新生儿用药分剂量操作及其国际管理现状

汪凤梅, 张骁, 吴凡, 郑彩虹* (浙江大学医学院附属妇产科医院药剂科, 杭州 310006)

摘要: 新生儿作为儿科的特殊人群, 其生理特点决定其药动学、药效学与成人存在很大不同, 用药剂量变异性大, 具有胎龄、体质量依赖性等特点。目前很多剂型不适用于新生儿治疗, 一般通过对儿童或成人制剂分剂量操作、临时配制液体制剂等方法来改善, 但分剂量操作存在辅料的安全性、复配溶液的稳定性、有效性等问题。本文主要对国内外新生儿用药分剂量操作现状及相关的操作规范和标准进行概述, 旨在为国内新生儿分剂量操作提供参照, 提高国内新生儿用药的安全性和可及性。

关键词: 新生儿用药; 分剂量; 辅料; 临时配制; 标准

中图分类号: R969.3

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2022)12-1572-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.12.010

引用本文: 汪凤梅, 张骁, 吴凡, 等. 新生儿用药分剂量操作及其国际管理现状[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(12): 1572-1579.

Divided-dose Operation of Neonatal Medicines and Its International Management Status

WANG Fengmei, ZHANG Xiao, WU Fan, ZHENG Caihong* (Department of Pharmacy, Women's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310006, China)

ABSTRACT: As a special population in pediatrics, neonatal pharmacokinetics and pharmacodynamics are very different from adults due to their physiological characteristics. The drug dose is highly variable and has the characteristics of gestational age and body weight dependence. At present, many dosage forms are not suitable for neonatal treatment. Generally, they can be improved by sub-dosing operation of children or adults, temporary preparation of liquid preparations and other issues. This article mainly summarized the current status of the domestic and foreign neonatal drug administration and related operating norms and standards, aiming to provide a reference for the domestic neonatal divided dose operation and improve the safety and accessibility of domestic neonatal medication.

KEYWORDS: neonatal medicines; divided-dose; excipients; extemporaneous preparation; standard

新生儿是一类特殊的患者群, 包括早产新生儿与足月新生儿。新生儿机体的各项机能较成人还不完善, 在药动学、药效学、给药途径和药物相关毒性等许多方面与成人不同。新生儿给药剂量具有胎龄和体质量依赖性, 即根据胎龄和体质量给予剂量, 随着胎龄、体质量增长, 给药剂量在变化, 而且早产儿的出生胎龄、体质量不一, 目前医院使用的固体制剂大多为片剂、胶囊剂, 且是按照儿童或成人需求的剂量生产的, 不适宜新生儿治疗, 需通过分剂量操作、临时配制液体制剂来改善新生儿用药的问题^[1]。目前各家医院分剂量操作方式等操作方法不一, 福棠儿童医学发展研究中心新生儿临床药师组牵头发起了儿科用药分剂量调查, 国内 20 多家医院参与, 包括专科医院、妇产科医院及含有妇产科、儿科的综合医院, 对于分剂量操作的需求及分剂量模式各

不相同, 操作误差大, 普遍反映缺少标准及参考依据, 分剂量操作过程中存在剂量准确性、微生物限度、分装后的稳定性及安全性等多种问题。本文主要对国内外新生儿用药分剂量操作现状及国际上相关的操作规范和标准进行概述, 尤其提供很多国际上其他医院的做法及相关数据库, 为国内新生儿分剂量操作提供参考, 提高国内新生儿用药的安全性和可及性。

1 新生儿用药现状及分剂量操作

新生儿药品商业化程度低, 目前市售药物主要根据成人的用药需求生产, 药品说明书中很少明确标注儿童、新生儿这些特殊人群的用法用量。2021 年, 一项关于新生儿重症监护病房(Neonatal Intensive Care Units, NICU)的超说明书和未经许可的(Off-label and Unlicensed, OLUL)药物治疗系统评价研究^[2]纳入 2011–2020 年发表的 23 篇研究,

作者简介: 汪凤梅, 女, 硕士, 副主任药师 E-mail: fmwang@zju.edu.cn

*通信作者: 郑彩虹, 女, 博士, 主任药师, 博导 E-mail: chzheng@zju.edu.cn

共纳入 6 762 例患者, 来自世界不同地区的 80 个 NICU, 结果发现 43.5% 处方中的药物涉及超说明书使用, 11.1% 处方中涉及未经注册许可的药物治疗。大多数研究发现, >50% 的新生儿暴露于 ≥1 种 OLUL 药物, 10 篇研究中 >90% 的新生儿暴露于 OLUL 药物。截至 2021 年, 在中国 6 000 多家制药企业中, 专门生产儿童药品的只有 10 多家。在生产的 3 500 多种制剂中, 适宜的药物仅占药品总数的 2%~6%, 专供儿童用的仅 60 种(含中成药, 占整个制剂品种的 1.71%), 因此, 新生儿超说明书用药在国内同样不可避免^[3], 新生儿不能吞服片剂或胶囊, 且所需剂量常常小于单一最小包装, 即使是儿科药物, 其剂量、剂型也很难适合新生儿使用。药剂师或护士需要根据医师处方, 按照可接受的操作标准, 将药物重新调配成合适的制剂形式以供新生儿临时使用, 这种操作称为分剂量操作, 是对新生儿现有剂型的有效补充^[4]。

2 分剂量操作类型及常用的分剂量药物

分剂量操作在新生儿科不可避免, 但关于分剂量操作的信息, 如哪些药物可以被分剂量操作, 操作程度和准确性如何, 分剂量操作后对生物利用度的影响等均了解甚少。因此, 英国建立了儿科药物分剂量系列项目^[5]进行小剂量分装调查, 结果显示分剂量涉及的剂型及操作频率为片剂 61.6%、静脉注射剂 21.0%、袋装剂 9.7%、透皮贴剂 3.2%、栓剂 1.9%、胶囊 1.3% 和雾化剂 1.3% 等。中国湖州市妇幼保健院对新生儿分剂量用药进行了调查^[6], 分装药物占全部口服药物的 6.22%, 涉及 12 种药物, 分剂量使用频次排前 3 的品种分别为氟康唑分散片、阿奇霉素干混悬剂、左甲状腺素钠片, 占分剂量总频次的 87.16%。武汉儿童医院/武汉市妇幼保健院对新生儿口服片剂分剂量使用情况调查^[7]结果显示共有 16 个品种, 分剂量使

用频次排前 3 的品种分别为维生素 B₂、左甲状腺素钠片、熊去氧胆酸片, 占分剂量总频次的 80.3%。

福棠儿童医学发展研究中心新生儿临床药师组牵头发起的新生儿用药分剂量调查显示, 涉及临时调配的药品共 54 种, 见表 1, 剂型主要有片剂、颗粒剂、混悬剂、溶液剂, 分剂量操作模式主要为磨粉、剪片、掰片、切片、拆开胶囊、粉末分装、液体刻度吸管分取等。与英国分剂量药品相比, 中国口服液体剂型较少, 片剂较多, 分装难度更大。其中前 20 种分装药物占分剂量总频次的 80.24%。见表 2。

对于口服制剂的分剂量操作后储存形式, 由于缺乏统一标准, 各国实践也往往不同^[8-9]。研究显示国外临时制剂方法各不相同, 如英国、丹麦、挪威和瑞典以液体制剂为主; 比利时、克罗地亚、法国和瑞士以小胶囊为主; 芬兰、苏格兰和意大利以粉剂为主; 德国、西班牙和斯洛文尼亚几种形式都有; 日本通常将粉末和颗粒分装成小袋, 服用前加水或糖浆制成液体服用^[10]。

口服液的制备相对较快, 分剂量服用方便, 然而临时配制的口服液很难确保理化性质和微生物学的稳定性。口服胶囊和粉剂往往比口服液具有更大的稳定性, 但制备时间较长, 且需要许多不同的剂量, 以满足不同年龄的要求。

3 分剂量操作中存在的问题

分剂量操作配方一般参照药典或出版的文献或由当地医院药剂人员研发。王莹琪等^[11]对儿科分剂量操作临时配制液体制剂进行了调研, 分剂量操作面临的问题主要有临时配制剂量的准确性, 分剂量操作的计算误差, 因取样量较小导致剂量的不准确; 分剂量操作由于破坏了原有剂型, 可能会对药物的稳定性和生物利用度产生未知的影响, 如肠溶胶囊去壳后生物利用度可能会降低,

表 1 中国 20 家医院新生儿科常见临时配制药物

Tab. 1 Common extemporaneous compounding of neonatology department of 20 hospitals in China

临时调配剂型	药品
片剂	氢氯噻嗪片、左甲状腺素钠片、苯巴比妥片、螺内酯片、维生素 B ₂ 片、地高辛片、普罗帕酮片、卡托普利片、莫沙必利片、叶酸片、双环醇片、利可君片、双嘧达莫片、复方磺胺甲噁唑片、氢化可的松片、利奈唑胺片、制霉菌素片、枸橼酸西地那非片、熊去氧胆酸片、维 D ₂ 磷酸钙片、氟康唑片、甲钴胺片、托吡酯片、甲泼尼龙片、盐酸普罗帕酮片、琥珀酸亚铁片、辅酶 Q10 片、酒石酸美托洛尔片、丁二磺酸腺苷蛋氨酸肠溶片
颗粒剂/散剂/干混悬剂	阿奇霉素干混悬剂、布拉氏酵母菌散剂、蒙脱石散、地衣芽孢杆菌颗粒、门冬氨酸鸟氨酸颗粒剂、茵栀黄颗粒、枯草杆菌二联活菌颗粒、赖氨酸锌颗粒、头孢克洛干混悬剂、醋酸钙颗粒
胶囊剂	熊去氧胆酸胶囊、氟康唑胶囊、维生素 E 软胶囊、更昔洛韦胶囊
溶液剂/混悬剂	布洛芬混悬液、右旋糖酐铁口服溶液、葡萄糖酸钙锌口服溶液

表 2 中国 20 家医院新生儿科前 20 种分剂量药品及使用频次

Tab. 2 Top 20 divided-dose medicines and their frequency of use in neonatology department of 20 hospitals in China

药品名称	使用频次/%
枸橼酸莫沙必利片	14.44
双歧杆菌三联活菌胶囊	11.94
左甲状腺素钠片	8.84
熊去氧胆酸胶囊	7.81
氢氯噻嗪片	7.33
维生素 B2 片	8.95
螺内酯片	4.22
葡醛内酯	3.51
叶酸片	3.39
葡萄糖酸钙锌口服溶液	2.31
苯巴比妥片	2.29
布拉氏酵母菌散剂	1.63
双环醇片	0.82
熊去氧胆酸片	0.76
蒙脱石散	0.65
地衣芽孢杆菌颗粒	0.64
卡托普利片	0.55
地高辛片	0.53
布洛芬混悬液	0.52
利血生片	0.43

一些缓控释制剂也不适于研磨,临时制剂有效期的制定也需要经过物理、化学和微生物稳定性的科学考量等;临时配制制剂辅料的安全性也是一个很重要的问题,新生儿由于肝脏代谢酶发育不完善,与成人对药物辅料成分的代谢程度不同,对成人或儿童制剂分剂量操作时必须考虑辅料的成分及对新生儿的潜在毒性。

3.1 剂量的准确性

临时调配的主要原因是剂型不合适以及剂量太大。临时调配剂量的准确性难以保证,原因是分装及使用时的取样量都较小,此外临时液体制剂的调配过程中缺少相应的分装或取样仪器。新生儿临时调配制剂的体积通常比较小,英国儿科临床药师调查发现需要将口服或静脉用体积控制在<0.1 mL 的操作占了所有手工操作的 25.2%^[12]。目前几乎没有文献考察小剂量分装的准确性,并且缺乏一致性操作依据,也很少有文献考察分剂量操作差异对新生儿造成的后果,尤其是那些治疗指数狭窄的药物。2020 年英国一份由新生儿和儿科药剂师小组(neonatal and paediatric pharmacists group, NPPG)制作并得到皇家儿科和儿童健康学院(Royal College of Paediatrics and Child Health, RCPCH)认可的儿童口服液体药物目前选择状况声明^[13]中认为,在理想情况下为确保剂量准确,液体给

药量不应<0.2 mL,在需要更小单位的情况下,应考虑使用更精密的仪器以最大限度地减少给药剂量的误差。

3.2 配制药物的稳定性

一个药物是否可以分剂量操作很大程度上依赖于临时配制液体制剂后的稳定性,而临时配制液体制剂的稳定性因素比较复杂,不仅取决于活性药物成分、制剂剂型,还取决于辅料及辅料与药物间的相互作用。因为缺乏稳定性数据,限制了许多药物用于新生儿,如丁二磺酸腺苷蛋氨酸肠溶片可用于治疗成人肝内胆汁淤积症,但因其为肠溶片剂必须整片吞服,不得嚼碎,限制了其用于早产儿肠外营养相关性肝内胆汁淤积症。奥美拉唑肠溶胶囊在胃酸环境下不稳定,如直接取内容物分剂量溶解服用容易分解变性。为配制适合新生儿服用的临时液体制剂,需加入一些物质以增加稳定性。Milic 等^[14]开展了奥美拉唑在儿科用混悬液中的稳定性的研究。结果表明,由 0.3% 黄原胶、8%碳酸氢钠、1%对羟基苯甲酸盐溶液和纯净水组成的复合载体可显著增加稳定性,用该溶媒制备的奥美拉唑混悬液于(2~8 °C)冷藏储存,可放置 30 d。卡托普利因其结构为硫醇类,水溶液中可以发生氧化降解,其降解速率取决于 pH 值和氧浓度,与金属离子接触会降低其稳定性。Milic, Lye 等^[14-15]研究了如何增加卡托普利临时配制液体制剂的稳定性,表明用未稀释糖浆制成的制剂比用水稀释糖浆的制剂或含有甲基纤维素的制剂更稳定,加入依地酸二钠可增加稳定性。Haywood 等^[16]研究了 42 种药品临时配制液体制剂的稳定性,其中卡托普利临时配制液体制剂时加入抗坏血酸使其 pH<4 或使用糖浆作为溶媒,可增加其稳定性。

3.3 生物利用度问题

关于分剂量临时配制药物的生物利用度及与原药的生物等效性常常缺乏实验性监测数据,甚至缺少基本的临时配制装置以及保证临时配制产品质量的合适辅料。一些肠溶胶囊内容物复配后生物利用度明显降低,如奥美拉唑为质子泵抑制剂,对酸不稳定,目前任何一种质子泵抑制剂都没有液体配方,但对于那些不能吞下胶囊的新生儿,不得不临时配制液体制剂。澳大利亚、新西兰新生儿指南给出了临时性奥美拉唑液体制剂配方表,将奥美拉唑胶囊内容物分散在 8.4%碳酸氢

钠溶液中,制备 $2\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的悬浮液,冰箱冷藏下保存可稳定 30 d,然而,这些临时配制的液体制剂在儿童中的绝对生物利用度和相对生物利用度均不明确^[17]。因此澳大利亚奥美拉唑液体制剂配制表在第一栏就特别警告:婴儿的短期和长期安全性数据有限,由胶囊内容物制备的混悬液生物利用度可能比胶囊本身的生物利用度更低(最低可减少 50%),给药剂量可能需要根据临床反应调整。同时澳大利亚指南还提到了新生儿奥美拉唑口服液可以用奥美拉唑注射液进行稀释,在 $<25\text{ }^{\circ}\text{C}$,避光保存可稳定 6 h。

3.4 辅料的安全性

目前关于新生儿辅料的安全性越来越受到关注,在大多数情况下,辅料的安全数据基于成人暴露,有关新生儿用药辅料安全性的信息不足。新生儿药物代谢酶活性低,与成人对药物辅料成分的反应不同,可能无法有效消除成人可代谢的一些辅料^[18]。因此,成年人看似安全的成分对新生儿可能并不安全。

为研究新生儿摄入辅料的程度,Lass 等^[19]在爱沙尼亚 2 家儿童医院进行了新生儿用药前瞻性队列研究,结果表明,新生儿接受治疗药物中所含 123 种辅料中,其有 47 种(38%)为潜在或确定的新生儿有害辅料。大多数新生儿(97%)至少接受了一种含潜在或确定的新生儿有害辅料。对羟基苯甲酸酯是最常用的有害辅料(harmful excipient, HE),而偏亚硫酸氢钠是最常用的潜在有害辅料(potentially harmful excipient, PHE),分别有 343(99%)例和 297(85%)例新生儿在治疗时被动接受对羟基苯甲酸酯和偏亚硫酸氢钠。巴西一项回顾性研究^[20]调查了一家公立医院的新生儿重症监护病房,在住院新生儿所接触的 86 种辅料中,9 种是 HE,48 种是 PHE。几乎所有新生儿(98.7%)都暴露于 ≥ 1 种 HE 或 PHE,这些高风险辅料主要为聚山梨酯 80、氢氧化钠、对羟基苯甲酸酯、苯酚、乙醇和柠檬酸钠。日本对新生儿用药中的 PHE 开展了一项多中心观察性研究^[21],结果在 27.4%处方产品中发现了 PHE,其中苯甲醇、苯甲酸钠和对羟基苯甲酸酯分别是胃肠外、肠内和局部制剂中最常见的 PHE。Garcia-Palop 等^[22]研究了西班牙新生儿接受辅料的每日剂量,并与成人可接受的辅料每日摄入量进行比较,结果显示有 32%的静脉注射剂和 62%的新生儿口服制剂含有 ≥ 1 种

HE,如焦亚硫酸盐、山梨糖醇等;11%的静脉注射药物含有 >1 种的有害辅料,最常见的是偏亚硫酸氢钠、乙醇和苯甲醇;50%的口服制剂含有 ≥ 2 种有害辅料,最常见的是对羟基苯甲酸酯和山梨糖醇。

国内学者也越来越关注药用辅料在儿童特别是新生儿的安全性,并做了相关的调研。海莉丽等^[23]综述了对儿童群体存在安全性问题的辅料,倪映华等^[24]做了药用辅料在新生儿重症监护室患儿中的暴露分析,结果纳入 627 例患儿的 17 640 份医嘱,涉及 238 个药品,HE 涉及 16 个药品(6.7%),以丙二醇涉及药品种类最多。人群中暴露百分比最高的有害辅料是丙二醇(90.4%),其次为对羟基苯甲酸甲酯(84.7%)和聚山梨酯 80(82.1%)。在不同出生体质量新生儿中丙二醇、对羟基苯甲酸甲酯、聚山梨酯 80 和乙醇的暴露人数百分比无显著差异。

4 分剂量操作相关标准

新生儿服用药物的最适宜剂型是口服溶液剂,口服溶液的制备相对较快,分剂量服用方便,但临时配制的口服液很难保证理化性质和微生物学的稳定性。为规范临时配制口服溶液的操作流程,提高临时配制溶液的稳定性和安全性,许多国家和地区都开展了相应的研究,并制定了相关操作标准。

4.1 建立新生儿口服液体临时配置数据库

关于口服溶液的配制方法,各国实践不同。大多数口服溶液是通过片剂研磨,胶囊去壳取内容物,加入溶媒和一些辅料,如助悬剂、矫味剂等制备成混悬剂、糖浆剂等方法来配制的。美国新生儿药物手册《NEOFAX》^[25]除包含新生儿的治疗剂量与用法,适应证和药理作用等内容,也提供了部分新生儿药物的临时配制方法和保存条件。美国密歇根儿科学会^[26]倡导在全州实行标准化儿科口服液的配方,提供了儿科临时配制口服溶液的具体药物配方表,包括一百多种儿科常用药物,每一个药品表格都提供了最终的药物剂型、浓度、保质期、储存条件、详细的配制方法以及各成分的含量。同美国密歇根儿科标准化配方表相似,澳大利亚新生儿指南网站^[27]及新西兰新生儿口服液体标准化配方数据库^[28]都提供了临时调配新生儿口服溶液具体的操作过程、终浓度、保存条件和效期。欧洲马耳他 Mater Dei 医院药剂科对临时配制药品的管理较为完善^[4],把儿科临时配

制药物加入医院处方集。对于非无菌要求的临时制剂要求接到处方或医嘱后立即复配, 配制人员均需接受培训, 制剂复配的每个步骤需进行复核, 双签名。如果医师开具的处方在医院处方集之外, 无法获取也无替代药品, 药剂人员可研究新的配方, 并提交配方至开具处方的医师, 经医师签字同意、管理部门批准后, 将新的临时配方加入医院处方集, 新的配方工作表由质量管理部门保存, 并将电子版上载到院内网。通过扫描每个复配制剂的标签二维码可了解所需药品的详细信息。

同一药物不同国家和地区的配制方法和最终浓度不同, 药物的稳定性和有效期也不同。以卡托普利溶液配制方法和储存时间为例, 见表 3。

4.2 建立辅料安全数据库

辅料是几乎所有药物必不可少的组成成分, 虽然国内外学者一致认为对羟基苯甲酸酯、聚山梨酯 80、丙二醇、苯甲酸酯、糖精钠、山梨糖醇、乙醇和苯扎氯铵为新生儿 HE 或 PHE, 但目前仍缺少这类新生儿辅料的耐受性数据, 仅有少数辅料, 如丙二醇和乙醇具有新生儿代谢的相关数据。乙醇、丙二醇在体内代谢的关键酶为乙醇脱氢酶, 新生儿乙醇脱氢酶活性占成人酶活性的 20%, 甚至更低, 直到大约 5 岁才能达到成人水平, 因尚未确定该年龄段的安全有效剂量, 一般建议新生儿避免使用含有乙醇、丙二醇的制剂。当两者同时或多次给药时, 很容易导致患儿蓄积毒性。文献报道暴露于高水平的丙二醇与乳酸酸中毒、中枢神经系统抑制和癫痫发作有关^[29]。2011 年美国 FDA 发出警告, 要求出生 <14 d 的早产儿避免服用洛匹那韦/利托那韦口服溶液, 因为其含有 42.4% 乙醇和 15.3% 丙二醇, 推测该药物上市后多个危及生命的病例事件报道很可能与此有关^[30]。因此建议选择产品时, 医师、药师应充分考虑患者服用所有药物的累积辅料摄入量。

表 3 不同国家临时配制卡托普利溶液的方法

Tab. 3 Methods of temporary preparation of captopril solution in different countries

制备方法	终浓度/mg·mL ⁻¹	保存期限	资料来源
卡托普利片剂磨粉混悬于糖浆	1	冰箱冷藏避光放置 30 d	新西兰口服制剂数据库
卡托普利 6.25 mg 混悬在含有抗坏血酸钠 5 mg·mL ⁻¹ 的 200 mL 溶液中	0.03	室温下保存 14 d 稳定, 冰箱冷藏可放置 56 d	Neofax
卡托普利 100 mg 混悬在含有 500 mg 抗坏血酸钠的 100 mL 溶液中	1	冰箱冷藏可放置 56 d	英国儿科和新生儿剂量手册
卡托普利 100 mg 混悬在含 500 mg 抗坏血酸钠的 100 mL 溶液中	1	室温下保存 14 d 稳定, 冰箱冷藏可放置 56 d	马耳他 Mater Dei 医院

儿科辅料的安全性已经成为世界范围内共同关注的问题, 目前许多国家都尝试建立一些规范和指导。2012 年, 欧洲儿科配方协议(EuPFI)和美国儿科配方协议(USPFI)合作创建儿科用药辅料安全性和毒性数据库(safety and toxicity of excipients for paediatrics, STEP)^[31-32], 该数据库汇总了已有文献发表的药用辅料的安全性和毒性数据, STEP 数据库目前涵盖 40 种辅料, 每种辅料的信息包括一般信息、临床数据、非临床数据、体外数据、监管参考、与安全性和毒性有关的评论, 并可以连接到原始出版文献, 以上信息可通过 2 个网址免费获取^[33-34]。

同样, 欧洲新生儿辅料研究项目(ESNEE)^[35]旨在开发一个新生儿辅料的专业性评估平台。ESNEE 计划的第 1 步是确定辅料成分、含量以及辅料对新生儿的已知影响。然后采集使用含该辅料药物的新生儿血样, 分析新生儿的辅料代谢情况。由于妊娠期间即使低剂量的接触都可能对发育中的大脑有害^[36-37], STEP 数据库和 ESNEE 研究计划都将乙醇作为优先研究的辅料, 但因缺乏乙醇如何影响大脑发育的证据, 目前只能建议临床医师尽可能减少在新生儿中使用含乙醇溶液的产品。

2014 年, 欧盟药监局(European Medicines Agency, EMA)颁布儿科药物制剂开发指南, 旨在为儿童药品开发提供指导, 其网站提供了欧洲上市药物中的辅料信息^[38]。在欧洲, 2001 年后上市药物须提供药品特性摘要(summary of product characteristic, SmPC)和可供患者阅读的信息表单(patient information leaflets, PILs), 包括辅料列表和含量等细节。此外可以下载欧盟委员会关于“人用药品标签和包装说明书中的辅料指南”附件, 可查询一些常见辅料在不同药物剂型中的耐受量以及对新生儿的危害^[39]。

英国大多数药品的 SmPCs 和 PILs 可以在电子药品目录 EMC^[40]以及药品和保健产品监管机构的网站^[41]上查找。英国儿童药物网站^[42]提供了儿童药物辅料表,该网站还提供了一系列儿科用药的相关指导。2020 年,英国为儿童选择口服液体药物的声明^[13]中对一些辅料提出了建议,如乙醇,建议摄入量小于每剂 15 mg·kg⁻¹,见表 4。

5 讨论

口服液体制剂为新生儿适宜剂型,但目前中国口服液体制剂品种较少,甚至一些儿童常用药都没有合适的口服液体制剂。新生儿一般通过对儿童或成人制剂分剂量操作、临时配制液体制剂等方法来改善,但分剂量操作药物的安全性、稳定性、有效性问题在一定程度上制约了药物在新生儿的应用。为提高新生儿临时配制液体制剂的安全性、稳定性和剂量的准确性,亟需解决一些关键问题。

首先,国家层面上要加大对儿科专用药物研发的扶持和鼓励,相关的医药企业应大力研发属于儿童的专用剂型、剂量和辅助装置,包括柔性

口服固体剂型、可分散的颗粒剂、迷你片剂(国外报道可小至 2 mm)和可分散在液体中的剂型,这样可使新生儿分剂量操作具有更大的灵活性。通过开发一些辅助儿科剂量装置提高剂量的准确性,如德国 Mykundex[®] [43]设计了改良奶嘴,通过使用改良过的含有定量药物储层的奶嘴,提高口服溶液的适口性和剂量的准确性。新西兰 Benadryl[®] [43]设计了液体药物剂量匙,可精准测量单剂量液体,固体剂量笔也可以提高量取固体药物的准确性。目前,儿童用药的问题已经得到了国家层面的高度重视,2016 年、2017 年和 2019 年先后印发 3 批《鼓励研发申报儿童药品清单》,其中包含口服液体药物制剂 45 种,涉及药物品种已经纳入到了“十三五”国家重大新药创制专项支持范围。另外,2019 年新修订的《药品管理法》将“儿童用药品”正式写入法律条款,鼓励儿童用药品的研发和创新,支持开发符合儿童生理特征的儿童用药品新品种、剂型和规格,对儿童用药品予以优先审评审批。

表 4 对特定辅料的建议

Tab. 4 Recommendations on specific excipients

辅料	潜在不良反应示例	建议
丙二醇	抑制中枢神经兴奋性,尤其是新生儿和幼儿。高渗透压、代谢性酸中毒和肾损伤	最大日剂量 1 mg·kg ⁻¹ (≤28 d 或胎龄 44 周) 50 mg·kg ⁻¹ (1 个月~4 岁) 500 mg·kg ⁻¹ (5~17 岁)
乙醇	嗜睡,行为变化,注意力不集中,共济失调。体温过低和低血糖,尤其是儿童	每剂酒精摄入量<15 mg·kg ⁻¹ : 不会有明显影响,使用安全 每剂酒精摄入量 15~75 mg·kg ⁻¹ : 可能影响低龄儿童。为尽量减少暴露,考虑经注册的替代药物,选择未经注册的药物不合适 每剂酒精摄入量>75 mg·kg ⁻¹ : 可能影响儿童。使用替代许可产品,可以尽量减少暴露;如果没有合适的注册药物,可考虑未经许可的产品
山梨醇	渗透性腹泻,肠胃不适。同时口服的其他药物吸收减少	每日摄入量>140 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ 更容易引起胃肠道症状。山梨醇代谢为果糖,因此不适用于遗传性果糖不耐受患者
阿斯巴甜和糖精	一般认为安全,但苯丙酮尿症要避免阿斯巴甜	一般人群可接受的每天摄入量为阿斯巴甜 40 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ,糖精 5 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ (由于糖精尚无药物剂量的建议,其限量由食品行业推断而来;规定的阿斯巴甜限量不适用于<12 周龄,不能为这个年龄组提出建议)
对羟基苯甲酸酯(甲基-,乙基-和丙基-羟基苯甲酸酯)	不良反应和新生儿高胆红素血症(最常见于静脉注射)。丙基-羟基苯甲酸酯具有雌激素和生殖效应	甲基和乙基的对羟基苯甲酸酯可接受的每日联合摄入量是 10 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ 。最大可接受的每日丙基羟苯甲酸酯摄入量为 2 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹
苯甲酸/苯甲酸盐	从白蛋白置换胆红素,导致新生儿高胆红素血症	年龄>4 周儿童可接受的每日摄入量≤5 mg·kg ⁻¹ 。没有对新生儿的建议
偶氮染料	-	目前没有规定药物中偶氮染料的每日可接受摄入量或阈值,但在用作食品添加剂时会特别指出其每日可接受摄入量。偶氮染料可能引起过敏,与含量无关,因此已知对这些着色剂过敏的人应避免使用含有偶氮染料的药物。包括:柠檬黄(E102);日落黄 FCF(E110);偶氮红碱,胭脂红(E122);苋菜(E123);Ponceau 4R,胭脂虫红 A(E124);亮黑 BN、黑 PN(E151)

注:选择产品时,应考虑患者服用的所有药物的每日累积辅料摄入量;乙醇和丙二醇都是乙醇脱氢酶的底物,因此当两者同时或反复摄入时,可能发生蓄积,尤其是在代谢能力低或不成熟的早产儿中。

Notes: In choosing a product, cumulative daily excipient intake for all medicines taken by the patient should be considered; both ethanol and propylene glycol were substrates of alcohol dehydrogenase, and so there was the potential for accumulation when both were ingested concurrently or repeatedly, especially in premature with low or immature metabolic capacity.

其二, 新生儿临时配制液体制剂的辅料安全性。目前一些药品说明书中没有列出辅料成分, 倪映华等^[24]在新生儿重症监护室患儿辅料暴露研究中涉及 238 个药品, 其中仅 55.5% 药品说明书中明确辅料成分。2011 年, 欧洲药监局要求上市药物须提供辅料列表和含量等细节, 希望中国药品监管部门也提高对药品辅料的监管, 规定药品上市前应在药品说明书中提供辅料信息, 尤其是儿科用药。

其三, 中国目前还没有相关的数据库和技术规范来指导临时配制液体制剂。国际上许多国家和地区都建立了相应的新生儿用药分剂量操作数据库, 辅料安全数据库。儿科审方药师在接受需临时配制液体制剂药物时, 对是否适宜分剂量操作, 所含辅料的危害性, 尽可能查阅现有的相关数据库, 借鉴国外的操作流程和标准, 来规范中国新生儿临时调配液体制剂的应用。

对于分剂量操作改变剂型对生物利用度的影响, 可查阅国外相关数据库, 在制备混悬液和注射液稀释都可以使用的情况下, 优先选择稀释注射液, 如奥美拉唑注射液、枸橼酸咖啡因注射液。

规范临时配制制剂流程, 临时配制制剂属于超说明用药, 包括超给药途径、超适应人群、超适应证等, 在这种情况下, 药剂人员充分利用现有的资源和指南, 并借鉴欧洲马耳他 Mater Dei 医院药剂科对临时配制药品的管理^[4], 经儿科药师审核后提出复配配方, 提交医师签字同意、药事委员会讨论批准后, 把临时配制液体药物加入医院处方集。参与配制人员均需接受培训, 制剂复配的每个步骤需进行复核, 双签名。

因新生儿不能表达, 儿科临床药师要格外关注分剂量操作药品使用过程中的不良反应, 并做好新生儿用药的宣教, 让新生儿医师、护士都了解分剂量操作可能涉及的问题并重视辅料的安全性。

此外, 医院信息设置及收费一般按照成人规格设置, 如药物分剂量操作后的收费模式没有改变, 增加了患者费用支出, 造成药品资源的浪费, 因此, 药物分剂量操作后的收费模式也要相应地予以规范。另一方面, 也要关注分剂量操作之后的多余药品的处理, 避免处理不当会增加环境污染。

药学工作者要抓住中国儿童药发展的机遇, 积极推动高等院校和医疗机构深入研究合作, 解决儿童口服液体药物制剂的技术难点以及儿童用临时调配口服混悬液的介质制备^[44-45], 促进国内

医院临时配制液体制剂的稳定性和安全性, 确保儿童用药分剂量药品准确性。同时应建立研发创新机制, 鼓励儿童专用制剂的研发, 真正服务于中国广大的儿童用药群体。

REFERENCES

- [1] 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.
- [2] BALAN S, HASSALI M A A, MAK V S L. Two decades of off-label prescribing in children: A literature review[J]. *World J Pediatr*, 2018, 14(6): 528-540.
- [3] HOU Q S, YE J F, ZHU G H, et al. Discussion on the rationality of common off-label use in neonates[J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2018, 35(5): 760-763.
- [4] AQUILINA A. The extemporaneous compounding of paediatric medicines at Mater Dei hospital[J]. *J Malt Coll Pharm Pract*, 2013, 19(6): 28.
- [5] RICHEY R H, CRAIG J V, SHAH U U, et al. MODRIC-manipulation of drugs in children[J]. *Int J Pharm*, 2013, 457(1): 339-341.
- [6] WANG H, XU F H. Drug manipulation for oral dosing in neonatology department of a hospital[J]. *J Pediat Pharm*(儿科药理学杂志), 2022, 28(2): 37-39.
- [7] PENG J, WANG Y, DU Z S, et al. Investigation on split use of oral tablets in neonates in our hospital and analysis of its countermeasures[J]. *China Pharm*(中国药房), 2019, 30(21): 3009-3012.
- [8] CONROY S. Extemporaneous (magistral) preparation of oral medicines for children in European hospitals[J]. *Acta Paediatr*, 2003, 92(4): 408-410.
- [9] BRION F, NUNN A J, RIEUTORD A. Extemporaneous (magistral) preparation of oral medicines for children in European hospitals[J]. *Acta Paediatr*, 2003, 92(4): 486-490.
- [10] NAKAMURA H, ISHIKAWA Y. How do Japanese children take their medicines, and what are pharmacists and paediatricians doing about it?[J]. *Int J Pharm*, 2014, 469(2): 249-250.
- [11] WANG Y Q, LIU Q, HE X J, et al. Application status of extemporaneous preparation in pediatric medication[J]. *Chin J Clin Pharmacol*(中国临床药理学杂志), 2018, 34(5): 600-603.
- [12] NUNN A, RICHEY R, SHAH U, et al. Estimating the requirement for manipulation of medicines to provide accurate doses for children[J]. *Ahp*, 2017(1): 54.
- [13] Neonatal & Paediatric Pharmacists Group. Position statement 2020-01: Choosing an oral liquid medicine for children [EB/OL]. Royal College of Paediatrics and Child Health, (2020.11) [2022-04-11]. <http://nppg.org.uk/wp-content/uploads/2020/12/Position-Statement-Liquid-Choice-V1-November-2020.pdf>.
- [14] MILIC J, RADOJKOVIC B, JANCIC-STOJANOVIC B, et al. Investigation of omeprazole stability in oral suspensions for pediatric use prepared extemporaneously from omeprazole capsules[J]. *Arh Farmaciju*, 2017, 67(1): 14-25.
- [15] LYE M Y F, YOW K L, LIM L Y, et al. Effects of ingredients on stability of captopril in extemporaneously prepared oral

- liquids[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 1997, 54(21): 2483-2487.
- [16] HAYWOOD A, GLASS B D. Liquid dosage forms extemporaneously prepared from commercially available products-considering new evidence on stability[J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2013, 16(3): 441.
- [17] LITALIEN C, THÉORÉT Y, FAURE C. Pharmacokinetics of proton pump inhibitors in children[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2005, 44(5): 441-466.
- [18] MCINTYRE J, CHOONARA I. Drug toxicity in the neonate[J]. *Biol Neonate*, 2004, 86(4): 218-221.
- [19] LASS J, NAELAPÄÄ K, SHAH U, et al. Hospitalised neonates in Estonia commonly receive potentially harmful excipients[J]. *BMC Pediatr*, 2012(12): 136.
- [20] SOUZA A Jr, SANTOS D, FONSECA S, et al. Toxic excipients in medications for neonates in Brazil[J]. *Eur J Pediatr*, 2014, 173(7): 935-945.
- [21] SAITO J, NADATANI N, SETOGUCHI M, et al. Potentially harmful excipients in neonatal medications: A multicenter nationwide observational study in Japan[J]. *J Pharm Heal Care Sci*, 2021, 7(1): 23.
- [22] GARCIA-PALOP B, MOVILLA POLANCO E, CAÑETE RAMIREZ C, et al. Harmful excipients in medicines for neonates in Spain[J]. *Int J Clin Pharm*, 2016, 38(2): 238-242.
- [23] HAI L L, ZHU L, LI Z P. Review of excipients safety in pediatric patients[J]. *Chin Pharm J(中国药学杂志)*, 2019, 54(14): 1121-1125.
- [24] NI Y H, ZHU Z Y, GAO P, et al. Exposure analysis of excipients in neonate patients in a neonatal intensive care unit[J]. *Chin Pharm J(中国药学杂志)*, 2021, 56(15): 1255-1259.
- [25] YOUNG T E, B M. Neofax[M]. Thomson Reuter, 2010.
- [26] 美国密歇根儿科学会. State-wide initiative to standardize the compounding of oral liquids in pediatrics[EB/OL]. (2014-07-21) [2022-04-11]. <https://www.mipedscompounds.org/>.
- [27] 澳大利亚新生儿指南网站[DB]. <http://www.hnekidshealth.nsw.gov.au/site/nicuguidelines>.
- [28] 新西兰新生儿口服液体标准化配方数据库[EB/OL]. (2014-07-21) [2022-04-11]. <http://www.pharminfotech.co.nz/manual/Formulation/mixtures>.
- [29] WILSON K C, REARDON C, THEODORE A C, et al. Propylene glycol toxicity: A severe iatrogenic illness in ICU patients receiving IV benzodiazepines: A case series and prospective, observational pilot study[J]. *Chest*, 2005, 128(3): 1674-1681.
- [30] SALUNKE S, GIACOIA G, TULEU C. The STEP (Safety and Toxicity of Excipients for Paediatrics) database. Part 1—A need assessment study[J]. *Int J Pharm*, 2012, 435(2): 101-111.
- [31] SALUNKE S, BRANDYS B, GIACOIA G, et al. The STEP (safety and toxicity of excipients for paediatrics) database: Part 2—the pilot version[J]. *Int J Pharm*, 2013, 457(1): 310-322.
- [32] SALUNKE S, TULEU C. The STEP database through the end-users eyes: USABILITY STUDY[J]. *Int J Pharm*, 2015, 492(1/2): 316-331.
- [33] Safety & Toxicity of Excipients For Paediatrics[EB/OL]. (2016-07) [2022-04-11]. <http://www.eupfi.org/step-database-info/>.
- [34] 药用辅料的安全性和毒性数据库[EB/OL]. (2017-9-19)[2022-4-11] <http://pharmacyapp-a.ucl.ac.uk:8080/eupfi/appDirectLink.do?appFlag=login>.
- [35] TURNER M A, DUNCAN J, SHAH U, et al. European study of neonatal exposure to excipients: An update[J]. *Int J Pharm*, 2013, 457(1): 357-358.
- [36] MATTSON S N, BERNES G A, DOYLE L R. Fetal alcohol spectrum disorders: A review of the neurobehavioral deficits associated with prenatal alcohol exposure[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2019, 43(6): 1046-1062.
- [37] WILHOIT L F, SCOTT D A, SIMECKA B A. Fetal alcohol spectrum disorders: Characteristics, complications, and treatment[J]. *Community Ment Health J*, 2017, 53(6): 711-718.
- [38] 欧盟药监局官网[DB]. <https://www.ema.europa.eu/en>.
- [39] 关于人用药品标签和包装说明书中辅料指南[EB/OL]. (2019-11-22) [2022-04-11]. <https://www.ema.europa.eu/en/annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human>.
- [40] 英国电子药品目录[DB]. <https://www.medicines.org.uk/emc>.
- [41] 药品和保健产品监管机构网站[DB]. <https://products.mhra.gov.uk/>.
- [42] 英国儿童药物网站[DB]. <https://www.medicinesforchildren.org.uk/excipients>.
- [43] 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.
- [44] CAI Z B, CHEN P P, LIN Y, et al. Preparation and preliminary stability tests of extemporaneously prepared oral suspending vehicle for children[J]. *Chin Pharm J(中国药学杂志)*, 2020, 55(18): 1517-1523.
- [45] CHEN X, LU A, WANG X Y, et al. Analysis of technical difficulties and new strategies of oral liquid pharmaceutical preparation for children[J]. *Acta Pharm Sin(药学报)*, 2021, 56(1): 130-137.

收稿日期: 2022-04-13
(本文责编: 陈怡心)