# 儿童用中药制剂药学研究开发的一般考虑及建议

王玲玲，唐 溱，李计萍*，阳长明*
（国家药品监督管理局药品审评中心，北京 100022）

**摘要**：通过对《中华人民共和国药典》2020年版一部、《国家基本药物目录》（2018年版）、近年中药新药临床试验申请的儿童用中药情况分析，总结出儿童用中药制剂存在品种数量少、剂型单一、治疗领域范围窄、缺乏儿童用辅料安全用量数据等问题。结合药品技术审评要求，从中药制剂药学研究基本要求、儿童用药特点、给药途径及剂型选择、剂量准确性、包装系统适宜性、辅料种类及用量、质量控制等方面进行探讨，阐述儿童用中药制剂开发研究的一般考虑，以期为儿童用中药制剂的开发研究提供参考。

**关键词**：儿童用中药制剂；药学研究；给药途径；剂型设计；辅料；质量控制
**中图分类号**：R985 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2022)11-1571-08
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.11.007

# General Considerations and Suggestions for Pharmaceutical Research and Development of Pharmaceutical Preparations of Traditional Chinese Medicine for Children

WANG Lingling, TANG Zhen, LI Jiping*, YANG Changming*
(*Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022*)

**ABSTRACT**: Based on the analysis of the 2020 edition of Chinese Pharmacopoeia(Part I), the National Essential Drug Catalogue(2018 edition), and the investigational new drug applications of new traditional Chinese medicines(TCMs) for children in recent years, it is concluded that the pharmaceutical preparations of TCMs for children have the some problems, such as lack of pediatric drug fomulations, insufficient dosage forms, narrow range of therapeutic areas, and lack of safety data of excipients for children. According to the basic requirements in drug product technical review, the paper discusses the general considerations for the research and development of TCMs for children, from the following aspects: the basic requirements of pharmaceutical research of pharmaceutical preparations of TCMs, the characteristics of children's medication, the route of administration and dosage form design, the dosage accuracy, the suitability of packaging systems, the types and dosages of excipients, and quality control. It is hoped to provide some useful references for the development and research of pharmaceutical preparations of TCMs for children.

**Key Words**: pharmaceutical preparation of traditional Chinese medicine for children; pharmaceutical research; administration route; dosage form design; excipient; quality control

**收稿日期**：2022-06-09
**作者简介**：王玲玲(1987—)，女，助理研究员，从事药品技术审评工作。
**通信作者**：李计萍(1965—)，女，主任药师，高级审评员，从事药品技术审评工作。
E-mail：lijp@cde.org.cn
阳长明(1966—)，男，主任药师，高级审评员，从事药品技术审评工作。
E-mail：yangchm@cde.org.cn

近年来儿童患病率呈逐渐递增趋势，儿童患者数约占总患病人数的20%，约有70%的儿童需接受药物治疗[1]。但我国儿童专用药品不足5%，且90%的药品没有“儿童版”[2]。长期以来，我国儿童用药品一直存在可及性较低、儿童药品种较少、缺少儿童适宜剂型、儿童用药说明书信息缺失、将

成人用药超说明书供儿童使用等问题[3]。因此，破解儿童用药的困境已迫在眉睫。

中医儿科学荟萃了中华民族数千年来疾病防治的丰富经验，逐步形成了自己的理论和实践体系。中医在儿童常见病等方面有独特的治疗优势，原国家卫生计生委等六部委联合印发的《关于保障儿童用药的若干意见》（国卫药政发〔2014〕29号）也提出：坚持中西医并重，充分发挥中医药在儿童用药方面的特色优势，总结中医儿科临床用药经验，加大儿科中成药和中药院内制剂的研发力度。但由于儿童用药研发难度较大、风险较高，特别是中药成分复杂、有效成分不明、体内代谢情况不清，以及部分中药气味儿童难以接受、因提取物出膏率较大而剂型选择有限等情况，研究适合儿童的中药新品种、新剂型、新规格等面临着更大的挑战。因此，儿童用中药制剂的药学研究开发应充分考虑处方药味的药性、药物成分及性质、目标年龄段儿童生理特点、临床需求等方面，充分利用新技术、新方法、多学科交叉等开展研究，提高质量控制水平，规避因药品质量不稳定等带来的研发风险，进一步促进儿童用药的研发。

本研究结合《中华人民共和国药典》2020年版（ChP 2020）一部中儿童用中药制剂收载情况、近年儿童用中药临床试验申报情况等，就儿童用中药制剂的基本要求和特点给药途径及剂型选择、剂量准确性及包装系统适宜性、辅料研究、质量控制等方面提出思考和建议，以供参考。

## 1　已上市儿童用中药制剂的基本情况

### 1.1　ChP 2020收载的儿童用中药制剂情况

以ChP 2020一部的成方制剂和单味制剂为统计对象，筛选出【用法与用量】中含有“儿童用量”或“小儿酌减”说明的品种。结果表明，ChP 2020一部收载的成方制剂和单味制剂共1 607个，其中含237个儿童用中药制剂，占比14.75%。儿童用中药制剂之中，有118个（占比49.79%）明确了儿童的服用剂量，另119个（占比50.21%）【用法用量】中仅以“小儿酌减”提示可用于儿童，并没有明确服用剂量。儿童专用药仅有79个。

#### 1.1.1　剂型分布情况

ChP 2020一部收载的儿童用中药制剂的剂型有13种。其中，片剂45个（占比18.99%）、颗粒剂44个（占比18.57%）、丸剂43个（占比18.14%）、合剂38个（占比16.03%）、胶囊剂27个（占比11.39%）、糖浆剂17个（占比7.17%）、散剂13个（占比5.49%）数量相对较多，茶剂2个、酊剂2个、锭剂2个、栓剂2个、煎膏剂1个、注射剂1个，数量占比在1%以下。

#### 1.1.2　适应证分布情况

按文献报道的适应证分类原则[4]，除治疗中暑（3个）和治疗消痈（3个）难以归类外，其他231个品种涉及适应证12类，分别为呼吸系统98个（占比41.35%）、消化系统59个（占比24.90%）、五官科25个（占比10.55%）、精神神经系统19个（占比8.02%）、血液病7个（占比2.95%）、外科5个（占比2.11%）、骨科4个（占比1.69%）、风湿免疫科3个（占比1.27%）、泌尿系统3个（1.27%）、皮肤病3个（占比1.27%）、肾脏病3个（占比1.27%）、内分泌系统2个（占比0.84%）。

#### 1.1.3　辅料应用情况

大部分儿童用中药仅明确了辅料种类，未明确辅料用量。对237个品种使用的辅料种类进行了梳理，按矫味剂、填充剂、防腐剂及其他进行分类，共43种辅料，详见表1。

#### 1.1.4　用法与用量情况

237个儿童用中药之中，胃肠道外给药的中药制剂有3个（含注射剂1个和腔道给药2个），经胃肠道给药的有234个。

对已明确儿童服用剂量的118个中药进行分析，每次服用剂量按以下规则统计：①仅统计儿童服用剂量；②存在多个规格的，按最大服用剂量统计。结果表明，①片剂每次服用剂量为0.5～7片（最大片重为“每片重0.7 g”）；②颗粒剂1.5～24 g；③水丸0.08～5 g，水蜜丸0.85～8 g，小蜜丸0.6～3 g，大蜜丸1/4～2丸（最大规格为“每丸重3 g”），浓缩丸1.25 g;④胶囊剂1/10～8粒（最大规格为“每粒装0.5 g”）；⑤散剂0.09～1.5 g；

**表 1 儿童用中药制剂中使用的辅料分类**

Tab.1 Classification of Excipients Used in Pharmaceutical Preparations of Traditional Chinese Medicine for Children

| 辅料种类 | 辅料名称 | 总计 |
|---|---|---|
| 矫味剂 | 香精(橙油香精、桔子香精、柠檬香精、枇杷香精、巧克力香精、甜橙香精、香蕉香精、杏仁香精)、蔗糖、乳糖、蛋白糖、饴糖、三氯蔗糖、单糖浆、枸橼酸、阿司帕坦、甜菊糖苷、香兰素、环拉酸钠 | 12 |
| 填充剂 | 淀粉、可溶性淀粉、糊精、微晶纤维素、碳酸钙 | 5 |
| 防腐剂 | 山梨酸、山梨酸钾、苯甲酸、苯甲酸钠、羟苯乙酯、对羟基苯甲酸乙酯、尼泊金乙酯 | 7 |
| 其他 | 滑石粉、硬脂酸镁、倍他环糊精、羟丙基倍他环糊精、羊毛脂、明胶、蜂蜜、蜂蜡、聚乙二醇6000、羧甲淀粉钠、羧甲纤维素钠、山梨醇酐单棕榈酸酯、玉米油、大豆磷脂、聚山梨酯80、半合成脂肪酸甘油酯、半合成脂肪酸酯、甘露醇、黑氧化铁 | 19 |

⑥糖浆剂 2.5 ～ 25 ml；⑦合剂 2.5 ～ 30 ml；⑧茶剂 6 ～ 24 g；⑨锭剂 0.15 ～ 0.3 g；⑩栓剂 1 粒。

**1.2** 《国家基本药物目录》中的儿童用中药制剂情况

《国家基本药物目录》(2018 年版）共有 685 种药物，含西药 417 种、中药 268 种（含民族药）；其中，儿童用中药制剂 13 种，以颗粒剂和口服液为主，具有解表、清热、止咳、扶正、安神、消导的功能，主治呼吸系统和消化系统的疾病。儿童用中药制剂占比较小，仅占中药的 4.8%；剂型种类单一，仅有颗粒剂、口服液、丸剂 3 种；多用于治疗儿童常见病，如感冒、发烧、咳嗽、消化不良等。

**1.3** 儿童用中药制剂的新药临床试验申报情况

2005—2020 年国家药品监督管理局药品审评中心（CDE）受理中药 1 类～ 6 类申请新药临床试验（IND）的制剂品种数共 1 096 个[4]，其中用于儿童的中药新药仅有 24 个，占比 2.19%。这 24 个儿童用中药均为儿童专用的中药复方制剂，其中 16 个获得批准，批准率 66.67%，高于近 15 年来中药 IND 的平均批准率（53.65%）。

从剂型分布情况分析，24 个儿童制剂共涉及 7 种剂型，分别为颗粒剂、合剂、软膏剂、贴膏剂、片剂、栓剂、糖浆剂；以颗粒剂数量最多（占比 54.17%），其次为合剂（含口服液，下同，占比 12.50%）。从批准率上分析，合剂、栓剂、糖浆剂批准率为 100%，其次为颗粒剂 69.23%，软膏剂和贴膏剂的批准率为 50%。从适应证分布情况分析，以呼吸系统药物数量最多（占比 50.00%），其次为消化系统药物（占比 25.00%）。

## 2 已上市儿童用中药制剂现状及存在的问题

从 ChP 2020 一部儿童用中药制剂及近 15 年儿童用中药 IND 申报情况分析，儿童用中药制剂呈现以下几个特点。

①整体上，已上市儿童专用药较少，明确儿童服用剂量的药品仅占 ChP 2020 一部收载品种的 7.34%；儿童用中药新药研发力度较弱，仅占中药 IND 申请的 2.19%，但批准率高于中药 IND 的平均批准率。

②儿童用中药制剂的剂型集中，主要为常规剂型。片剂、颗粒剂、丸剂、合剂、胶囊剂这 5 种剂型的总和占 83.12%，其他剂型占 16.88%，儿童用中药剂型仍需进一步创新研究。

③儿童用中药适应证集中。呼吸系统疾病在儿童疾病构成中占首位[5]，大多数已上市儿童用中药的适应证集中在呼吸系统、消化系统，涉及其他疾病的儿童专用药较少。儿童用中药新药研发主要集中在儿童常见病、多发病，以呼吸系统用药为主，涉及儿童重症、罕见病等疾病的治疗药物开发较少；从 ChP 2020 收载的儿童用制剂数量看，已上市的呼吸系统用药品种相对较多。

④辅料种类繁多，儿童用辅料的安全性数据缺乏。ChP 2020 一部收载的儿童用中药中使用的辅料（不包括未明确的辅料）有 43 种，适合儿童的辅料相对欠缺。目前，尚无儿童用辅料有关安全用量等内容的数据，大多数辅料缺乏针对儿童使用时安全性和适宜性的、充分的研究数据。如，蔗糖作为传统甜味剂，常被添加以掩盖中药的苦涩口感，提高临床用药顺应性；但儿童在生长发育阶段摄入过多的糖类成分，存在增加超重、肥胖和龋齿的风险。

⑤用法用量及规格项设定存在缺陷，难以保证不同年龄段儿童的用药需求，剂量准确性难以保证。以 ChP 2020 一部收载的某片剂为例，收载内容为“【规格】每片重 0.1 g。【用法用量】口服。3 ～

6 岁，一次 5 片，7 ～ 14 岁，一次 7 片。”7 岁儿童每次需服用 7 片，可能会使儿童产生排斥情绪，造成临床顺应性较差、服用剂量不准确等状况。再如，ChP 2020 一部收载的某颗粒剂，收载内容为“【规格】每袋装 6 g。【用法用量】口服。周岁以内，一次 1.5 ～ 3 g(1/4 ～ 1/2 袋)；1 ～ 3 岁，一次 3 ～ 6 g(1/2 ～ 1 袋)；3 ～ 7 岁，一次 6 ～ 9 g(1 袋～ 1.5 袋)。”规格项设定为“每袋装 6 g”，用法用量项对于不同年龄段人群有服用 1/4 袋、1/2 袋、1.5 袋的要求，但通常情况下颗粒剂内包装未设计分剂量的装置或刻度标识，可能会造成剂量服用不准确。

## 3　儿童用中药药学研究的一般考虑

由于中药具有成分复杂、有效成分不清晰、作用机制不明确以及多靶点作用等特点，中药的药学研究和评价、质量控制一直是业界面临的难题。中药制剂研究开发是基于中医药对生命、健康、疾病的认识，是以既往古籍和现代文献记载以及实际临床应用过程中的研究探索和经验积累为基础的。中药制剂研究开发既要遵循中医药理论，尊重中医药传统经验和特色；又要遵循药品研究的一般规律，利用现代研究成果，在分析处方组成和各药味之间的关系、各药味所含成分的理化性质和药理作用的基础上，结合药材、饮片的传统制备经验和技术，围绕制剂工艺和生产实际要求开展 [6]。中药制剂研究应符合质量源于设计、源头控制、质量稳定均一等药品研究的基本原则和要求。

近年来，CDE 围绕建立和完善符合中药特点的技术评价标准体系，构建从药材、饮片到制剂生产的全过程质量控制体系，组织研究并制定了一系列中药药学研究技术指导原则 [6]，如《中药新药用药材质量控制研究技术指导原则（试行）》《中药新药用饮片炮制研究技术指导原则（试行）》《中药复方制剂生产工艺研究技术指导原则（试行）》《中药新药质量研究技术指导原则（试行）》《中药新药质量标准研究技术指导原则（试行）》等。

儿童用中药的药学开发研究，除应参照以上中药药学研究基本要求及相关研究技术指导原则外，还应充分考虑目标年龄段儿童的基本用药特点，关注儿童用中药适宜剂型、儿童用药剂量准确性、包装系统适宜性、辅料种类及用量、质量控制等方面的内容。

### 3.1　充分考虑不同年龄段儿童的基本用药特点

了解儿童的生理特点、掌握儿童生长发育规律，对于儿童疾病防治有重要意义。儿童处于生长发育阶段，在形体、生理、病理等方面都与成人不同，且年龄越小，差异越显著。中医认为：儿童的生理特点主要表现为脏腑娇嫩、形气未充、生机蓬勃、发育迅速，儿童在特有的病理方面主要表现为发病容易、传变迅速、脏气清灵、易趋康复 [7]。儿童由于生理功能特殊，尤其是肝、肾、神经和内分泌功能发育不全所导致的个体差异，使自身在药物代谢动力学和药效学上有特殊规律，儿童疾病治疗要及时、正确和谨慎，治疗要中病即止。因此，儿童用药尤需谨慎，绝不能简单地将小儿看成是成人的缩影。

一般情况下，儿童人群可划分为早产新生儿、足月新生儿（0 ～ 27 d）、婴幼儿（28 d 至 23 个月）、儿童（2 ～ 11 周岁）、青少年（12 ～ 18 周岁）[8]。通常，儿科人群对药品的接受程度较成人差，常会出现紧张、不适或疼痛；在急性发病、需要反复用药的慢性病、存在严重身体残疾和（或）精神障碍而缺乏合作的患儿中，接受药品的困难程度会更加明显 [9]。另外，对低龄儿童给药存在以下主要问题 [3]：①吞咽较困难，可能产生吐药现象或窒息危险；②常要将药品与食物或饮料混合后服用，这类调制很容易导致用药剂量不准确、影响药物疗效或引发不良反应等问题；③药品适口性较差，导致儿童产生厌恶情绪，从而拒绝服药，给家长或护理人员带来很大困扰。

### 3.2　选择适于儿童的给药途径及剂型

给药途径及剂型是药物发挥临床疗效的重要影响因素之一，《黄帝内经》虽然载方仅 13 首，但在剂型上已有汤、丸、散、膏、酒、丹之分，这些传统中药剂型现在大多仍在临床实践中使用 [10]。儿科应用中药要因人、因病、因时，选择内服汤剂、不同剂型中成药、药物外治法等，或单用或合用，择优选用。当下，随着时代和科技的发展，剂型的

种类越来越多，剂型创新也是当下药物研发的热点之一。

当前，已上市儿童用中药给药途径以口服为主，剂型以片剂、颗粒剂、合剂、胶囊剂为主；而在儿童用中药新药研发中，剂型主要为颗粒剂和合剂。在儿童常见病的治疗过程中，基本以口服给药治疗为主。然而，目前对于儿童罕见病、危重症、早产儿或新生儿疾病的治疗，常缺乏适宜的剂型。

儿童用中药的剂型选择应考虑不同年龄段儿童的特点和临床需要，结合中药药性、药物成分及性质、中药制剂成型特点等方面因素，选择合适的给药途径及剂型；此外，还应考虑儿童对给药方式的耐受性、剂量灵活性与准确性、剂量大小或体积的接受性、操作便捷性等因素，具体如下。①片剂、胶囊剂、丸剂等口服固体制剂，在药物研发过程中应确认目标年龄段儿童对外观大小、形状、颜色等的可接受性，更多考虑适用于较大年龄段儿童，建议采用单剂量、较小规格；口服散剂，应关注散剂的粒度分布范围及儿童配合程度，避免因儿童不配合（如哭闹）误吸入肺部而带来的风险。②鼓励采用外用、腔道给药途径。外用制剂应特别关注局部用药的刺激性或引起疼痛的可能性；腔道给药，如直肠给药用栓剂，应结合目标儿童的年龄和体形，设计栓剂的形状和大小。③针对较高风险剂型，如吸入制剂、注射剂等，由于中药成分复杂，应进行充分研究，加强质量控制，慎重开发。④特殊的中药穴位贴，应特别关注适于儿童额头贴敷的时间、贴剂大小、与穴位的覆盖程度等参数。

**3.3** 关注儿童用中药的剂量准确性

根据 ChP 2020 一部儿童用中药制剂情况的统计分析，约 50%的药物仅以“小儿酌减”等表述用法用量，而儿童的肾脏排毒能力较弱，更易因用药剂量不准确而发生不良反应。

药品服用剂量通常需要经过系统、规范的非临床和临床研究来确定，既要保证临床疗效，又要确保用药安全性。特别是儿童用药，剂量准确性尤为重要。不同年龄段的儿童会因吞咽功能、药物口感、情绪等因素影响用药剂量的准确性。儿童用中药在制剂工艺、剂型设计、规格及包装选择时，应充分考虑服用剂量的准确性。例如中药颗粒剂，如果含有溶化性较差的中药原粉，儿童在服用时常会剩余部分沉淀物，造成服用剂量不准确而影响临床疗效，对于这种情形可以考虑进行提取，以及选择适宜工艺、辅料。

**3.4** 选择合适的包装系统

适宜的包装对儿童用药特别重要。除考虑儿童用药剂量的准确性外，还应考虑儿童用药包装的适宜性和安全性。多剂量包装的口服液体制剂，可考虑在制剂包装中配备量取装置；水蜜丸、水丸、浓缩丸等多剂量包装的丸剂，应有明显的刻度标识；颗粒剂等剂型中若无儿童专用或不能同时满足不同年龄段服用的包装规格，应给予明确的剂量使用说明，如采用包装袋中间隔断方式等。此外，包装系统应能明显区别于糖果、玩具等，降低药品对儿童的吸引力，避免误服；配备的量取装置如量杯、雾化器等还应进行与药品的相容性等研究。

**3.5** 加强儿童用辅料种类及用量的研究

**3.5.1** 辅料种类及用量

辅料种类及用量是确保药物发挥临床疗效和保证药物质量稳定均一的重要影响因素。中药药用辅料包括饮片炮制用辅料和中药制剂处方辅料两大类，与现代药物制剂要求辅料为化学、药理惰性材料以及不影响主要成分药效不同，传统中药制剂不严格区分主药和辅料，一些中药材本身也是制剂中的辅料，即中药的“药辅合一”[11]。在进行儿童用中药制剂的辅料选择时，特别是矫味剂，由于部分中药本身具有矫味作用，因此并不是所有的儿童用中药都要加入矫味剂；但由于大部分中药具有口感苦涩、气味特殊等特点，制备过程中可能会使用多种矫味剂，应关注多种矫味剂安全性的叠加作用。

在满足中药制剂设计需要的情况下，应尽量降低辅料（如防腐剂等）用量，说明添加辅料的必要性和合理性。目前，由于缺乏辅料的儿童用量的安全性数据，常会参考成人的应用数据，但这有可能会导致儿童患者出现成人中未见或程度不同的不良反应[12]。因此，在选择儿童用辅料时应该考虑诸

如年龄、体质量、发育程度、给药频率、计划的疗程，以及可能因为经常合并用药导致辅料暴露增加等因素。

EMA 发布的儿童用药品相关指南中制定了儿童用药辅料安全性评估流程决策树，并在《人用药品说明书和包装标签中辅料相关信息的指导原则》中提出了部分辅料在儿童人群中使用时的潜在风险。欧洲儿童用药行业协会（European Paediatric Formulation Initiative，EUPFI）组织创建了儿科辅料安全性和毒性（Safety & Toxicity of Excipients for Paediatrics，STEP）数据库，收集了 EMA 和美国 FDA 批准上市的药品中部分常用辅料在儿童人群中的用量[13]。在考察辅料用量时，还可参考 FDA 网站“Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products”、WHO 网站“Evaluations of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives（JECFA）”等发布的共享数据；另外，可查询已上市儿童药品中相应辅料的用量、不良反应报道、安全性临床数据，积累相关儿童安全性数据，作为辅料用量选择的支持性数据。必要时可以在非临床安全性研究中增加辅料对照组，开展辅料安全性研究，以降低研发风险。

**3.5.2** 辅料质量控制及质量标准

目前尚缺乏儿童用辅料的安全用量数据，有必要通过加强辅料的质量控制进一步降低安全风险。例如香精，按《国家药监局关于进一步完善药品关联审评审批和监管工作有关事宜的公告（2019 年第 56 号）》的要求，香精属于“可免登记的产品目录”。《食品安全国家标准 食品添加剂使用标准：GB 2760—2014》附录 B 的表 B.1 中明确提及“较大婴儿和幼儿配方食品中可以使用香兰素……最大使用剂量为 5 mg/100 ml……凡使用范围涵盖 0 至 6 个月婴幼儿配方食品不得添加任何食品用香料。”

鉴于香精目前没有药用标准，且组成成分复杂、质量控制标准较低，又缺乏药用安全用量范围及安全性数据，儿童用中药应慎重选择香精。若必须选择香精，应关注以下几点。①拟定适用人群若涵盖 0 至 6 个月婴幼儿，不建议选择香精。②加强香精原料的质量控制。由不同厂家生产的相同口味的香精，组成成分差异较大，因此应关注香精原料是来源于天然产物，还是合成化学品，并关注各成分所适用的儿童年龄段。③建议研究专属性较强的质量控制方法。目前对于香精执行的是食品安全国家标准，对不同口味的香精没有建立专属性方法。我国现有的香料香精生产企业有 1 000 余家[14]，且香精组成复杂，由多达十几种原料加工制成，而产品的质量标准控制指标较简单，也未明确规定使用范围和用量，建议研究专属性强的质量控制方法。

儿童用辅料一般应选择具有国家标准的辅料，包含药品标准、ChP 收载的辅料标准、国家药品监管部门批准的标准、食品标准等。一般不建议选用无国家标准的辅料，若必须选用，应对辅料安全性、质量可控性等方面进行充分研究，在制剂申报时提出辅料的关联审评申请。

另外，还需要关注以下问题，若选择的辅料具有药品标准，且具有明确的功能主治，应考虑辅料的功能主治与该中药制剂功能主治的关联性；若存在较强的关联性，且辅料用量已达到发挥治疗作用的用量，此时仅将其看作制剂中的辅料的做法欠妥。例如，蜂蜜收载于 ChP 2020 一部，收载内容为“【功能与主治】补中，润燥，止痛，解毒；外用生肌敛疮。用于脘腹虚痛，肺燥干咳，肠燥便秘，解乌头类药毒；外治疮疡不敛，水火烫伤。【用法与用量】15 ～ 30 g。”某制剂的功能主治与蜂蜜的功能主治相关性较强，并且选择蜂蜜作为辅料（其中蜂蜜的服用量接近甚至超过 15 g/d），这种情况下选择蜂蜜作为辅料就欠妥，应将蜂蜜作为处方药味列入。特别是在改变剂型、变更辅料种类删去蜂蜜时应充分考虑其对制剂有效性的影响。

**3.6** 重视儿童用药质量控制，保证儿童用药安全

质量控制是确保中药质量稳定均一的有效方式之一。由于中药的复杂性，在儿童用中药的质量研究中，应加强药材、饮片、生产过程、制剂的全过程质量控制，同时应关注对处方中活性较强成分或毒性药味成分的质量控制以及存在安全性担忧的成分及辅料的质量控制。

对于处方中含有的活性较强成分或毒性药味成分，应研究建立针对性较强的含量控制指标，并结合临床试验用样品或已上市中药产品的相关数据制定合理的含量限度。例如，麻黄具有发汗散寒、宣肺平喘的功能，含有盐酸麻黄碱和盐酸伪麻黄碱等成分，对多种呼吸系统疾病有良好效果，但若使用不当，轻者会出现烦躁不安、恶心呕吐，重者会出现心律失常、心肌梗死，甚至死亡，小儿、老年及体质虚弱患者应当慎用[15]。在治疗呼吸系统疾病的儿童用中药处方中，也会使用到麻黄，须研究建立麻黄的含量测定方法，并结合临床试验用样品等实际含量情况制定含量范围（上下限）。再如，罂粟壳具有敛肺、涩肠、止痛的功能，ChP 2020 一部收载的罂粟壳标准中描述："【注意】本品易成瘾，不宜常服；孕妇及儿童禁用，运动员慎用。"虽然标准中指出罂粟壳"儿童禁用"，但在已上市儿童用中药仍有使用。建议在后续的儿童用中药研发过程中，应关注罂粟壳的儿童安全用量，并应在制剂质量标准中研究建立吗啡的含量测定方法，制定含量范围（上下限）。儿童用中药制剂处方中应慎重使用大毒（剧毒）药味或现代研究发现有严重毒性的药味，应进行充分的安全性评估，并对毒性成分进行质量控制。对用于儿童时存在安全性隐患的辅料品种，建议在说明书中增加注意事项，如"儿童慎用"等，必要时应对辅料进行质量控制。

## 4 思考与建议

**4.1** 促进中医药优势病种药物的开发，选择适合儿童的剂型及规格

儿童绝不是成人的缩影，已上市儿童用中药的适应证主要集中在儿童常见病种，对于儿童重症、罕见病等疾病的治疗药物较少。中医儿科学荟萃了中华民族数千年来儿童疾病防治的丰富经验，已逐步形成了自己的理论和实践体系，应深入挖掘中药宝库中的儿童优势病种。近年，我国发布了一系列鼓励儿童用药开发的政策文件，儿童用药研发热情高涨，应加快中医药优势病种的药物开发，缓解儿童专用药物缺乏的状况。同时，充分考虑儿童用药特点，选择合适的儿童剂型及规格，提高临床用药顺应性及剂量准确性。研发适用于儿童的中药新药品种、新剂型、新规格等仍是我国中药药学工作者长期而艰巨的任务。

**4.2** 重视儿童用药中辅料的选择，加强儿童用辅料的安全性研究

目前可供选择的儿童用辅料种类较少，且缺乏儿童用辅料的安全性数据。在儿童用中药制剂研发过程中应关注辅料种类及剂量的选择，特别关注适用人群中是否含有年龄段较小的婴幼儿人群。对于选用的辅料，可参考 EMA、FDA、WHO 等网站发布的辅料用量数据，必要时要开展辅料的安全性研究，也可在非临床安全性研究中增加辅料对照组，切实保证儿童用中药临床应用安全，降低研发风险。

**4.3** 儿童用中药应尽量减少防腐剂、矫味剂等辅料使用，保证儿童用药安全

中药往往具有苦涩口感，需要通过添加辅料来掩盖气味、改善口感、提高顺应性。由于缺乏辅料的儿童用量的安全性数据，在儿童用中药研发过程中，如能满足中药制剂设计的基本要求，则应尽可能减少防腐剂、矫味剂等辅料的使用，保证儿童用药安全。

**4.4** 提高质量控制研究水平，确保药品质量稳定均一

在儿童用中药质量研究中，应加强药材、饮片、生产过程、制剂的全过程质量控制，提高质量控制研究水平，确保药品质量稳定均一。同时，还应关注处方中活性较强成分或毒性药味成分的控制及存在安全性担忧的辅料的控制。

## 参考文献：

[1] 牛振喜, 邢亚兵, 马姝丽. 儿童用药依从性及其影响因素分析[J]. 儿科药学杂志, 2022, **28**(1): 31-34.

[2] 李倩雯, 叶乔峰, 吕迁洲, 等. 我国儿童药品目录与数据库相关问题分析及对策[J]. 中国药物评价, 2021, **38**(3): 259-264.

[3] 刘 娟, 任连杰. 儿童用药新剂型—微片的评价和思考[J]. 药学与临床研究, 2021, **29**(5): 393-397.

[4] 王玲玲, 胡流芳, 张晓东, 等. 2005—2020年申请临床试验中药新药的审评审批情况分析[J]. 中草药, 2021, **52**(12): 3765-3774.

[5] 吴金星, 刘祥英, 胡佳华, 等. 2010 年—2019 年某儿童专科医院住院疾病构成分析[J]. 中国病案, 2022, **23**(1): 77-79.
[6] 赵 巍, 阳长明, 周思源, 等. 中药药学研究技术指导原则体系介绍[J]. 中国食品药品监管, 2021, (9): 56-63.
[7] 汪育仁, 王玉润. 中医儿科学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1985: 5-10.
[8] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《儿童用药(化学药品)药学开发指导原则(试行)》的通告(2020年第67号)[EB/OL]. (2020-12-31)[2022-06-05]. https://www. cde. org. cn/main/news/viewInfoCommon/95102a5facaf8fd4430d0916a24eab53.
[9] 国家食品药品监督管理总局. 总局关于发布儿科人群药物临床试验技术指导原则的通告(2016 年第 48 号)[EB/OL]. (2016-03-07)[2022-06-05]. https://www. nmpa. gov. cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20160307164401912. html.
[10] 高长玉, 李 冀. 《内经》的方剂学理论成就[J]. 中医药信息, 2005, **22**(3): 2-3.
[11] 杨 明, 傅超美. 中药药剂学专论[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 7.
[12] ICH. Addendum to ICH E11: Clinical Investigation of Medicinal Products in The Pediatric Population. E11(R1)[EB/OL]. (2016-08-25)[2022-06-05]. https://admin. ich. org/sites/default/files/inline-files/ICH_E11_R1_Step_2_25Aug2016_Final. pdf.
[13] 刘 涓, 任连杰. 《儿童用药(化学药品)药学开发指导原则(试行)》解读[J]. 中国新药杂志, 2021, **30**(23): 2147-2152.
[14] 张家浩, 穆 旻, 刘 华, 等. 浅析中美贸易摩擦对我国香料香精行业的影响[J]. 日用化学品科学, 2019, **42**(11): 8-12.
[15] 任海波, 王迎春, 麻景梅, 等. 麻黄的活性成分与临床应用进展[J]. 中国药物警戒, 2021, **18**(4): 396-399.

## 广告索引

**封二**：路博润管理（上海）有限公司
**封三**：天津市天大天发科技有限公司
**封底**：苏州海顺包装材料有限公司
**中彩插 1**：鲁南厚普制药有限公司
**中彩插 2**：《中国医药工业杂志》征订信息
**1538 页**：公益广告