儿童钙补充剂药学研究的相关考虑

王宏亮，许真玉*
（国家药品监督管理局药品审评中心，北京 100022）

摘要：儿童期是身体生长发育的关键时期，充足的钙摄入是骨骼正常生长和健康发育的基本保证，因此儿童钙补充剂的研发、生产和质量控制至关重要。该研究以葡萄糖酸钙片、葡萄糖酸钙锌口服液、碳酸钙咀嚼片、碳酸钙 D_3 咀嚼片等为例，从原辅料、包材、处方工艺、质量研究等方面出发，浅析儿童钙补充剂药学研究的相关考虑，以期为业界提供相应参考。

关键词：儿童用药；钙补充剂；药学研究
中图分类号：R977.5　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)11-1588-05
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.11.010

Relevant Considerations on Pharmaceutical Research of Calcium Supplements for Children

WANG Hongliang, XU Zhenyu*
(*Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022*)

ABSTRACT: Childhood is a critical period for body growth and development. Adequate calcium intake is the basic guarantee for normal growth and healthy development of bones. Thereof, the development and quality control of calcium supplements for children are very important. Taking calcium gluconate tablets, calcium and zinc gluconate oral solution, chewable calcium carbonate tablets, calcium carbonate-vitamin D_3 chewable tablets as the examples, aiming to provide the corresponding references for the industry, this paper simply analyzes the relevant considerations on pharmaceutical research of calcium supplements for children from the aspects of raw materials, excipients, packing materials, formulation and process, and quality research.

Key Words: pediatric drug; calcium supplements for children; pharmaceutical research

儿童期是身体生长发育的关键时期，需要各种营养均衡摄入。儿童的营养主要来自食物补充，但由于挑食和不知节制、家长忽视引导、地区饮食习惯等因素，可能造成儿童体内微量元素偏低，如缺锌、缺钙等。我国大部分儿童都存在膳食钙摄入不足的情况。钙是构成骨骼和牙齿的主要矿物元素，充足的钙摄入是骨骼正常生长和健康发育的基本保证，也是骨量积累和获得最大峰值骨量的物质基础。儿童期和青春期是骨量增加的关键时期，此时骨骼迅速增长、骨密度增加、骨量积累。钙不仅仅关系到孩子的身高，与身体的健康发育也密不可分，充足的钙摄入形成的峰值骨量能够预防老年期骨质疏松[1]。儿童期钙摄入不足可能会增加骨折和佝偻病的风险，并且在以后的生活中难以达到最大骨量峰值[2—3]。研究表明，口服维生素 D 和钙补充剂能增加地中海贫血儿童的骨矿物质含量[4]。补钙对于治疗儿童肥胖、不同年龄段呼吸道反复感染都有一定的效果，这可能与微量元素锌、铁、钙会影响儿童免疫功能的重建有关[5—6]。从预防和治疗两方面考虑，保证儿童期的体内钙含量充足至关重要。

目前我国的儿童钙补充剂的种类主要包括有机钙类，能提高钙的吸收效率，如葡萄糖酸钙片等；无机钙类，其钙元素含量较高，如碳酸钙咀嚼片等；

收稿日期：2022-08-09
作者简介：王宏亮(1983—)，男，博士，副主任药师，从事药品技术审评工作。
通信作者：许真玉(1975—)，女，博士，主任药师，从事药品技术审评及审评管理工作。
E-mail：xuzhy@cde.org.cn

此外，一些复方制剂还能发挥其他的药理作用，例如碳酸钙 D_3 咀嚼片中的维生素 D_3 能促进钙的吸收，葡萄糖酸钙锌口服溶液中的葡萄糖酸锌能治疗儿童生长发育迟缓、食欲不振等缺锌引起的症状。考虑到补钙是一个长期过程以及儿童的依从性差等特点，主要以口服制剂为主。对于片剂等口服固体剂型，钙补充剂从口腔进入机体后，首先须在水或胃液中溶解才能吸收，因此制剂的溶解度很重要，一定程度上会影响吸收率。儿童补钙时应首选钙含量多、胃肠易吸收、安全性高、口感好、服用方便的钙补充剂，此外还应关注婴幼儿消化系统发育尚未成熟的生理特点，关注制剂的体外溶解性。在选择剂型时，需要根据孩子的咀嚼吞咽能力和喜好来决定，如果是无法吞咽片剂的儿童，应尽量选择冲剂或口服溶液。因此不同剂型的儿童钙补充剂在研发、生产和质量控制过程中应充分考虑到药物特性和目标年龄段儿童人群特性 2 个因素。

1 已上市儿童钙补充剂种类

国内已上市的儿童钙补充剂中的钙元素主要以有机钙和无机钙的形式存在，本研究以葡萄糖酸钙片、葡萄糖酸钙锌口服液、碳酸钙咀嚼片、碳酸钙 D_3 咀嚼片等儿童补钙剂为例，列举其适应证及用法用量，具体如下。

1.1 葡萄糖酸钙片

葡萄糖酸钙可参与骨骼的形成、骨折后骨组织的再建、肌肉收缩、神经传递、凝血并降低毛细血管的渗透性，用于预防和辅助治疗钙缺乏症，如骨质疏松、手足抽搐症、佝偻病，以及儿童、妊娠和哺乳期妇女、绝经期妇女和老年人的钙补充。用法用量为：口服；每次 1 ～ 4 片（以钙计为 45 ～ 180 mg），每日 3 次。

1.2 葡萄糖酸钙锌口服溶液

葡萄糖酸钙锌口服溶液是由葡萄糖酸钙、葡萄糖酸锌、盐酸赖氨酸组成的复方制剂，其中葡萄糖酸锌为补锌药，进入人体内可分解为葡萄糖酸与锌离子，锌离子经含锌酶作用后可促进核酸和蛋白质的合成、加速激素的合成和释放、促进细胞的生长和分裂[7]。该药用于治疗由于缺钙、缺锌引起的疾病，适用人群包括妊娠妇女、哺乳期妇女、婴幼儿等特殊人群。用法用量为：婴幼儿每日 5 ～ 10 ml（以钙计为 27 ～ 54 mg），成人每日 20 ～ 30 ml（以钙计为 108 ～ 162 mg），分 2 ～ 3 次饭后服用或遵医嘱。

1.3 碳酸钙咀嚼片

钙可维持人体神经、肌肉、骨骼系统、细胞膜和毛细血管通透性的正常功能。该药用于预防和治疗钙缺乏症，如骨质疏松、手足抽搐症、骨发育不全、佝偻病，以及儿童、妊娠和哺乳期妇女、绝经期妇女和老年人的钙补充。用法用量为：咀嚼后咽下；成人每次 1 片，每日 1 ～ 2 次（以钙计为 500 ～ 1 000 mg）；儿童每次半片，每日 1 ～ 2 次（以钙计为 250 ～ 500 mg）。

1.4 碳酸钙 D_3 咀嚼片

该品种系碳酸钙和维生素 D_3 的复方制剂，能补钙，同时由于维生素 D_3 参与钙、磷的代谢并促进吸收，对骨质形成起重要作用。该药用作儿童、妊娠和哺乳期妇女、围绝经期妇女、老年人等的钙补充剂，并帮助防治骨质疏松症。用法用量为：口服，咀嚼后咽下；成人每次 1 片，一日 1 ～ 2 次（以钙计为 500 ～ 1 000 mg），一日最大量不超过 3 片；儿童每次半片，一日 1 ～ 2 次（以钙计为 250 ～ 500 mg）。

其他种类的儿童钙补充剂还包括醋酸钙颗粒、维 D_2 乳酸钙片、赖氨酸磷酸氢钙片、牡蛎碳酸钙片等。

2 儿童钙补充剂药学研究的一般考虑

2.1 原料药、辅料和包材

在儿童钙补充剂开发早期应综合考虑药物剂型与原料药关键理化特性（如生物药剂学分类系统分类情况）等，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。同一种原料药可开发不同的给药途径和（或）剂型，以满足不同健康状况、疾病发展情况或行为特点的各年龄段儿童的治疗需求。例如，口服溶液的原料药应选择溶解性更高的盐型；而口服混悬剂则可选择溶解性较差的游离碱形式，以改善药物的口

味等[8]。儿童钙补充剂中使用的原料药如葡萄糖酸钙、碳酸钙、维生素 D_3 等的内控标准应不低于国内外药典标准。可通过颜色反应、特征反应、薄层色谱法和红外吸收光谱比对等方法鉴别原料药，检查干燥失重、溶液澄清度、酸碱度、氯化物、氢化物、蔗糖或还原糖类、酸中不溶物、硫酸盐、草酸盐、钡盐、铁盐、镁盐与碱金属盐、重金属（镉、汞）、砷盐等质量指标，还要进行含量测定，要求原料药含量应不低于药典标准。此外，须结合结构、处方、制备工艺路线及国外药典标准完善对杂质（包括有机杂质、潜在致突变杂质、残留溶剂等）和粒度的研究和控制，对原料药制定合理的内控标准。

选择合适的辅料是儿童钙补充剂药学研发中的关键要素之一。选择辅料时应充分考虑儿童的年龄、体质量、发育程度、给药频率、计划的疗程、常用的联合用药方案等可能导致的辅料暴露量增加的状况。在降低风险及确保药品的功效、稳定性、适口性、微生物控制和剂量均匀性的前提下，应结合安全性信息选择适用于目标年龄段儿童人群的辅料，同时应尽可能使用最少种类和最低用量的辅料，注意评估辅料对原料药的吸收和生物利用度的潜在影响。建议在儿童钙补充剂中不要使用着色剂、致龋齿的矫味剂（如高剂量的甜味剂等），某些需要情况下可采用其他策略和可替代方法。鼓励儿童药品开发时探索不含抑菌剂的开发策略[8]。

儿童钙补充剂所用包材需与该制剂类型相匹配，小规格、小包装更加符合儿童用药的需求。所选用包材的质量和性能应保证药品质量要求，且稳定性研究结果应支持包材的选择[9]。对于葡萄糖酸钙片、碳酸钙咀嚼片、碳酸钙 D_3 咀嚼片等固体片剂，其使用的内包材一般为瓶装或泡罩包装[9]。而葡萄糖酸钙锌口服液这类液体制剂，则一般为玻璃管制口服液体瓶等包装。此外，考虑到不同年龄段儿童对药物剂量的不同要求，可在包装中搭配多个剂量的给药装置，从而保证拆分剂量的准确性，以满足不同的用药需求[10]。

2.2 处方工艺

处方中的主药一般不得过量投料，若必须过量投料则应提供相关的研究资料以说明其必要性和合理性。在剂型选择方面，同一活性成分针对不同年龄段的儿童，需要开发不同的剂型，除了要遵循一般的剂型选择原则外，还必须考虑儿童应用的可接受性、应用的便捷性等问题[11]。对于辅料的选择，需要充分考虑儿童的年龄、体质量等各项生理指标，并结合剂型的特点，选择适宜的辅料进行处方筛选和优化。辅料的用量也应在常规用量（可参考美国 FDA 的非活性成分数据库）范围内尽可能减少。由于儿童群体的特殊性，为了使药物具有更好的溶解度、稳定性及口味，有时需要适当加入着色剂、矫味剂、香精等来提高依从性[12]。但同时这也意味着产生包括过敏和致敏风险在内的安全性问题，须严格控制这些辅料用量在每日安全用量范围内[13]。

生产工艺的选择应根据制剂的具体性质，确定合适的考察指标，对生产工艺及工艺参数进行详细研究，确定影响产品质量的关键工艺步骤和关键工艺参数，并建立有效的过程控制策略。此外，应关注生产过程中生产设备、容器等对原辅料的影响，制定相关控制措施，还应关注并制定生产过程中的环境控制措施，例如光照、温度等参数[9]。

2.3 质量研究

为保证儿童钙补充剂符合设计要求，需要结合目标药品的已有数据，对各项因素进行综合考虑，包括剂型、规格、处方工艺、口感、剂量准确性、剂量灵活性、给药器具、杂质控制、原辅包控制等，并对药品的关键质量属性进行概述[14]。一般情况下，儿童钙补充剂的质量属性应包括但不限于性状、鉴别、微生物限度、含量等，具体视品种而定[9]。同时，应基于儿童用药的特点，对药品进行全面的质量控制，拟定的质量标准控制项目和限度要求原则上应不低于国内外药典标准。此外，还应针对药品自身的制剂特点进行评价。通常须关注有关物质、元素杂质、溶出度及溶出行为、含量等。

对于处于快速生长发育阶段的儿童、青少年来说，钙补充剂用药普遍且需长期服用，因此要特别关注制剂中元素杂质的情况，并根据人用药品技术要求国际协调理事会（ICH）Q3D 元素杂质指导原则

的要求，通过科学和基于风险的评估来确定制剂中元素杂质的控制策略。金属元素杂质对儿童的危害显著，如铅对儿童神经系统的伤害是不可恢复的，可直接影响儿童智力和行为的正常发育；铈可能引起心内膜心肌纤维化；钠过多也会增加儿童高血压和心脏病的风险，还可能导致水盐代谢紊乱甚至造成脏器损伤[14]。此外，还应关注对铝元素的研究和控制[9]。

对于碳酸钙咀嚼片、碳酸钙 D_3 咀嚼片等片剂，须检查溶出度，检查方法和限度可参考国内外药典标准并依据研究结果拟定。应考察 3 批具有代表性的样品在不同 pH 值（pH 1.2、4.5、6.8 等）介质中的溶出曲线，考察溶出行为的批内和批间均一性。对于葡萄糖酸钙锌口服溶液等液体制剂，还应关注澄清度与颜色、有关物质和抑菌剂等研究内容[9]。在含量测定方面，儿童钙补充剂的检查方法和限度可参考国内外药典标准并依据研究结果拟定。在儿童钙补充剂的稳定性研究方面，应在研发时收集原料药和成人制剂的稳定性数据，并根据目标年龄段儿童人群的特点来初步评估儿童用药的目标药品质量概况[8]。儿童钙补充剂应参照稳定性试验相关指导原则开展稳定性研究，并结合药品的包装形式和说明书中的用法开展使用中的药品稳定性研究，考察指标应包括但不限于性状、微生物限度、含量等[9]。

3 儿童钙补充剂药学研究的关注点

3.1 处方工艺

对于碳酸钙咀嚼片、碳酸钙 D_3 咀嚼片等咀嚼片，应具有可口的味道和良好的口感，易于咀嚼与吞咽。因此，需采用多指标的综合评估方法对咀嚼片的处方条件进行筛选。葡萄糖酸钙锌等口服液体制剂本身就具有潜在的不稳定性，因此一般会加入稳定剂（如抑菌剂）。此时，应根据抑菌剂种类和用量的研究资料（包括抑菌效力试验、稳定性试验等），选择抑菌效力符合规定的最低有效浓度的抑菌剂。对于某些含维生素 D_3 的儿童钙补充剂如碳酸钙 D_3 咀嚼片，存在维生素 D_3 须过量投料的操作，但过量投料一般不得超过 20%，且不应采用过量投料的方式来补偿维生素 D_3 在生产过程中的降解[15]。

通常情况下，大部分儿童钙补充剂可采取与制剂类型相对应的生产工艺，并根据药品的关键参数选择合适的考察指标来实现质量控制。例如，碳酸钙 D_3 咀嚼片含有的维生素 D_3 用量少、性质不稳定，制备流程中的每一个环节都可能会对最终药品的质量造成影响。因此，整个工艺过程均要尽量避免光、热作用导致的维生素 D_3 降解，还须保证维生素 D_3 的含量均匀性符合要求。

3.2 质量研究

葡萄糖酸钙锌口服溶液由于是过饱和溶液，有析出沉淀的可能，应对澄清度与颜色进行控制。应将抑菌剂检查项订入质量标准，根据处方研究和稳定性考察结果等拟定合理的限度[9]。同时，应分别检测葡萄糖酸根、钙离子、锌离子、盐酸赖氨酸的含量。

咀嚼片（如碳酸钙 D_3 咀嚼片、碳酸钙咀嚼片）的硬度应适宜，既要能承受生产、包装、运输、分发等过程中的外力作用，又要便于目标患者人群进行咀嚼，一般要求小于 117.6 N（即 12 kgf），同时应对崩解时限进行研究[9]。如涉及分剂量使用，应设计功能性刻痕，在符合仿制口服片剂功能性刻痕设计和研究的一般要求的同时，还要证明各部分片剂在使用中的稳定性。另外，碳酸钙 D_3 咀嚼片的含量均匀度（维生素 D_3）应符合英国药典 2022 版附录Ⅻ C“3. Uniformity of content”或《中华人民共和国药典》2020 年版四部通则 0941 的规定[9]。且由于维生素 D_3 对光、热不稳定，在影响因素试验、加速试验、长期试验中含量呈下降趋势，因此碳酸钙 D_3 咀嚼片、碳酸钙 D_3 片等品种拟定的贮存条件应为“遮光、密闭、室温干燥保存”。脆碎度不仅可反映片剂的制备工艺情况，也与片剂的外在质量呈负相关、与溶出速率呈正相关、与崩解时限呈负相关，因此建议将其作为葡萄糖酸钙片的关键质量属性之一进行考察[16—17]。

葡萄糖为葡萄糖酸钙口服溶液生产工艺中的主要原料，有可能导致杂质 5- 羟甲基糠醛的产生，因此有必要对其进行检查和控制。此外，葡萄糖酸钙锌口服溶液需进行低温、冻融试验研究，其指标还

应包括澄清度与颜色、抑菌剂含量等[9]。对于对高湿条件具有一定敏感性或吸湿增重明显的药品，如葡萄糖酸钙片和碳酸钙咀嚼片，在稳定性试验中应注意对湿度的控制，在加速试验、长期试验中各项考察指标应无显著变化，考察结果应支持拟定的贮存条件和有效期。

4 结语

作为面向儿童人群的药物，儿童钙补充剂在原辅料和包材的选择、生产工艺和质量研究都符合要求的前提下，还应充分考虑到与儿童相关的安全性问题。本研究对已上市儿童钙补充剂的类型进行了总结，同时，以葡萄糖酸钙片、葡萄糖酸钙锌口服液、碳酸钙咀嚼片、碳酸钙 D_3 咀嚼片等儿童钙补充剂为例，从药学研究的一般考虑以及药学研究的关注点等 2 个方面出发，进行了初步探讨，以期为业界提供相应的参考。

参考文献：

[1] 王 蓉. 营养指导对儿童生长发育状况和营养水平的影响[J]. 解放军预防医学杂志, 2019, **37**(7): 32-33.

[2] BAKER S S, COCHRAN W J, FLORES C A, *et al*. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Calcium requirements of infants, children, and adolescents[R]. *Pediatrics*, 1999, **104**(5 Pt 1): 1152-1157.

[3] GREER F R, KREBS N F, American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Optimizing bone health and calcium intakes of infants, children, and adolescents[J]. *Pediatrics*, 2006, **117**(2): 578-585.

[4] MERCHANT R, UDANI A, PURI V, *et al*. Evaluation of osteopathy in thalassemia by bone mineral densitometry and biochemical indices[J]. *Indian J Pediatr*, 2010, **77**(9): 987-991.

[5] 冯佳宾, 李 娜. 锌、铁、钙缺乏与儿童肥胖研究进展[J]. 中国妇幼健康研究, 2021, **32**(8): 1234-1238.

[6] 宋春梅, 许 波, 晁玉瑾. 不同年龄反复呼吸道感染儿童体内锌、铁、钙及维生素 A、维生素 E 水平检测分析[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2020, **12**(12): 68-71.

[7] 刘薇芝, 胡汉昆, 刘 萍, 等. 葡萄糖酸锌药理作用与临床应用[J]. 医药导报, 2009, **28**(8): 1060-1061.

[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)[2022-06-16]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/95102a5facaf8fd4430d0916a24eab53.

[9] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于公开征求《第一批拟不推荐参比制剂化药品种药学研究技术要求》(征求意见稿)意见的通知[EB/OL]. (2021-02-20)[2022-06-16]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/c5d5ca3085b6b23924d71d97c6a417e2.

[10] 张慧丽, 兰丙欣, 田英娜, 等. 住院儿童用药剂型及包装规格的分析研究[J]. 中南药学, 2020, **18**(7): 1233-1238.

[11] 张建民. 儿童药物开发的机遇与挑战[J]. 药学进展, 2019, **43**(9): 641-643.

[12] 陈 鑫, 卢 安, 王向宇, 等. 儿童口服液体药物制剂的技术难点及研发策略分析[J]. 药学学报, 2021, **56**(1): 130-137.

[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] 梁 倩, 唐思远. 儿童用药：质量源于设计不是成人缩小版[N]. 经济参考报, 2021-09-01.

[15] 国家药典委员会. 关于碳酸钙D_3片国家标准修订的公示[EB/OL]. (2011-09-05)[2022-06-16]. https://www.chp.org.cn/gjyjw/hxyp/1851.jhtml.

[16] 祝莉莎, 杨鹏飞, 陶 虹, 等. 葡萄糖酸钙片脆碎度与产品质量的相关性[J]. 中国药品标准, 2018, **19**(2): 95-98.

[17] 薛 晶, 南 楠, 许鸣镝. 浅析葡萄糖酸钙片的一致性评价方法[J]. 中国药学杂志, 2018, **53**(20): 1794-1798.