浅谈儿童用药的口感设计和评价

丛端端，孙艳喆，耿 莹，杨志敏
（国家药品监督管理局药品审评中心，北京 100022）

摘要：儿童因其生理和心理发育特点，在对不良感觉的耐受性方面有别于成人，因口感不佳所导致的不良用药行为风险也相应较高，因此良好的口感设计和评价在儿童用药研发过程中具有重要的临床意义和价值。该研究将结合 2022 年 6 月发布的《儿童用药口感设计与评价的技术指导原则（征求意见稿）》对儿童用药口感设计和评价的一般考虑做简要探讨，以期抛砖引玉，促进各界对儿童用药口感设计和评价的关注，推动相关研究的进展，为研发单位开发更加适宜儿童需求的药品提供参考。

关键词：儿童用药；口感；易吞咽性；适口性；评价；设计
中图分类号：R985 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2022)11-1659-05
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.11.022

Opinion on the Design and Evaluation of the Oral Sensory Features of Pediatric Medications

CONG Duanduan, SUN Yanzhe, GENG Ying, YANG Zhimin
(*Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022*)

ABSTRACT: Children differ from adults in their tolerance to aversive feelings due to their physical and psychological developmental characteristics. They are also at a relatively higher risk of not taking medications as prescribed when the medication tastes unpleasant. Therefore, sound design and evaluation of the oral sensory features have important clinical significance and value in developing pediatric medications. This article briefly discussed the general considerations for the design and evaluation of the oral sensory features of pediatric medications based on the "Technical Guidance for the Design and Evaluation of the Oral Sensory Features of Pediatric Drugs (Draft)", which was released in June 2022, to draw attention of all parties to the design and evaluation of pediatric medications, evoke discussions, promote relevant research progress, and provide a reference for developing more suitable medicines for children's needs.

Key Words: pediatric medication; oral sensory feature; swallow-ability; palatability; evaluation; design

口服给药是临床最常用的给药方式，而口感是影响口服制剂临床应用的重要因素之一。儿童因其生理和心理发育特点，在对不良感觉的耐受性方面有别于成人，因口感问题所致的不良用药行为风险也相对较高。因此，良好的口感设计和评价在儿童用药研发过程中具有重要的临床意义和价值。

近年来，国内外监管机构在儿童用药口感方面进行了积极思考和探讨。继 2007 年 12 月发起“量身定制儿童用药”运动后，世界卫生组织（World Health Organization，WHO）于 2011 年 12 月 31 日发布了技术报告文件《儿童用药的开发：制剂需要考虑的要点》[1]，简要定义了适口性并强调了其对依从性的重要影响。国际人用药品注册技术协调会（The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use，ICH）在 E11（R1）指导原则中[2]，也把口感作为优化儿童用药疗效、降低用药风险的新

收稿日期：2022-10-27
作者简介：丛端端（1990—），女，博士，从事药品临床审评研究工作。

增考虑因素。欧洲药品管理局（European Medicines Agency，EMA）于 2006 年和 2013 年相继发布的思考性文件和指导原则中[3—4]，对不同口服制剂的口感设计关注点及在儿科人群开展口尝试验的基本评价原则和方法进行了阐述。而美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）也在强制和激励相结合的儿童用药法规政策的基础上，联合欧洲监管机构及产业界开展专题讨论，对既往发表的关于儿童口服制剂的易吞咽性和适口性研究方法，以及对已上市药品在目标人群中的口感评价进行回顾分析[5]。在 FDA 近期发布的多项行业指导原则或指导原则草案中，也都简要涉及了在口感方面的考虑[6—8]。

近年来，我国在儿童用药研发、生产等方面投入力度持续加大，不断完善、强化相关支持性法规和政策，鼓励企业积极开发符合儿童生理特征的儿童用药品种、剂型和规格，并相继发布多项儿科药物指导原则，为科学研发提供助力。国家药品监督管理局药品审评中心在 2020 年 12 月发布的《儿童用药（化学药品）药学开发指导原则（试行）》中提出了口服制剂应满足目标人群容易吞服并且适口性可接受的要求[9]，并将口感作为药学开发的考虑要点；为进一步明确和细化相关研究要求，起草了《儿童用药口感设计与评价的技术指导原则（征求意见稿）》（下简称《征求意见稿》）[10]，并于 2022 年 6 月向社会各界公开征求意见和建议。

由于药物的口感同时取决于药物的客观特性和目标人群的主观感受，在设计与评价时比其他药物特性相关因素更为复杂，本研究将基于《征求意见稿》，对儿童用药口感设计和评价的一般考虑做简要分析，旨在抛砖引玉，共同促进该指导原则内容的修订与完善。

1　现阶段良好口感的一般定位

口感通常被定义为对药物的剂型、质地、容积或体积（大小和形状）、气味、味道、余味等总体感官的评价，是以患者为中心的药物研发过程中所有经口服途径给药的制剂均应考虑的问题。目前关于口感，研究最多的两个核心评价维度包括易吞咽性和适口性，常被看作是患者可接受性评价的重要组成部分[11]。

由于每个个体的口感偏好通常取决于其自身经历和文化背景，口感设计目标很难统一，现阶段良好的口感一般定位在“易于吞咽并具有可被广泛接受的适口性”。对儿童具有明显诱惑力的口感通常不被认为是口感设计的目标，甚至还可能因此需要进一步改进包装方法或儿童安全装置以减低误用的风险，例如 St. Joseph® 糖果阿司匹林就曾因增加儿童误用风险而在美国引起广泛争议[12]。

此外，虽然采用额外的调制过程（如分割、碾碎、分散或溶解在液体中）或者使用与食物、饮料或乳汁等同服的方式也可能改善药物的口感，但上述操作均很难被标准化和定量化，且可能会导致给药剂量不准确，甚至影响药物的特性和药动学行为，因此应尽量以制剂本身具有良好的口感作为口感设计的首要目标，仅在已有证据证明无法进一步对制剂进行优化，且采用上述操作发生相容性问题风险较低时，将其纳入口感设计考量。

2　口感设计与评价的重点考虑因素

在进行儿童用药研发时，年龄适宜性是口感设计与评价时需要考虑的重点因素。儿科人群可依据生长发育的特点分为若干不同的年龄阶段，在 ICH E11（R1）指导原则的年龄段划分中，以 12 岁作为青少年阶段的起点[2]。一般认为，青春期阶段的患儿大多可以像成人一样吞服合理大小和形状的固体口服制剂，因口感不良而影响服药依从性的风险较小。当已上市成人用药计划扩展目标治疗人群年龄段至≥ 12 岁儿童时，在没有证据证明该制剂在成人中存在明显不良口感而影响服药行为的情况下，可不再针对儿童应用进行额外的口感评价。当目标治疗人群包括 <12 岁的儿童时，无论是儿童专用药还是拟扩展儿科适应证的成人用药，一般均需提供该目标人群口感可接受的充分证据或相应的口感评价信息。

在开展儿童易吞咽性试验和口尝试验时，应根据药物的特性，结合年龄段的划分，在目标人群年龄范围内合理分配样本量。需要注意的是，有时候

单纯基于年龄适宜性 / 典型年龄段划分的口感研发策略还不够充分，因为除受年龄因素的影响外，口感还可能受到生理和心理的发育程度、理解力、身体的协调能力以及临床状态等的影响[13]。因此必要时还应根据发育情况和疾病特征进行灵活的分层研究。如果选择的研究对象未能充分代表目标人群，则需要对口感评价结果是否可外推到未充分覆盖的年龄段或不同疾病特征组进行合理判断。

3 口感设计的基本思路

与食品不同，药品作为用于预防、治疗、诊断疾病，有目的地调节人的生理机能并规定有适应证或者功能主治、用法和用量的物质[14]，在口感设计时应以减少目标人群服药的不舒适感，提高服药依从性为主要目的，不需要特别追求层次丰富和多样化。在儿童药物研发的过程中，应注意在确保有效性和安全性的基础上，对口感进行设计，不应仅为追求理想的口感而延误必要的研发进程或影响药物的可及性。单纯新颖的口感设计通常不足以被独立认可为制剂创新性的体现。

在《儿童用药（化学药品）药学开发指导原则（试行）》中基于既往文献和技术指导原则，提供了部分口感设计和决策的参考信息。除此之外，针对目标人群的特征、临床应用条件和对已上市口服制剂的口感设计与评价信息的深入调研和分析，将有助于更好地把握患者群体对于口感的需求。

在儿童用药研发过程中，宜尽早启动口感设计。虽然可以直接从临床试验中获得对于口感的反馈并进行相应调整，但和其他制剂相关因素一样，越靠近使用端，解决口感问题的难度越大，成本也会相应提高。对于目标人群可能包含患儿的制剂，建议在处方开发期间即将口感与其他制剂相关因素（如剂型和剂量、辅料的类型和安全性、制备工艺等）一起进行选择和考虑。应关注口感设计对制剂性能和临床特征的影响，必要时开展相应的体外或体内支持性研究。

矫掩味技术的应用是口感设计的重要内容之一。目前常用的矫掩味技术大致可分为生理、物理和化学方法，其中生理方法主要通过添加甜味剂、矫味剂等手段以混淆大脑对于不良口感的感受，而物理和化学方法主要以降低药物溶解度，建立物理或分子屏障等手段来减少或阻断药物和味蕾的接触和相互作用。在选择儿科制剂的矫掩味物质和技术时，应注意参考《儿童用药（化学药品）药学开发指导原则（试行）》中提出的相关要求，充分结合制剂的体外释放特征和给药特性，重点关注矫掩味物质和技术在目标儿科人群中的安全性以及对药物特性的可能影响，在降低风险和满足产品性能需求的前提下应尽可能使用最少种类和最低用量的辅料。

4 口感评价的基本思路

儿童和成人用药的口感评价思路并无本质差异，在目标人群中通过易吞咽性试验和（或）口尝试验获得其对制剂在口腔内的整体口感评价信息至关重要。然而儿科人群在生理和心理学特点，安全性风险，伦理学考虑，口感评价方法的选择、设计和标准设定等方面具有特殊性，与成人口尝试验相比，在实际操作中面临诸多困难。因此，充分利用同适应证人群已上市口服制剂已有的口感相关研究资料，以及临床前研究（如体外评估方法、动物偏好实验或短暂摄取味觉测试等）和成人口感评价研究中获得的感官信息来辅助评价具有重要的临床价值。此外，同机制或具有相似活性特征的药物的口感评价信息及味觉相关的不良事件，也可为在研药物的口感评价提供一定参考。

在儿科口服制剂研发过程中，口感评价的研究策略和时机仍需基于“具体药物具体分析”的原则，结合特定药物的整体研发计划来科学、灵活地选择，《征求意见稿中》列举的评价过程和策略，仅为制定口感评价计划提供参考基础。综上，与口感设计一样，口感评价工作也宜尽早开展，以便及时发现和解决可能存在的口感问题，并在后续研发过程中对相应改善效果进行确认。一般建议在进入儿童临床研究阶段前通过临床前研究或成人口尝试验获得对口感的初步评价，以指导后续研发过程中口感相关信息的收集和研究设计。且在疗效确证性试验开展前，应尽量完成在目标人群中的口感评估（可作

为研究项目独立开展或嵌套在其他的临床研究中进行）。与其他干预性临床试验一样，口尝试验的开展需要获得伦理委员会审查批准。当受试者为儿童时，还需遵循《药物临床试验质量管理规范》，征得其监护人的知情同意和（或）本人同意。

5 口感研究与剂型相关性的分析

当儿科目标人群年龄跨度较大或者预期异质性较大时，在剂型、规格开发时可能需要更大的灵活性，尽可能为不能按照预期服药的患儿提供更多选择，而口感作为制剂相关因素，应在合理剂型设计的基础上，结合制剂特征进行考虑。

不同类型的口服制剂在进行口感评价时的侧重点不尽相同。吞咽前状态为固态的口服制剂，例如片剂或胶囊剂，大多需要对易吞咽性进行评价。而吞咽前状态（包括经溶剂或唾液分散溶解后状态）为液态的口服制剂，通常以适口性评价作为口感评价的主要内容。在《征求意见稿》中，简要列举了目前临床常见剂型以“易吞咽性”和“适口性”作为核心评价维度的口感评价思路，考虑到近年来制剂工艺和产业化水平的不断提高，持续有新剂型、新辅料及新制备工艺被开发用于儿童用药，可预计口感评价的思路在未来可能会进一步拓宽甚至转变。

6 其他讨论问题

既往文献资料和行业调查显示，很多方法都可以用于口感评价以获得必要的信息。国内外目前在儿童用药研发领域尚未就易吞咽性和适口性确立统一的评价方法和标准。在《征求意见稿》中，仅列举了部分相关评价方法和标准作为参考，给研发单位预留了灵活选择评价方法和标准的空间。建议研发单位在充分平衡获益 - 风险的基础上，尽早与审评机构沟通、讨论所选择口感评价方法及标准的合理性和适用范围。

对于临床使用中涉及额外调制过程（写入说明书）或确实需要与食物、饮料或乳汁同服以改善口感的情况，还应在考察对安全性有效性影响的基础上，额外开展相应条件下的适口性评价。

7 总结

满足儿童用药需求，保障儿童用药安全是当下儿童用药研发的重要目标，而开展口感设计和评价工作是改善儿童群体喂药难、喂不进问题的关键，推动该项工作将有助于促进以患者为中心的药物研发，使更多适宜的优秀药物服务于儿童。

目前关于口感设计和评价的认知仍然处于从“深蹲”到“起跳”的积累期，仍需进一步开发基于证据的研发策略和评估方法，以指导相关工作的规范化开展和实施。应积极开展针对儿童和成人味觉生理差异的基础研究，探索和开发桥接各种可用的体外、临床前和成人感官数据以外推其在儿科人群中口感评价的预测性方法，建立药品属性标准与口感的关联性，同时积极探讨新技术和新方法（如新的矫掩味技术、面部表情识别技术等）在口感设计和评价方面的应用价值。

此外，口感设计和评价并不是药物研发领域独自面对的课题。食品和饮料行业在口感设计和感官分析等方向已积累了非常多的经验和方法，目前药物研发过程中许多新的辅料和制剂工艺也源于食品和饮料工业，通过与相关领域的专家协同合作，借鉴其在口感设计和评价方面的专业知识、工具和方法，将显著提升儿童用药的研发实力。

参考文献：

[1] World Health Organization. Development of paediatric medicines: points to consider in pharmaceutical development. Annex 5, WHO Technical Report Series 970, 2012 [EB/OL]. [2022-06-17]. https://cdn. who. int/media/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/trs970/annex5trs-970. pdf?sfvrsn=699cdb68_8&download=true.

[2] ICH. Addendum to ICH E11: clinical investigation of medicinal products in the pediatric population, E11 (R1) [EB/OL]. [2022-06-17]. https://database. ich. org/sites/default/files/E11_R1_Addendum. pdf.

[3] CHMP. Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population [EB/OL]. [2022-06-17]. https://www. ema. europa. eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-formulations-choice-paediatric-population_en. pdf

[4] CHMP. Guideline on pharmaceutical development of

medicines for paediatric use [EB/OL]. [2022-06-17]. https://www. ema. europa. eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-development-medicines-paediatric-use_en. pdf.

[5] TERNIK R, LIU F, BARTLETT J A, *et al*. Assessment of swallowability and palatability of oral dosage forms in children: report from an MCERSI pediatric formulation workshop [J]. *Int J Pharm*, 2018, **536**(2): 570-581.

[6] Food and Drug Administration. Safety considerations for product design to minimize medication errors guidance for industry [EB/OL]. [2022-06-17]. https://www. fda. gov/files/drugs/published/Safety-Considerations-for-Product-Design-to-Minimize-Medication-Errors-Guidance-for-Industry. pdf.

[7] Food and Drug Administration. Quality attribute considerations for chewable tablets guidance for industry [EB/OL]. [2022-06-17]. https://www. fda. gov/files/drugs/published/Quality-Attribute-Considerations-for-Chewable-Tablets-Guidance-for-Industry. pdf.

[8] Food and Drug Administration. Use of liquids and/or soft foods as vehicles for drug administration: general considerations for selection and in vitro methods for product quality assessments [EB/OL]. [2022-06-17]. https://www. fda. gov/media/114872/download.

[9] 国家药品监督管理局药品审评中心. 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]. [2022-06-17]. https://www. cde. org. cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=b24aa57426796f1624dff698b233ba05

[10] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于公开征求《儿童用药口感设计与评价的技术指导原则(公开征求意见稿)》意见的通知[EB/OL]. [2022-06-17]. https://www. cde. org. cn/main/news/viewInfoCommon/ae21267106ed09c6c8c86f47e98c447a.

[11] MISTRY P, BATCHELOR H, SPaeDD-UK project (Smart Paediatric Drug Development-UK). Evidence of acceptability of oral paediatric medicines: a review [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2017, **69**(4): 361-376.

[12] CONNOLLY C A. Children and drug safety: balancing risk and protection in twentieth-century america [M]. London: Rutgers University Press, 2018: 96-123.

[13] 苏 敏. 儿童药物的剂型设计[J]. 药学进展, 2019, **43**(9): 655-666.

[14] 全国人民代表大会常务委员会. 药品管理法[EB/OL]. [2022-06-17]. https://gkml. samr. gov. cn/nsjg/fgs/201909/t20190917_306828. html.