

儿童口服用药特点及新剂型研究进展

谷福根*(内蒙古医科大学附属医院药学部,呼和浩特 010050)

中图分类号 R944;R985 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)08-1099-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.08.22



摘要 儿童是一个特殊的用药群体,其解剖、生理及心理特征均与成人存在较大差异,研发适合儿童特点的口服药物新剂型面临诸多挑战。适合儿童口服剂型种类少、规格单一,无法满足儿童临床用药需求。近年来,微型口崩片、微片、口溶膜、口服多微粒型制剂、口服粉剂、咀嚼胶囊等儿童用新剂型已获批上市,展现出明显临床优势。含药果冻、含药奶粉、口服凝胶、不含防腐剂的单剂量口服液体制剂,以及用前可重构口服液体制剂的单剂量固体制剂等新剂型,可能是未来儿童口服制剂的重要补充。此外,一些儿童口服给药装置的出现,也为方便儿童用药和保证给药剂量的准确性提供了有利条件。

关键词 口服给药;儿童;特殊人群;新剂型;用药依从性;给药装置

Characteristics of pediatric oral dosing and research progress in new dosage forms

GU Fugen(Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China)

ABSTRACT Children are a specific population of drug use and there exist obvious differences in anatomy, physiology and psychology between children and adults. The development of child-appropriate oral dosage forms faces many challenges. Few types and specifications of oral dosage forms suitable for pediatric use lead to failure to meet the clinical need for pediatric dosing. In recent years, some child-appropriate new dosage forms, such as orodispersible mini-tablets, micro-tablets, oral dispersible films, oral multi-particulate dosage forms, oral powder, and chewable capsules, have been approved for marketing and further exhibit obvious clinical advantages. Meanwhile, other new pediatric oral preparations, such as drug-containing oral jelly, drug-containing milk powder, oral gel, preservative-free single-dose oral liquid preparations, and single-dose oral solid preparations that need to be reconstituted into liquid before use, may become an important supplement to pediatric oral preparations in the future. Additionally, the emergence of some new pediatric oral dosing devices will also provide a strong guarantee for convenient and accurate dosing in children.

KEYWORDS oral dosing; children; special population; new dosage forms; compliance; dosing device

儿童的解剖和生理功能与成人有明显差异,且会随年龄增长而发生变化,从而影响体内药动学。因此,不能简单地将成人的药物有效性和安全性等临床研究数据外推到儿童。相较于成人,儿童口服给药普遍存在吞咽困难、剂量规格需求差异大、对味道和口感要求高、用药配合度差以及对安全性要求高等问题。当前上市的药物中,适合儿童的口服剂型种类少,规格较为单一,无法满足儿童临床用药需求^[1]。为解决儿童用药剂量不易调节的问题,临床上常采用分剂量的方法用药,如将成人用普通片剂压碎或研磨成细粉,或打开胶囊壳倾出药粉后,将药粉分成数份直接服用,或加水或饮料制成悬液,甚至与食物混合后服用。这些不规范的用药操作,一方面难以保证剂量准确,另一方面也会造成药品污染及其稳定性的改变,进而影响药物的体内溶出、吸收和临床疗效,并引发安全性问题^[2-3]。因此,研发剂量易调节、适合儿童年龄特点的口服剂型意义重大。近年来,

国内外围绕儿童口服制剂的研究较多并取得了诸多进展,部分制剂已获批上市并应用于临床^[4]。为更好地推动儿童口服新制剂的研发,笔者分析了儿童的生理与药动学特点及影响其口服用药依从性的因素,对近年来口服制剂新剂型和新型给药装置等的研究进展进行了综述,旨在为儿童口服新制剂的研发提供重要参考。

1 儿童口服用药特点

1.1 儿童生理与药动学特点

儿童年龄涵盖从新生儿到青少年的多个发育阶段。因儿童的解剖和生理特征等均处在不断变化之中,导致其在药动学、药效学及安全性等方面与成人存在明显差异^[4]。例如,儿童食管的长度和直径与成人有明显差异,从而影响药物服用后进入胃的时间。幼儿食管的蠕动和括约肌发育不成熟,易出现胃-食管反流,这不仅会改变药物转运时间,还会影响实际到达胃内的药物量。此外,儿童在胃生理如胃内pH、胃液体积及胃排空时间等方面与成人有差异,也会影响药物在胃内的吸收,尤其对弱酸性药物的影响更为明显^[5]。

* 第一作者 主任药师,硕士生导师,博士。研究方向:药物新剂型。E-mail:fgczh@sina.com

儿童与成人在肠内转运时间、肠表面积和渗透性、胆汁分泌、肠内菌群以及转运系统等方面同样存在差异,会导致药物吸收能力与成人不同^[6]。尤其是新生儿肝药代谢酶系统发育尚不成熟,导致其对药物的代谢能力较弱;新生儿期的肾小球过滤率、肾小管分泌和重吸收功能尚未成熟,也可导致新生儿对药物及其代谢物的排泄功能较差,上述因素均会增加药物在新生儿体内蓄积和产生毒性的可能性^[7]。

1.2 儿童口服用药依从性影响因素

儿童口服用药依从性的影响因素涉及处方组成、剂型、服药频率与服药体积等。对于口服液体制剂,良好味道和口感将会提高儿童的用药依从性,故在液体制剂中添加矫味剂或采用掩味技术非常必要。服药频率也影响儿童的用药依从性,与一日3次或4次给药相比,一日1次或2次给药方案可显著改善用药依从性。此外,对于口服液体制剂,儿童可接受的服药体积一般认为约等于儿童一次吞咽的量,大约0.27 mL/kg^[4]。有学者认为,对于婴儿或学步期儿童,一次服药体积应不超过2 mL,而对于3~7岁儿童,每次服药体积应不超过5 mL^[8]。欧洲药品管理局发布的一项关于儿童药品开发的草案指南建议,对于4岁以下儿童,每次最大服药体积为5 mL;对于4~12岁儿童,最大服药体积为10 mL^[9]。对于口服固体制剂,其体积大小将是影响儿童接受度和用药依从性的主要因素,而其味道对依从性的影响相对较小^[2]。譬如,对于片剂尺寸的可接受性,若2岁以下儿童服用,通常认为直径超过3~5 mm的片剂是不可接受的。

1.3 儿童口服制剂的特殊要求

1.3.1 易于吞咽,使用安全性高

相较于成人,儿童(特别是新生儿、婴儿)的咽部和食管较狭窄,因此,易于吞咽是儿童用口服制剂的首要考虑因素。普通片剂、胶囊等体积较大,儿童服用时易发生吞咽困难,可能引起喉腔堵塞,甚至窒息,还有食管滞留和损伤的危险。口服溶液、滴剂、混悬剂、糖浆剂等液体制剂易于吞咽,通常被认为是儿童的理想口服剂型,但其处方中常含防腐剂,存在一定安全性问题。

1.3.2 剂量易于调节,使用方便

儿童群体年龄差异大,世界卫生组织推荐儿童应基于体重确定给药剂量,而美国FDA推荐儿童基于体重或体表面积确定给药剂量。因此,理想的儿童制剂应有多种规格,便于不同年龄段儿童调节剂量,满足其用药准确性需求。

1.3.3 外形美观,口感好

口服制剂的口感与儿童用药的依从性密切相关,儿童对不良味道的敏感性远高于成人。已有研究证实,90%以上的儿科患者用药依从性欠佳的主要原因是药物的不良味道^[10]。此外,制剂形状、大小、气味、颜色等也会影响儿童用药依从性。儿童普遍喜欢带颜色的制

剂,但出于安全性考虑,除非必要,儿童用制剂应避免使用着色剂。

1.3.4 对辅料的安全性要求高

药用辅料在儿童口服制剂中使用普遍,已有研究证明其并非均呈生理惰性,当服用量超过特定值,同样会导致毒副作用^[11]。目前,多数药用辅料对成人的安全性和毒性较明确,而对儿童的安全性资料有限。由于儿童代谢和排泄功能不成熟,一些辅料用在儿童口服制剂中,会产生不良反应,甚至产生较大的毒性^[12]。因此,为保证用药安全性,在儿童口服制剂的研发过程中,应使用安全性明确的辅料,且用量应尽可能小。

2 儿童口服制剂新剂型

2.1 微型口崩片

口崩片(oral disintegration tablets, ODT)是一种可在口腔内快速崩解的口服固体制剂,可置于口中崩解分散后服用或整片吞服。ODT通常起效快,生物利用度高^[13]。儿童服用ODT虽较方便,但其剂量规格固定,剂量调节灵活性较差。为克服上述缺陷和不足,近年来国外已广泛开展了对小体积、剂量可灵活调节的微型ODT的研究。微型ODT的直径一般在2~4 mm,在口腔中可快速崩解,可用于6个月以上儿童。例如, Thabet等^[14]采用直接压片法,制备了马来酸依那普利微型ODT,其处方中含有主药、预混辅料Ludiflash[®](一种直压型预混辅料),以及硬脂富马酸钠、黄氧化铁等,规格有0.25 mg和1.0 mg两种,在水中崩解时间仅为8 s,可采用口服注射器给药,也可采用鼻胃管给药。Eduardo等^[15]采用半固体微挤出3D打印技术,制备了氢氯噻嗪的微型ODT,半固体打印处方组成包括40.4%的药物、30.3%的交联羧甲基纤维素钠、8.1%的聚维酮K30、18.2%的单水乳糖、3.0%的香蕉香精和纯化水等。将上述化合物按照固-液比为40:60加水制成可通过注射器挤出的均匀湿团,通过优化打印参数,最后打印制成大小为4.6 mm×1.7 mm、规格为10 mg的微型ODT。体外研究发现,该制剂药物含量、含量均匀度均符合相关要求,体外崩解时间短于180 s,20 min体外溶出约80%,符合60 min溶出大于60%的相关规定;该制剂兼具固体制剂和液体制剂的优点,便于儿童使用。再如,盐酸托莫西汀是一种选择性去甲肾上腺素摄取抑制剂,可用于治疗儿童注意缺陷和多动障碍。Özyılmaz等^[16]首先采用研磨法制备了盐酸托莫西汀-β-环糊精包合物(最佳摩尔比为7:3),以掩盖药物苦味,然后以10%Pardeck ODT[®](一种直压型预混辅料)为崩解剂、11.42%微晶纤维素 Avicel PH-101和20.83%甘露醇为填充剂、1.67%蔗糖为矫味剂、1%硬脂酸镁为润滑剂,采用粉末直接压片法制备该药物的微型ODT,其规格为25 mg,直径6.5 mm,片重120 mg;体外研究显示,该制剂外观、药物含量、脆碎度等均符合有关质量要求,体外崩解时间约为15 s,体外30 min累计

溶出 86.8%，符合美国药典的有关规定，化学稳定性良好并具有较好口感。

2.2 微片

微片也称迷你片，通常指直径在 3~6 mm 或仅限于直径 < 2 mm 的片剂^[17]，目前国内外均未见有监管指南对其进行准确定义。微片既保持了液体制剂吞咽方便、剂量易调节的优点，同时又具有固体制剂化学稳定性好、可掩味及生产成本低等特点，适用于不同年龄段儿童的服药需求，有望取代目前儿童广泛接受的口服液体剂型。譬如，一项随机交叉研究比较了儿童对 2 mm 微片和糖浆剂的可接受性，结果发现，对于 6 个月~5 岁儿童，即使一次服用数量较多的微片，受试儿童对微片的接受性也优于 3 mL 糖浆剂；而对于 2~28 d 的新生儿，2 mm 微片也可顺利完成吞咽，且受试儿童对其的接受性优于 0.5 mL 的糖浆剂^[18]。另有研究发现，2 岁以上儿童将微片与软性食物一起服用，其接受性优于与饮料同服^[19]。

微片因每个单元含有相同剂量的药物，既可作为单一片剂使用，也可多个片剂一起使用以满足剂量需求。对于较大儿童，微片还可装入胶囊使用，以避免一次服用多个片剂。此外，含有不同药物的微片，可根据临床治疗需要制成固定剂量的复方制剂，装入胶囊或装袋后使用，每种药物的剂量及比例可灵活调节。当然，微片也存在一些不足，如对处方的组成要求较高，需特殊的压片设备，生产效率较低等^[17]。目前，国外已有多个微片产品获批上市，详见表 1。

2.3 口溶膜

口溶膜(orally dissolving film, ODF) 也称口腔分散膜，是一种在口腔中可快速分散或溶解并释放药物的单层或多层膜状制剂^[20]。服用时无需用水，剂量调节灵活，部分药物可经颊黏膜吸收，多数药物被吞咽后经胃肠道吸收，非常适合于 3 岁以下儿童使用。一项对出生 2 d~12 个月的 150 名新生儿与婴儿完成的随机交叉试验结果显示，受试儿童对 ODF 的接受性和吞咽性均优于不含药糖浆剂，其总体接受率高达 95.3%^[21]。

儿童结核病治疗用药异烟肼现上市制剂有片剂、糖

浆剂以及注射剂。儿童服用异烟肼片剂吞咽困难，常压碎后服用，剂量准确性差，且味道不佳导致依从性差；糖浆剂中含防腐剂，且运输和储存成本高；注射剂使用不便，会带来一定疼痛，儿童接受度较低。为方便儿童用药，提高用药依从性，Chachlioutaki 等^[22]以天然材料普鲁兰为膜材，辅以 1%~3% (m/V) 羟丙基甲基纤维素，采用电纺丝法制备异烟肼 ODF，其载药量为 11.8%，包封率为 98.1%，尺寸为 1.5 cm × 1.5 cm；该制剂在人工唾液中可在 5 s 内崩解，30 s 内可使药物完全溶出。该 ODF 使用方便，剂量易调节，儿童用药依从性好，是儿童用抗结核药的理想剂型。

目前，可供 4 岁及以上儿童使用的处方药昂丹司琼 ODF (Zuplenz[®]) 已在美国上市，可用于预防儿童化疗引起的呕吐，其处方由药物、羟丙基甲基纤维素、聚环氧乙烷、黄原胶、丁羟甲苯、碳酸氢钠、碳酸钙、赤藓糖醇、甘草酸单铵、三氯蔗糖、薄荷香精、二氧化钛、胶态二氧化硅等组成，规格有 4、8 mg 两种，面积分别为 3.5、7.1 cm²。使用时将其放在患儿舌上，经 4~20 s 崩解后随唾液吞下即可，无需用水服用，是现有口服液体制剂的理想替代制剂。

2.4 口服多微粒型制剂

口服多微粒型制剂 (multi-particulate dosage forms, MDF) 常由含药颗粒、微丸或微片等多个剂量单元构成，一般以胶囊或袋装形式上市^[4]。该种剂型改善了儿童吞咽性，同时也增加了剂量调节的灵活性。此外，由于粒径小、含药微粒在胃肠道分布广，降低了胃肠道局部药物浓度，发生胃肠道局部刺激和中毒的风险大幅降低，也改善了药物的生物利用度^[9]。由于 MDF 是固体制剂，处方中无需使用对于儿童安全性存疑的防腐剂、抗氧化剂等辅料，但其分剂量和包装需更加专业化的设备和配件，从而增加了生产成本。

MDF 可直接服用，或与水、牛奶、果汁等混合后服用，或将胶囊/药袋打开，将内容物撒在软的食物 (如苹果酱、酸奶、布丁等) 上再服用。与食物或饮料一起服用，可掩盖药物不良味道，改善用药依从性。然而，此种服用方法可能改变药物的体内吸收，进而影响药物的疗

表 1 目前国外上市微片制剂产品

商品名称(活性成分)	临床用途	包装与规格	生产商
Orfiril Long [®] (丙戊酸钠)	用于 10 岁及以上儿童癫痫	袋装/胶囊装直径 2 mm 的缓释包衣微片	德国 Desitin Arzneimittel 公司
Episenta [®] (丙戊酸钠)	用于儿童癫痫	胶囊装微片，规格为 150、300 mg；袋装微片，规格为 500、1 000 mg	英国 Desitin 公司
Desitrend [®] (左乙拉西坦)	用于 6 岁及以上儿童癫痫	棒状袋装直径 2 mm 的薄膜包衣微片	英国 Desitin 公司
Kalydeco [®] (依伐卡托)	用于 6 岁及以上儿童囊性纤维化	棒/条状袋装直径 2 mm 的微片	美国 Vertex 制药公司
Orkambi [®] (鲁马卡托/依伐卡托)	用于儿童囊性纤维化	口服微片	美国 Vertex 制药公司
Meptin [®] (盐酸丙卡特罗水合物)	用于儿童哮喘、支气管炎和肺气肿引起的呼吸困难	直径 5 mm 的微片	日本 Otsuka 制药公司
Tecfidera [®] (富马酸二甲酯)	用于儿童多发性硬化症	内含微片的胶囊	美国 Biogen 公司
Vumerity [®] (富马地罗昔美)	用于儿童多发性硬化症	内含微片的胶囊	美国 Biogen 公司
Lamisil [®] (盐酸特比萘芬)	用于 4 岁及以上儿童抗真菌(头癣)治疗	棒状袋装/胶囊装直径 2 mm 的薄膜包衣微片	美国 Novartis 公司
Slenyto [®] (褪黑素)	用于儿童入睡和睡眠障碍、孤独症	泡罩装直径 3 mm 的薄膜包衣微片	以色列 Neurim 公司
Creon [®] (胰酶)	用于 6 个月及以上儿童的慢性胰腺囊性纤维化	肠溶微片	荷兰 Solvay 制药公司
Pancrease MT [®] (胰酶)	用于婴幼儿慢性胰腺囊性纤维化	胶囊装直径 2 mm 的肠溶包衣微片	瑞典 McNeil 公司

效。此外,若上述含药物混合物没有被全部吞服,可导致实际服用剂量偏小。

2024年美国Neurocrine生物技术公司推出了一种治疗迟发性运动障碍症的MDF产品——Sprinkle胶囊(Ingrezza[®]),该胶囊中装有缬苯那嗪微粒,有40、60、80 mg 3种规格。胶囊内容物可洒在一汤匙的软食物上服用,方便吞咽困难的儿童用药。

2.5 含药果冻

为了改善用药依从性,掩味通常是儿童口服制剂研发中的必要步骤。含药果冻处方使用了甜味剂和芳香剂,味道和口感好,服用时无需用水,受到儿童的青睐。例如,盐酸甲氧氯普胺是一种常用止吐药,但味苦,影响儿童用药依从性。为克服上述缺陷,Karaiskou等^[23]研制了该药的儿童用果冻型制剂,其处方组成为明胶、蔗糖、人工草莓香精、石榴汁及纯化水等,重5 g,含药2.5 mg,呈椭圆形果冻样,其大小为25 mm×10 mm×10 mm;体外溶出试验显示,10 min内药物溶出可达90%,可用于预防2岁以上儿童化疗引起的呕吐,有望提高此类患儿的用药依从性。

2.6 固定剂量复方制剂

对于儿童人类免疫缺陷病毒感染的治疗,可考虑使用以分散片形式存在的固定剂量复方制剂。现已开发了一种含齐多夫定和拉米夫定固定剂量的复方分散片,该制剂呈长条形,可被均分成8个剂量单元,便于根据儿童体重进行剂量调节;每个剂量单元在少量水中即可快速溶解分散,服用方便,可用于1个月的婴儿到18岁的青少年使用^[24]。

2.7 口服粉剂

类似于散剂,口服粉剂包括干糖浆(含有糖或甜味剂的粉末)、颗粒剂(粒径<2 mm)以及细颗粒剂(粒径<500 μm),其稳定性良好、有效期长。通常加甜味剂或芳香剂以改善口味,使儿童乐于接受。服用前一般需用水重构,如溶解或混悬在水中后再使用滴管、杯子或注射器服用,也可直接倒入口中用水吞服。该剂型在日本儿童用抗菌药物中应用较普遍,常以单剂量袋装形式出现,服用前无需再次称量药物重量^[25]。

2.8 含药奶粉

对乙酰氨基酚是儿童常用退热药,其溶解度差,且味苦,现上市的儿童用制剂为口服混悬型滴剂,尽管采用了掩味技术,但仍具有不良味道,影响儿童用药依从性。为克服上述缺陷,Shah等^[26]采用喷雾干燥法,以蔗糖、三氯蔗糖为甜味剂,可可粉为芳香剂,制备了该药的喷雾干燥奶粉。喷雾液处方组成(质量比)为12.5%药物、25%蔗糖、0.2%三氯蔗糖、7.5%可可粉、54.8%奶粉。该制剂为淡棕色球形粉末,具有芳香甜味,流动性良好;药物以无定型被奶粉骨架包裹,在水和液态奶中可分别在15 s及30 s内完全溶解,溶解后口感与稳定性良好,儿童接受度高。

2.9 咀嚼软糖

为方便儿童预防结核病,提高预防用药的依从性和效果,Kean等^[27]采用温度依赖的溶胶-凝胶制备工艺,研制了异烟肼可咀嚼软糖,其处方包括药物、80%(m/V)明胶、4%聚乙烯吡咯烷酮、1%硬脂酸镁、2%泊洛沙姆407、山梨醇、枸橼酸、芳香剂、着色剂及水。该制剂外观呈亮红色,形似小熊,质地结实,规格为100 mg,重1.425 g,高17.7 mm,宽10.5 mm,厚8.6 mm;体外溶出液的pH(6.3)接近唾液正常pH,且在不同pH(1.2、6.8、7.4)的介质中,75 min时药物溶出均接近完全。此外,该制剂的柔韧与弹性好,易嚼碎,稳定性良好,包装、储存及服用方便,外形、味道、口感均受到儿童喜爱,可用于2岁及以上儿童。

2.10 其他新剂型

近年来,还有不少口服凝胶、含药口香糖和棒棒糖等口服固体新制剂被开发上市。患儿将上述新制剂置于口中或颊与牙龈之间吮吸,可在口腔内缓慢崩解或溶解,从而启动药物的释放与吸收^[28]。这些制剂对于儿童而言,易于服用,处方组成易于调节,且吮吸过程使得药物在口腔内可保持与黏膜有较长的接触时间,有利于发挥药物的局部或全身作用。欧盟还上市了布洛芬咀嚼胶囊,克服了传统胶囊的吞服方式,可在口腔内咀嚼后服用,从而提高了儿童用药依从性^[29]。

3 儿童口服给药装置

为方便儿童用药并保证剂量准确,研发儿童口服给药装置意义重大。对于儿童液体口服制剂,通常需根据其年龄或体重计算给药体积,故上市制剂一般会在其包装中配备专用的体积量具。为简化用药过程和准确给药,近年来,研究人员还研发了多种儿童用液体制剂的给药装置。譬如,带刻度的改良奶瓶和可接在液体容器上各种形状的奶嘴,可通过更换不同体积的液体容器,灵活调节给药剂量。另外,还可将不同体积注射器与奶瓶集成在一起,便于液体制剂的准确给药^[30];或将奶嘴与带刻度注射器整合,制成针筒式喂药器,也能很好地保证给药剂量的准确性^[31];儿童如需要服用更小体积的液体制剂,也可采用口服给药注射器给药,但需注意注射器的大小和液体制剂的性质(如黏度)均可能影响剂量的准确性^[32]。

为便于儿童服用MDF,近年来国外成功研发了专用给药装置。譬如,X-药用吸管就是一种MDF给药装置(图1),其基本结构是一长中空管、两端开口,药物可以粉末、小丸或颗粒的形式填充在中空管中;给药时可将该中空管插入水、饮料等液体中使用,不仅能实现准确用药,对儿童群体来讲也具更好的依从性^[33]。同时,该吸管还可弯曲使用,满足卧床儿童使用。未来的药用吸管还可考虑采用可食用材料制备,儿童在服药后可食用吸管。

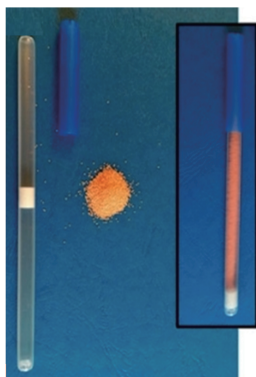


图1 用于多微粒固体剂型给药的X-吸管

微片体积与规格小,剂量易调节,但对于年龄较大的儿童,一次服用较多数量,在实际操作中具有一定困难。为解决上述问题,一种专用于微片给药的产品——Mini-tablet dispenser(微片分配器)已投放上市^[34],其结构见图2。这是一种使用方便灵活、患者友好的微片计数和调剂设备,可直接在标准药片容器中进行操作,能确保每次分配剂量的准确性,减少浪费和错误。另外一种专利给药装置名为 Multiparticulate dispenser(微粒型制剂分配器),是一种能够同时处理多种微粒或微片的设备,能使药物以多种形式如颗粒、粉剂、微球、微片等同时进行分配,通过精确的计量系统,确保每次分配的药物剂量准确无误,减少浪费和误差。

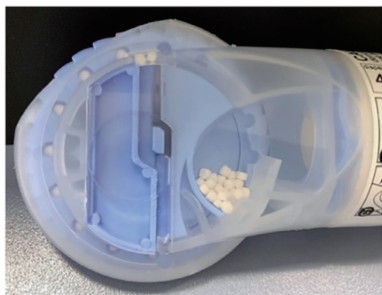


图2 可用于微片计数和调剂的给药装置

4 结语与展望

基于儿童的特殊生理及药动学特点,制备一种适于不同年龄段儿童的口服药物剂型是十分困难的。理论上口服液体制剂是儿童优先使用的剂型,但该类制剂存在药物溶解度、稳定性差、易被污染、生产运输成本高及易出现用药错误等问题。因此,该类制剂未来的发展趋势应是不含防腐剂的单剂量口服液体制剂,或制成单剂量固体制剂形式如药物颗粒或粉末装在小袋或带测量装置的瓶中,临用前重构成液体制剂,但该类制剂生产过程相对复杂、成本较高,也难以广泛应用。

近年来国外已上市的微型ODT、微片、ODF、MDF、口服粉剂、咀嚼胶囊等儿童口服固体新剂型,可克服常规口服固体制剂体积大、儿童吞咽困难、剂量调节灵活性及用药依从性差等缺陷,多数产品已在海外得到广泛应用,受到儿童患者的普遍青睐,但这些制剂在我国迄

今尚处于空白,因此建议应加大研发力度并推动更多产品获批上市。含药果冻、含药奶粉、口服凝胶、咀嚼软糖等其他儿童口服新剂型目前还处于实验室研究阶段,距临床应用尚需较长研发周期。

最后,需要强调的是,在儿童用口服新制剂研发过程中,还有其他较多问题和挑战需要面对和解决,如对辅料安全性要求高、临床试验中伦理问题、市场规模小及企业盈利差致研发动力不足等^[35-36],因而需要政府有关部门在政策、财政等方面加大对儿童制剂研发扶持力度。令人可喜的是,近年来国家卫生健康委等多部委已连续多次出台《鼓励研发申报儿童药品清单》等相关举措,同时,随着2019年新修订的《药品管理法》及《药品注册管理办法》等的实施,国家进一步加大了儿童用药品的研发支持力度,尤其重点关注开发儿童适宜的药品新剂型和小规格制剂,并对儿童用药品予以优先审评审批,还优先考虑将其纳入国家基本药物目录和基本医疗保险药品目录。有充分理由相信,未来我国在儿童口服新制剂的研发方面必将迎来广阔发展空间,呈现良好的应用前景。

参考文献

- [1] 李宁,蒋境兴,武英茹,等. 中国儿科药品常用剂型研究进展及前景分析[J]. 药物评价研究, 2022, 45(1): 193-200.
- [2] 钱建钦,陶巧凤,吴纪恒,等. 儿科临时调配口服制剂发展现状[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(12): 1565-1571.
- [3] CARMACK M, BERDE C, MONUTEAUX M C, et al. Off-label use of prescription analgesics among hospitalized children in the United States[J]. Pharmacoeconom Drug Saf, 2020, 29(4): 474-481.
- [4] KHAN D, KIRBY D, BRYSON S, et al. Paediatric specific dosage forms: patient and formulation considerations [J]. Int J Pharm, 2022, 616: 121501.
- [5] BATCHELOR H K, MARRIOTT J F. Paediatric pharmacokinetics: key considerations[J]. Br J Clin Pharmacol, 2015, 79(3): 395-404.
- [6] CASTANER O, GODAY A, PARK Y M, et al. The gut microbiome profile in obesity: a systematic review[J]. Int J Endocrinol, 2018, 2018(1): 4095789.
- [7] MUHARI-STARK E, BURCKART G J. Glomerular filtration rate estimation formulas for pediatric and neonatal use [J]. J Pediatr Pharmacol Ther, 2018, 23(6): 424-431.
- [8] MEYERS R S. The past, present, and future of oral dosage forms for children[J]. J Pediatr Pharmacol Ther, 2024, 29(1): 22-31.
- [9] European Medicines Agency. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use[EB/OL]. (2013-07-31)[2025-10-08]. <https://www.tga.gov.au/resources/resources/international-scientific-guidelines-adopted-australia/guideline-pharmaceutical-development-medicines-paediatric-use#:~:text=Guideline%20on%20pharmaceu>

tical%20development%20of%20medicines%20for%20paediatric, Categories%3A%20Quality%20%7C%20Pharmaceutical%20development%20TGA%20annotations%3A%20Nil.

- [10] 丛端端,孙艳喆,耿莹,等. 浅谈儿童用药的口感设计和评价[J]. 中国医药工业杂志,2022,53(11):1659-1663.
- [11] 苏昕玥,杨艳君,朱毛毛,等. 适用儿科制剂的辅料创新研究技术体系、策略与发展趋势[J]. 中国中药杂志,2022,47(21):5700-5707.
- [12] SAITO J, AGRAWAL A, PATRAVALE V, et al. The current states, challenges, ongoing efforts, and future perspectives of pharmaceutical excipients in pediatric patients in each country and region[J]. *Children*,2022,9(4):453.
- [13] WIEDEY R, KOKOTT M, BREITKREUTZ J. Orodispersible tablets for pediatric drug delivery: current challenges and recent advances[J]. *Expert Opin Drug Deliv*,2021,18(12):1873-1890.
- [14] THABET Y, WALSH J, BREITKREUTZ J. Flexible and precise dosing of enalapril maleate for all paediatric age groups utilizing orodispersible minitables[J]. *Int J Pharm*,2018,541(1/2):136-142.
- [15] EDUARDO D T, ANA S E, JOSÉ B F. A micro-extrusion 3D printing platform for fabrication of orodispersible printlets for pediatric use[J]. *Int J Pharm*,2021,605:120854.
- [16] ÖZYİLMAZ E D, COMOGLU T. Development of pediatric orally disintegrating mini-tablets containing atomoxetine hydrochloride- β -cyclodextrin inclusion complex using experimental design[J]. *Drug Dev Ind Pharm*,2022,48(11):667-681.
- [17] ZUCCARI G, ALFEI S, MARIMPIETRI D, et al. Minitablets: a valid strategy to combine efficacy and safety in pediatrics[J]. *Pharmaceuticals*,2022,15(1):108.
- [18] KLINGMANN V. Acceptability of mini-tablets in young children: results from three prospective cross-over studies [J]. *AAPS PharmSciTech*,2017,18(2):263-266.
- [19] KLINGMANN V, LINDERSKAMP H, MEISSNER T, et al. Acceptability of multiple uncoated minitables in infants and toddlers: a randomized controlled trial[J]. *J Pediatr*,2018,201:202-207.
- [20] GUPTA M S, KUMAR T P, GOWDA D V, et al. Orodispersible films: conception to quality by design[J]. *Adv Drug Deliv Rev*,2021,178:113983.
- [21] KLINGMANN V, POHLY C E, MEISSNER T, et al. Acceptability of an orodispersible film compared to syrup in neonates and infants: a randomized controlled trial[J]. *Eur J Pharm Biopharm*,2020,151:239-245.
- [22] CHACHLIOUTAKI K, TZIMTZIMIS E K, TZETZIS D, et al. Electrospun orodispersible films of isoniazid for pediatric tuberculosis treatment[J]. *Pharmaceutics*,2020,12(5):470.
- [23] KARAIKOU S G, KOUSKOURA M G, MARKOPOULOU C K. Modern pediatric formulations of the soft candies in the form of a jelly: determination of metoclopramide content and dissolution[J]. *Pharm Dev Technol*,2020,25(1):20-27.
- [24] LIU F, RANMAL S, BATCHELOR H K, et al. Patient-centered pharmaceutical design to improve acceptability of medicines: similarities and differences in paediatric and geriatric populations[J]. *Drugs*,2014,74(16):1871-1889.
- [25] SAITO J, SHOJI K, MIYAIRI I, et al. Drug formulation for pediatric oral antimicrobial agents in Japan: current status, prospects, and challenges[J]. *Pediatr Infect Dis J*,2023,42(8):e298-e303.
- [26] SHAH H S, SYAMALA U, CHAUDHARI K, et al. Process modelling, scale-up and characterization of acetaminophen spray dried milk powder as novel pediatric dosage form[J]. *Pharm Res*,2022,39(11):2885-2903.
- [27] KEAN E A, ADELEKE O A. A child-friendly anti-infective gummy formulation: design, physicochemical, micromechanical, and taste sensory evaluation[J]. *Drug Deliv Transl Res*,2024,14(5):1319-1337.
- [28] MAWAZI S M, AL-MAHMOOD S M A, CHATTERJEE B, et al. Carbamazepine gel formulation as a sustained release epilepsy medication for pediatric use[J]. *Pharmaceutics*,2019,11(10):488.
- [29] 王洋洋,佟若菲,孙燕燕,等. 我国与欧盟儿童非处方药(化学药品单方制剂)适宜剂型与规格对比研究[J]. *药物评价研究*,2025,48(9):2401-2408.
- [30] STRICKLEY R G. Pediatric oral formulations: an updated review of commercially available pediatric oral formulations since 2007[J]. *J Pharm Sci*,2019,108(4):1335-1365.
- [31] WALSH J, BICKMANN D, BREITKREUTZ J, et al. Delivery devices for the administration of paediatric formulations: overview of current practice, challenges and recent developments[J]. *Int J Pharm*,2011,415(1/2):221-231.
- [32] YIN H S, PARKER R M, SANDERS L M, et al. Liquid medication errors and dosing tools: a randomized controlled experiment[J]. *Pediatrics*,2016,138(4):e20160357.
- [33] RAWAT S S, RAI A, RATHI R, et al. Medicated straw: an innovative drug delivery system for paediatrics[J]. *Expert Opin Drug Deliv*,2023,20(3):313-314.
- [34] HEJDUK A, LULEK J. Dispensing of minitables: has the problem been resolved[J]. *Int J Pharm*,2022,619:121666.
- [35] MALKAWI W A, ALRAFAYAH E, ALHAZABREH M, et al. Formulation challenges and strategies to develop pediatric dosage forms[J]. *Children*,2022,9(4):488.
- [36] MFOAFO K A, OMIDIAN M, BERTOL C D, et al. Neonatal and pediatric oral drug delivery: hopes and hurdles [J]. *Int J Pharm*,2021,597:120296.

(收稿日期:2025-10-27 修回日期:2026-04-08)

(编辑:孙冰)