儿童用口服溶液剂研发及审评中的药学关注问题

吴一凡，刘福利，王亚敏*
（国家药品监督管理局药品审评中心，北京 100022）

摘要：研究围绕儿童用口服溶液剂的特点，对相关行业指南及指导原则进行梳理分析，阐述研发及审评中的药学关注问题，以提高儿童用口服溶液剂的质量。

关键词：儿童用药；口服溶液剂；辅料；微生物控制；给药装置
中图分类号：R985　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)11-1579-04
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.11.008

Pharmaceutical Concerns in Development and Evaluation of Oral Solution for Pediatric Use

WU Yifan, LIU Fuli, WANG Yamin*
(*Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022*)

ABSTRACT: Based on the characteristics of oral solution for pediatric use, this paper summarizes and analyzes the relevant industry guidelines and guiding principles. In order to improve the quality of oral solution for pediatric use, the pharmaceutical concerns in research, development and evaluation are expounded.

Key Words: pediatric medicine; oral solution; excipient; microbiological control; dosage delivery device

口服溶液剂具有给药剂量灵活、患者顺应性好等优点，尤适于吞咽困难的老年患者和儿童人群，是儿童药品常用剂型。近年来，国家药品监督管理局（NMPA）、美国食品药品监督管理局（FDA）、欧洲药品管理局（EMA）发布了多个化学药品儿童用药相关指导原则。本研究重点对上述指导原则进行梳理，对儿童用口服溶液剂审评中原辅料选择、质量控制等问题进行总结，以期为儿童用口服溶液剂的研究和申报提供参考。

1 原辅料方面

1.1 原料药

在新药开发早期，建议综合考虑目标年龄段儿童的情况、剂型、原料药关键理化特性（生物药剂学分类系统分类情况）和稳定性等因素，选择适合的原料药形式（游离酸或碱、盐、晶型、溶剂化物等），以提高药物的可接受性[1]。对于口服溶液剂，原料药可选择具有更高溶解性的盐型，但需关注药物体内药动学特征的改变是否会影响药品的安全性和有效性[2]。

1.2 辅料

儿童用口服溶液剂的辅料通常包括着色剂、矫味剂（如蔗糖类甜味剂等）、抑菌剂、增溶剂[1]，主要作用是改善药物溶解度、提高药物稳定性、改良适口性等。

对于儿童用口服溶液剂的仿制药，辅料种类和用量建议与原研产品保持一致，申请人可提交与参比制剂中抑菌剂、矫味剂等不同的仿制药处方，但需阐述选择的理由，对于可能影响药物吸收或生物利用度的辅料需谨慎考量。

收稿日期：2022-08-29
作者简介：吴一凡(1987—)，女，主管药师，从事化学药品技术审评工作。
通信作者：王亚敏(1968—)，男，主任药师，从事化学药品技术审评工作。
E-mail：wangym@cde.org.cn

对于儿童用口服溶液剂新药，除需要按照相关技术要求考察原辅料相容性外，还需重点关注辅料在拟定儿童人群中的安全性。《儿童用药（化学药品）药学开发指导原则（试行）》指出[1]，在降低风险以及确保产品的功效、稳定性、适口性、微生物控制和剂量均匀性的前提下，应尽可能使用最少种类和最低用量的辅料；应关注具有潜在致敏或过敏性的辅料；注意评估辅料对原料药的吸收和生物利用度的潜在影响。

在辅料种类和用量方面，应考虑是否有相同给药途径下儿童药品的使用、给药周期及服用剂量是否相当。如引用新的辅料，应提供辅料或制剂的临床前安全性试验资料。

对于含有抑菌剂的制剂，应照《中华人民共和国药典》2020 年版（ChP 2020）四部通则 1121 进行抑菌效力试验，在稳定性试验末期进行抑菌效力检查。部分抑菌剂，例如苯甲酸及其盐类可能增加新生儿（4 周以下）发生黄疸的风险，对羟基苯甲酸酯类可能引起过敏反应，因此引入时需关注抑菌剂的潜在风险。

辅料的特殊安全性问题尤其需要关注。例如，丙二醇可能在 4 岁以下儿童体内蓄积，可能产生的不良反应包括中枢神经系统毒性、高渗透压引起的腹泻等；乙醇有引起儿童患者急性或慢性中毒的风险[1]。香精是常用的矫味剂，其成分包括酯类、醛类（如柠檬醛、香草醛、苯甲醛、癸醛、乙醛）等，其中小分子醛类为致突变杂质，针对其在儿童人群中的使用需严格检查和控制；对于单次服用剂量大的儿童口服溶液，致突变杂质的控制尤为重要。在申报资料中建议明确提供小分子醛类的种类，建立灵敏度符合要求的分析方法对致突变杂质进行检查，根据人用药品技术要求国际协调理事会（ICH）发布的《M7：评估和控制药物中 DNA 反应性（致突变）杂质以限制潜在致癌风险》等指导原则进行评估，建立合理的控制策略。

除 NMPA 发布的指导原则外，在儿童口服溶液剂研发过程中还建议研究者关注国外监管机构和行业协会发布的相关要求和信息。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，收集了欧美药品监管机构批准上市的药品中部分常用辅料在儿童人群中的用量，对辅料种类、用量的选择提供了安全性参考信息。

此外，EMA 在《人用药品说明书和包装标签中辅料相关信息指导原则》的附件中提示部分辅料具有潜在风险[3]，建议研究者结合患者生理特点、给药剂量、治疗周期、辅料作用等方面因素综合考量。部分口服给药途径制剂中需关注的辅料信息如表 1 所示。

2　质量控制方面

2.1　微生物控制

口服溶液剂在生产和使用过程中易受到污染，若处方中含糖类等甜味剂，微生物更易滋生。美国 Lannett 公司于 2019 年召回其产品左乙拉西坦口服溶液，原因为枯草芽孢杆菌（*Bacillus subtilis*）污染[4]；FDA 在普萘洛尔口服溶液、马来酸依那普利口服溶液的审评报告中均要求对洋葱伯克霍尔德菌（*Burkholderia cepacia*）进行检测并建立控制策略。

枯草芽孢杆菌群危害健康的可能性取决于微生物污染程度、治疗剂量和持续时间、患者的潜在状况等因素，免疫功能低下的患者可能会发生严重感染。洋葱伯克霍尔德菌广泛存在于土壤、植物和人体内，能在人与人之间进行传播，在免疫功能低下患者（如囊性纤维化和慢性肉芽肿病患者）中易引起感染，而且耐多种化学抑菌剂[5]。调研发现，药品生产中使用的纯化水、治疗门诊样品中均检出洋葱伯克霍尔德菌，且其为检出量最高的污染菌。2017 年 5 月 FDA 发布声明告知药品制造商，洋葱伯克霍尔德菌复合物在非无菌水性基质制剂中存在污染风险[6]。2021 年 9 月 FDA 发布了《非无菌药品生产中的微生物质量考量》行业指南草案[7]，阐述了非无菌水性基质药品受洋葱伯克霍尔德菌和其他微生物污染导致的药品不良事件、风险及控制。美国药典（USP 2022）<60 ～ 62> 章阐述了洋葱伯克霍尔德菌复合物试验、微生物计数试验、特定微生

表 1 《人用药品说明书和包装标签中辅料相关信息指导原则》收载的部分辅料信息

Tab.1 Information on Some Excipients Included in《Excipients in the Labelling and Package Leaflet of Medicinal Products for Human Use》

名称	包装标签上的信息及备注
阿司帕坦	阿司帕坦口服时会在胃肠道中水解，苯丙氨酸是其主要的水解产物之一；没有非临床或临床数据可用于评估 12 周以下婴儿使用阿司帕坦的情况；如果服药者患有苯丙酮尿症（PKU，一种罕见的遗传性疾病，由于身体不能正确清除苯丙氨酸，会导致苯丙氨酸积累），阿司帕坦可能是有害的
葡萄糖	如果患者对某些糖不耐受，请在服用前联系医生；不建议葡萄糖-半乳糖吸收不良的患者服用
蔗糖	如果患者对某些糖不耐受，请在服用前联系医生；不建议存在果糖不耐受、葡萄糖-半乳糖吸收不良或蔗糖酶-异麦芽糖酶缺乏等罕见遗传问题的患者服用
偶氮着色剂，如柠檬黄、日落黄、偶氮红、胭脂红、苋菜红、胭脂红、亮黑等	可能引起过敏反应
苯甲酸和苯甲酸盐	可能会增加新生儿（4 周以下）黄疸（皮肤和眼睛变黄）
对羟基苯甲酸酯类	可能引起过敏反应(可能延迟)
苯甲醇	可引起幼儿的严重不良反应，包括呼吸困难（喘息综合征）等；除非医生建议，否则不要用于新生儿（4 周以下）；3 岁以下幼儿服用不要超过 1 周，以避免在幼儿体内累积；如果患者处于怀孕或哺乳期，或患有肝脏或肾脏疾病，使用前请咨询医生或药剂师：因为大量苯甲醇会在母体体内积聚，并可能导致不良反应（如代谢性酸中毒），应谨慎使用高剂量，且仅在必要时使用，尤其是肝脏或肾脏受损的患者
乙醇	乙醇可能会改变其他药物的作用；如果患者正在服用其他药物，使用前请咨询医生或药剂师；如果患者怀孕或哺乳，或对酒精上瘾，或患有癫痫或肝脏疾病，请在服用前咨询医生或药剂师；与含有丙二醇或乙醇的药物联合用药可能会导致乙醇蓄积并引起不良反应，特别是对代谢能力低或不成熟的幼儿
甘露醇	有轻微的腹泻作用
环糊精类化合物，如阿法环糊精、倍他环糊精、伽马环糊精、磺丁基倍他环糊精、羟丙基倍他环糊精、随机甲基化倍他环糊精	关于环糊精对 2 岁以下儿童影响的信息不足，因此除非医生建议，否则请勿用于 2 岁以下儿童。当口服途径的每日给药剂量达 200 mg/kg 时，环糊精可能引起消化系统问题，如腹泻；在动物试验中，高剂量环糊精可引起可逆性腹泻和盲肠肿大
苯丙氨酸	对 PKU 患者有害
丙二醇和丙二醇酯	如果患者年龄不足 5 岁，服用本品前请告知医生或药剂师，尤其是需服用其他含丙二醇或乙醇的药物时；对于 5 岁以下患儿，含丙二醇制剂与作用于乙醇脱氢酶底物的药物（如乙醇）共同给药时，会出现不良反应；对于怀孕或哺乳期患者或肝肾功能受损的患者，除非医生推荐，请勿服用本品；尚未证明丙二醇会导致对动物或人体的生殖或发育毒性，但它可以通过母乳到达胎儿，因此对于怀孕或哺乳期患者，医生可能会在患者服药期间进行额外检查，服用含丙二醇药物时应个性化处理

物测试等内容。

药品审评中心（CDE）在《化学药品创新药上市申请前会议药学共性问题及相关技术要求》《化学药品创新药Ⅲ期临床试验前会议药学共性问题及相关技术要求（征求意见稿）》中均要求参照相关技术要求对洋葱伯克霍尔德菌进行研究，制定相应的控制策略[8—9]。对于儿童用口服溶液剂，除要按照 ChP 2020 四部附录进行微生物限度检查和控制外，还需对洋葱伯克霍尔德菌进行检查和控制。

ChP 2020 四部通则 1107《非无菌药物微生物限度标准》中明确要求根据原辅料及其制剂的特性和用途、制剂生产工艺等因素，对其他可能存在的具有潜在危害的微生物进行检查。申请人可针对制药用水等引入洋葱伯克霍尔德菌的风险进行评估，列入放行质量标准或注册标准。

口服溶液剂属于非无菌制剂，对于多剂量口服溶液需模拟临床实际使用情况，考察使用中的稳定性。考察项目包括物理化学稳定性、微生物限度等。研究样品建议包括稳定性试验末期样品。根据研究结果，在说明书相应项下列出使用中的稳定性信息，指导临床合理用药。

2.2 给药器及给药准确性

口服溶液的给药量须精准控制。例如某注册申请中拟定药品说明书的口服溶液用量为每天 0.8 ml，但附带提供的量器最低刻度为 1.5 ml，无法满足临床准确给药的需要。FDA 在 2011 年发布了《OTC 液体口服制剂分剂量量具指导原则》[10]，指出液体口服制剂的给药装置应标明经校准过的液体测量单位。

建议结合儿童口服溶液剂特性（单次最小给药

体积、黏度等），选择精密度符合要求的量取装置，采用色谱法测定药物量等方法对附带给药器的准确性进行考察，以确认给药的准确性。

同时，对于儿童口服溶液剂，需注意参照相关技术要求考察给药器和药液的相容性。

部分儿童口服溶液原研产品中附带的给药器是聚丙烯材质的精密刻度注射器，以防止幼儿口服时咬合造成给药器破碎，引发风险。仿制产品若附带的给药器采用玻璃材质，因幼儿口服给药时咬合造成给药器破碎引发的风险将显著增加，不建议使用。

3　总结与展望

我国近年先后出台了一系列政策文件，以鼓励和促进儿童药物的研发生产。新的《药品管理法》《药品注册管理办法》明确提出鼓励儿童用药品的研制和创新，对儿童用药品予以优先审评审批。口服溶液剂是常用剂型，建议研究人员参照相关行业指南及指导原则，关注辅料安全性风险、质量控制等方面，建立相关控制策略，提升儿童用药的质量。

参考文献：

[1] 国家药品监督管理局药品审评中心．儿童用药（化学药品）药学开发指导原则（试行）[EB/OL]．（2020-12-31）[2022-08-10]．https://www．cde．org．cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=b24aa57426796f1624dff698b233ba05．

[2] 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．

[3] EMA．Annex to the European Commission guideline on ‘Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use’(SANTE-2017-11668)[EB/OL]．(2019-11-22)[2022-08-10]．https://www．ema．europa．eu/en/documents/scientific-guideline/annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human_en．pdf．

[4] FDA．Lannett issues voluntary nationwide recall of levetiracetam oral solution, 100mg/ml due to microbial contamination [EB/OL]．(2019-12-18)[2022-08-10]．https://www．fda．gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/lannett-issues-voluntary-nationwide-recall-levetiracetam-oral-solution-100mgml-due-microbial

[5] 刘　旭, 赵德军．洋葱伯克霍尔德菌感染的临床特征及耐药性分析[J]．国外医药: 抗生素分册, 2020, **41**(2)：154-157．

[6] FDA．FDA advises drug manufacturers that Burkholderia cepacia complex poses a contamination risk in non-sterile, water-based drug products [EB/OL]．(2021-07-07) [2022-08-10]．https://www．fda．gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-advises-drug-manufacturers-burkholderia-cepacia-complex-poses-contamination-risk-non-sterile．

[7] FDA．Microbiological quality considerations in non-sterile drug manufacturing [EB/OL]．(2021-09-29) [2022-08-10]．https://www．fda．gov/media/152527/download．

[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《化学药品创新药上市申请前会议药学共性问题及相关技术要求》的通告（2021年第48号）[EB/OL]．(2021-11-25)[2022-08-10]．https://www．cde．org．cn/main/news/viewInfoCommon/9706a7a9df0842dfe6219890a9ace657．

[9] 国家药品监督管理局药品审评中心．关于公开征求《化学药品创新药Ⅲ期临床试验前会议药学共性问题及相关技术要求（征求意见稿）》意见的通知[EB/OL]．(2022-08-02)[2022-08-10]．https://www．cde．org．cn/main/news/viewInfoCommon/49a0f10cde397b4bd86ad6fdfc2f2a2f．

[10] FDA．Guidance for industry: dosage delivery devices for orally ingested OTC liquid drug products [EB/OL]．(2019-10-17)[2022-08-10]．https://www．fda．gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/dosage-delivery-devices-orally-ingested-otc-liquid-drug-products．