性差异(均 $P > 0.05$),羟苯甲酯 3 批完全一致,储存前后各指标无显著变化(均 $P > 0.05$)。长期实验:12 个月内,3 批样品 pH 值 4.3 ~ 4.4,相对密度 1.071 ~ 1.072,羟苯甲酯含量 0.027%,均符合质量标准。统计分析表明(见表 6):pH 值和相对密度 3 批间无显著性差异(均 $P > 0.05$),羟苯甲酯 3 批完全一致;12 个月储存前后各指标无显著变化(均 $P > 0.05$)。综合上述统计分析结果,果味口服溶剂介质货架期确定为 24 个月。2 款仿制口服溶剂介质在关键指标上均与原研药基本一致,质量稳定可靠。

**表 6** 果味口服溶剂介质稳定性统计分析

| 实验类别 | 指标 | 均值 ± SD | CV/% | 批间差异 *P* 值 | *P* 值 |
|---|---|---|---|---|---|
| 加速实验[(40 ± 2) ℃、(75 ± 5)% RH] | pH | 4.342 ± 0.052 | 1.19 | 0.429 | 0.423 |
| | 相对密度 | 1.071 7 ± 0.000 5 | 0.05 | 0.143 | 0.423 |
| | 羟苯甲酯/% | 0.027 ± 0.000 | 0 | N/A | N/A |
| 长期实验[(25 ± 2) ℃、(60 ± 10)% RH] | pH | 4.347 ± 0.052 | 1.19 | 0.098 | 0.423 |
| | 相对密度 | 1.071 9 ± 0.000 4 | 0.03 | 1 | 0.423 |
| | 羟苯甲酯/% | 0.027 ± 0.000 | 0 | N/A | 1.000 |

批间差异 *P* 值:同一时间点 3 批次间差异比较;*P* 值:起始值与最终值相比;N/A:不适用,其中羟苯甲酯加速实验及长期实验批间差异 *P* 值为 N/A 系 3 批次数据完全一致,羟苯甲酯加速实验 *P* 值为 N/A 系从第 6 个月起检测,无第 0 个月数据,无法与起始值相比;长期实验羟苯甲酯 *P* 值为第 6 个月与第 12 个月相比

## 3 口服溶剂介质与药物临时调配的应用探索

螺内酯是儿科常用保钾利尿剂[20],但缺乏儿童专用剂型,临床依赖片剂分割或研磨给药[21-23],易导致剂量不准、依从性差等问题。本研究以螺内酯为模型药物,评估其在口服溶剂介质中的溶解分散性、稳定性、分散均匀性及口感改善效果。

### 3.1 螺内酯在口服溶剂介质中的溶解分散性

螺内酯属于难溶性药物,分散性差可能影响临床使用。为评估本溶剂介质对不同药物的溶解分散性,引入易溶药物华法林钠作为参照,分别采用机械搅拌与人工振摇 2 种方式进行对比。

取螺内酯片(20 mg·片$^{-1}$)和华法林钠片(20 mg·片$^{-1}$)各 10 片,分别置于 25 ℃的混悬溶剂介质、果味溶剂介质及两者 1∶1混合介质(各 100 mL)中,采用磁力搅拌和手动振摇方法观察分散时间。结果表明(见表 7),机械搅拌可使难溶性螺内酯在 10 min 内分散均匀,效率接近易溶药物。人工操作虽耗时较长但仍可满足调配需求。

**表 7** 螺内酯与口服溶剂介质临时调配后的溶解分散性研究(25 ℃)

| 药物 | 溶剂介质 | 磁力搅拌 | 磁力搅拌转速/r·min$^{-1}$ | 手动振摇/min | 振摇次数/次 |
|---|---|---|---|---|---|
| 螺内酯 | 果味溶剂介质 | 8 min 37 s | 2 000 | 18 | 1 055 |
| | 混悬溶剂介质 | 8 min 05 s | 2 000 | 27 | 1 510 |
| | 果味∶混悬 = 1∶1 | 6 min 27 s | 2 000 | 22 | 1 345 |

续表 7

| 药物 | 溶剂介质 | 磁力搅拌 | 磁力搅拌转速/r·min$^{-1}$ | 手动振摇/min | 振摇次数/次 |
|---|---|---|---|---|---|
| 华法林钠 | 果味溶剂介质 | 5 min 48 s | 2 000 | 12 | 1 005 |
| | 混悬溶剂介质 | 10 min 31 s | 2 000 | 10 | 746 |
| | 果味∶混悬 =1∶1 | 7 min 33 s | 2 000 | 8 | 900 |

### 3.2 螺内酯与口服溶剂介质临时调配后的理化稳定性

将果味与混悬口服溶剂介质按 1∶1混合后加入研磨的螺内酯片,配成 2 mg·mL$^{-1}$药液,以《中华人民共和国药典》2025 年版二部通则 0512 HPLC 法测定螺内酯含量,同时考察药液性状、pH 值、黏度及相对密度的变化。结果显示(见表 8),螺内酯在该混合介质中 60 d 内各指标变化微小,性状始终为酸甜味、粉红色不透明黏性液体。考虑到慢病长期管理或间隔重复用药的情况,单次配制的药液实际使用时间可能达到数周甚至更长,本研究设置 60 d 稳定性考察,旨在建立充足的稳定性边界,为临床使用提供可靠的数据支持。

**表 8** 螺内酯与口服溶剂介质临时调配后的理化稳定性研究

| 检测时间 | 性状 | pH 值 | 黏度/mPa·s | 相对密度 |
|---|---|---|---|---|
| 3 d | 粉红色不透明黏性液体、酸甜味 | 4.34 | 997.0 | 1.032 1 |
| 7 d | 粉红色不透明黏性液体、酸甜味 | 4.41 | 945.3 | 1.035 7 |
| 14 d | 粉红色不透明黏性液体、酸甜味 | 4.35 | 969.2 | 1.030 9 |
| 28 d | 粉红色不透明黏性液体、酸甜味 | 4.45 | 984.5 | 1.031 2 |
| 34 d | 粉红色不透明黏性液体、酸甜味 | 4.38 | 932.4 | 1.034 8 |
| 60 d | 粉红色不透明黏性液体、酸甜味 | 4.47 | 917.5 | 1.036 6 |

### 3.3 螺内酯与口服溶剂介质临时调配后的含量稳定性

将果味与混悬口服溶剂介质按 1∶1混合后加入研磨的螺内酯片,配成 5 mg·mL$^{-1}$药液。平行制备 2 份样品,分别于 25、5 ℃储存,在不同时间点测定含量稳定性。结果显示(见表 9),60 d 内 2 种温度下药物含量均高于 90%。

**表 9** 螺内酯与口服溶剂介质临时调配后的含量稳定性研究 %

| 样品存放温度 | 0 d | 7 d | 14 d | 21 d | 28 d | 60 d |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 25 ℃ | 100 | 99.40 | 98.60 | 97.60 | 96.41 | 94.21 |
| 5 ℃ | 100 | 99.60 | 99.00 | 97.80 | 96.81 | 95.21 |

0 d 含量设为 100%,后续各时间点检测值以此为基准计算含量(%)

### 3.4 螺内酯与口服溶剂介质临时调配后的分散均匀性研究

取螺内酯片置于研钵中充分研磨至均匀细粉(目视检查确认粉末细腻均匀,无团块或粗颗粒),分别加入到混合口服溶剂介质、纯化水及生理盐水中配制成目标浓度为 2 mg·mL$^{-1}$的样品,于 25 ℃条件下储存 4 个月后,从样品液上、中、下部位分别精密量取 1 mL,根据《中华人民共和国药典》2025 年版二部通则 0512 高效液相色谱法测定螺内酯含量,计算各取样点含量的平均值及 RSD。结果显示(见表 10),螺内酯在纯化水(RSD = 168.28%)和生理盐水(RSD = 168.84%)中沉降分层,而在混合口服溶剂介质中分散均匀(RSD = 1.29%),该介质能够维持螺内酯的均匀分散状态,可满足临床调配使用需求。

**表 10** 螺内酯在仿制口服溶剂介质上、中、下部取样分散均匀性研究

| 项目 | 理论含量 /mg·mL$^{-1}$ | 上部含量 /mg·mL$^{-1}$ | 中部含量 /mg·mL$^{-1}$ | 下部含量 /mg·mL$^{-1}$ | 平均值 /mg·mL$^{-1}$ | RSD/% |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 螺内酯+混合溶剂介质 | 2 | 1.94 | 1.92 | 1.97 | 1.941 | 1.29 |
| 螺内酯+纯化水 | 2 | 0.10 | 0.13 | 11.91 | 4.051 | 168.28 |
| 螺内酯+生理盐水 | 2 | 0.13 | 0.11 | 14.05 | 4.76 | 168.84 |

### 3.5 口感评价初步验证

螺内酯原料具有轻微苦味及硫醇样臭味。为初步验证口服溶剂介质对药物口感的改善效果,本研究采用两阶段盲法评价:首先通过描述性评价考察混悬型与果味口服溶剂介质在不同配比下的口感特征,随后采用评分法比较不同溶媒体系的口感表现。

评估者为4例健康成年志愿者(25~45岁,2男2女),均无味觉或嗅觉障碍,近2周内无上呼吸道感染或口腔疾病史,无吸烟史,近期未服用影响味觉的药物,且对配方成分无过敏史。样品随机编号后盲呈,品尝间隔≥2 min,期间以纯化水充分漱口。口感评分采用10分制(1~10分,分值越高表示口感越好)。

在描述性盲评中,将螺内酯原料分别加入不同比例果味型与混悬口服溶剂介质或纯化水中,配制成5 mg·mL$^{-1}$溶液,对口感特征进行主观描述。结果显示(见表11),当比例为7∶3和1∶1时味道基本被掩盖。综合考虑矫味效果及制剂分散特性,选取1∶1的配方用于后续评分测试。

**表 11** 不同比例口服溶剂介质描述性盲评

| 样品比例 | 配制浓度 | 口感描述 |
|---|---|---|
| 螺内酯+果味∶混悬(3∶7) | 1 000 mg→200 mL | 微有苦味,微有硫醇臭味 |
| 螺内酯+果味∶混悬(7∶3) | 1 000 mg→200 mL | 酸甜可口,无苦味臭味 |
| 螺内酯+果味∶混悬(1∶1) | 1 000 mg→200 mL | 酸甜可口,无苦味臭味 |
| 螺内酯+纯化水 | 1 000 mg→200 mL | 苦味和硫醇臭味,难下咽 |

在评分测试中,将螺内酯原料分别加入不同介质中配制成5 mg·mL$^{-1}$混悬液进行评分。采用Kruskal-Wallis非参数检验评估4组间的口感评分差异。结果显示(见表12),4组间差异具有统计学意义($P=0.004$),本品口服溶剂介质的平均评分略高于原研口服溶剂介质,明显高于纯化水和生理盐水,初步证明本品在改善螺内酯口感方面优于纯化水和生理盐水,与原研口服溶剂介质相当。

**表 12** 不同溶剂盲评实验汇总 分

| 样品名称 | 人员1 | 人员2 | 人员3 | 人员4 | 评分汇总 |
|---|---|---|---|---|---|
| 螺内酯+仿制溶剂介质(1∶1) | 9 | 10 | 9 | 10 | 38 |
| 螺内酯+国外溶剂介质 | 9 | 9 | 8 | 8 | 34 |
| 螺内酯+纯化水 | 3 | 4 | 4 | 3 | 14 |
| 螺内酯+生理盐水 | 2 | 2 | 2 | 2 | 8 |

## 讨 论

由于缺乏适宜的剂型和规格,儿童分剂量用药普遍[23-24],以硝西泮片、美托洛尔片为例,其临床剂量可低至成人用量的1/40[21],导致儿童用药错误发生率是成人的2.73倍[25]。新生儿所需用药剂量通常仅为成人剂量的1%甚至更低[26],微量剂量通过分割或研磨难以精确获得,易导致剂量偏差。

除儿童外,老年人群亦是分剂量给药的重要对象。老年患者肝肾功能减退,药物代谢与清除能力下降,常需要调整用药剂量[27]。药物流行病学数据显示,片剂分剂量使用在60岁以下人群占比7.1%,

60～80 岁升至 24.4%，80 岁以上为 23%，提示老年人群对分剂量给药具有一定需求[28]。同时，老年患者常伴有吞咽功能障碍，传统片剂/胶囊剂易导致吞咽困难，降低用药依从性和安全性。

本研究聚焦特殊群体的用药需求，通过仿制与优化口服溶剂介质，提供分剂量用药的创新策略。口服溶剂介质可将市售药物制剂临时调配成液体剂型，既可保证药物均匀分散以提升给药准确性，又能维持活性成分稳定[29]。针对儿童，矫味液体可显著提升用药依从性；针对老年患者，液体剂型改善吞咽困难，便于精确控制剂量。工艺设计上，本研究通过原研产品逆向分析，结合儿童生理特点及老年人药动学特征，优化助悬剂、矫味剂及其他辅料。质量属性研究显示，该溶剂介质在微生物控制、防腐剂含量及关键理化指标上均符合标准要求。加速及长期实验表明，12 个月内溶剂介质性状、pH 值等参数保持稳定，货架期为 24 个月。

以螺内酯片为例，对近 2 年分剂量医嘱分析显示 0～6 岁患儿占比达 93.63%，表明低龄儿童是分剂量给药的主要群体[30]。本研究中，螺内酯与口服溶剂介质混合后，5 及 25 ℃储存 60 d 的含量稳定性高于 90%，理化指标稳定；分散均匀性（RSD = 1.29%）显著优于纯化水（RSD = 168.28%）和生理盐水（RSD = 168.84%），可解决易沉降分层的问题。此外，果味型与混悬型介质 1∶1配方可掩盖螺内酯的苦味及硫醇臭味。该口服溶剂介质不仅适用于螺内酯，也可作为其他缺乏儿童专用剂型药物的临时调配载体，有助于提高分剂量给药的准确性与安全性。本研究设置 60 d 稳定性考察，旨在为慢病管理或间隔用药等需要较长储存周期的临床场景提供安全边界。实际使用中仍建议现配现用，尽快使用完毕。

需要指出的是，本研究仍存在一定局限性。首先，未测量研磨后的药物粒径。目前临床用药对研磨粒径无统一标准，通常依赖人工研磨和目视判断。本研究采用常规研磨流程以保证与临床用药操作的一致性。未来有必要引入粒径分布评价，以提升操作的标准化水平。其次，口感评价样本量有限，目前仅考察不同溶剂介质对螺内酯口感改善的趋势，后续将采用电子舌评价方法进行更系统的验证。最后，本研究主要在于验证自研产品在临床应用中的可行性，因此部分实验中未设置原研对照组，未来将纳入考量。目前数据围绕体外评价指标，未开展混药后体内药动学研究。混配后药物的体内吸收行为是否与常规给药方式存在差异，仍须进一步验证。

目前，本研究团队已根据《美国国家处方集》收录的药品品种清单，逐步建立分剂量配伍数据库。目前已完成 47 个品种与口服溶剂介质配伍的初步研究，未来将继续完成已收录的 88 个药物品种的研究，为临床提供完善的药物配伍指南，推动口服溶剂介质在我国常规化配备应用。

综上所述，口服溶剂介质通过提升药物分剂量准确性、改善适口性及保证稳定性，为儿童及老年患者提供了一种切实可行的用药优化策略。本研究以螺内酯为代表进行了系统验证，为推动个体化用药体系建设、改善用药安全性提供了初步的技术基础和研究依据（**作者贡献**：塔娜负责研究实施、文章构思和撰写；于锋、杨梅负责文章修改；黄旻、杨敏、冯利萍负责文献检索；王晓玲、郭鹏、梅冬负责研究设计和文章审核，对整体结构和质量进行把控；**利益冲突**：本文所有作者声明不存在利益冲突关系）。

## [ 参 考 文 献 ]


[1] 黄爽，黄晓英. 基于药品属性的预溶量自定义策略在儿科静脉药物配置中心的实施效果评价[J]. 中国处方药，2025，23(4)：31－34.

[2] 林艳. 药片分剂量准确性考察及对儿童用药安全的影响[D]. 杭州：浙江大学，2014.

[3] 刘艳雪，刘敏，宋燕青，等. >60 岁住院患者口服固体制剂分剂量用药情况调查分析与应对措施[J]. 中国医院用药评价与分析，2021，21(4)：493－496.

[4] United States Pharmacopeial Convention. Vehicle for Oral Suspension[EB/OL]. [2025－03－01]. https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-CABC2232-B6EB-4C80-9A95-C43EBDFE68_3_en-US.

[5] United States Pharmacopeial Convention. Vehicle for Oral Solution, Sugar Free[EB/OL]. [2025－03－01]. https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-5202D04D-AF30-4C60-8D20-93868C44316C_3_en-US.

[6] ZHAO GH, KAPUR N, CARLIN B, *et al*. Characterisation of the interactive properties of microcrystalline cellulose-carboxymethyl cellulose hydrogels[J]. *Int J Pharm*, 2011, 415(1－2)：95－101.

[7] 刘畅，侯佳鹏，陆伟跃，等. 以黄原胶为助悬剂的 Pluronic 温敏原位凝胶的处方筛选与初步评价[J]. 中国医药工业杂志，2011，42(8)：600.

[8] 任树龙，王亚静，邓新焕，等. 掩味小儿清降干混悬剂处方系统的研究[J]. 时珍国医国药，2015，26(6)：1380－1382.

[9] FAO/WHO. Evaluation of certain food additives and contaminants. Twenty-ninth report of the joint FAO/WHO expert committee on food additives[M]. World Health Organ Tech Rep Ser, 1986：733.

[10] ECCLES R, MALLEFET P. Soothing properties of glycerol in cough syrups for acute cough due to common cold[J]. *Pharmacy*, 2017, 5(1)：4.

[11] MÄKINEN KK. Sugar alcohols, caries incidence, and remineralization of caries lesions：a literature review[J]. *Int J Dent*, 2010, 2010：981072.

[12] CHATTOPADHYAY S, RAYCHAUDHURI U, CHAKRABORTY R. Artificial sweeteners-a review[J]. *J Food Sci Technol*, 2014, 51(4)：611－621.

[13] SUN BZ, XING JM, YAN Z, *et al*. Key development points and

research progress of chewable tablets[J]. *Cent South Pharm*, 2022, 20(10): 2373 – 2378.
[14] LINCHO J, MARTINS RC, GOMES J. Paraben compounds: part I: an overview of their characteristics, detection, and impacts[J]. *Appl Sci*, 2021, 11(5): 2307.
[15] 于倩男. 山梨酸的抑菌性、抗氧化性及其在烘焙产品中的应用[D]. 无锡: 江南大学, 2022.
[16] KLEIN M, SWINNEN S, THEVELEIN JM, *et al*. Glycerol metabolism and transport in yeast and fungi: established knowledge and ambiguities[J]. *Environ Microbiol*, 2017, 19(3): 878 – 893.
[17] XU YF, LU WY, CHEN JC, *et al*. Discovery and functional characterization of a yeast sugar alcohol phosphatase[J]. *ACS Chem Biol*, 2018, 13(10): 3011 – 3020.
[18] FDA. Q1A(R2): Stability testing of new drug substances and products[EB/OL]. (2002). https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/q1ar2-stability-testing-new-drug-substances-and-products.
[19] FDA. Guidance for industry: Q1E evaluation of stability data [EB/OL]. (2004 – 06). https://www.fda.gov/media/71722/download.
[20] 雷蕾, 刘小荣. 儿童利尿剂的应用特点[J]. 世界临床药物, 2019, 40(12): 832 – 839.
[21] 邓婕, 王美元. 打通儿童用药关键“堵点”[N]. 经济参考报, 2024 – 01 – 31(006).
[22] 曾卫强, 王夏影, 陈锦金, 等. 某妇幼保健院口服片剂分剂量的现状及对策分析[J]. 广东药科大学学报, 2022, 38(6): 25 – 30.
[23] 关玮伟, 宋子扬, 梅冬, 等. 儿童医院口服药品分剂量现状调查与分析[J]. 儿科药学杂志, 2022, 28(2): 26 – 30.
[24] 高学敏, 马融, 张德芹. 我国儿童中成药用药现状、存在问题及解决建议[J]. 中成药, 2016, 38(5): 1192 – 1196.
[25] WOO Y, KIM HE, CHUNG S, *et al*. Pediatric medication error reports in Korea adverse event reporting system database, 1989 – 2012: comparing with adult reports[J]. *J Korean Med Sci*, 2015, 30(4): 371.
[26] 熊一岚, 陈泽彬, 刘微. 利用自动粉剂分包机提高儿童药物分剂量的准确度[J]. 儿科药学杂志, 2024, 30(4): 26 – 29.
[27] 舒冰, 刘玉龙, 姜玲. 老年人潜在不适当用药评估标准研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(18): 1905 – 1910.
[28] MASCARENHAS STARLING F, MEDEIROS-SOUZA P, FRANCISCO DE CAMARGOS E, *et al*. Tablet splitting of psychotropic drugs for patients with dementia: a pharmacoepidemiologic study in a Brazilian sample[J]. *Clin Ther*, 2015, 37(10): 2332 – 2338.
[29] 王莹琪. 儿童用临时配制口服制剂溶剂介质的组方及稳定性研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2019.
[30] 李彦红, 叶俊杰, 洪诚韬, 等. 儿童医院螺内酯片使用情况调查及分剂量对策思考[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(22): 3076 – 3080.

编辑:姚佳敏/接受日期:2026 – 04 – 02