

儿科临时调配口服制剂发展现状

钱建钦¹, 陶巧凤², 吴纪恒¹, 倪韶青^{1*} (1. 浙江大学医学院附属儿童医院临床试验机构管理办公室, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 杭州 310052; 2. 浙江省食品药品检验研究院, 杭州 310052)

摘要: 儿童不是成人的缩小版。国内外普遍缺乏适合儿科人群的药物剂型和规格, 导致现阶段分剂量用药不可避免。临时调配口服制剂属于分剂量用药的一种, 具有显著的优点, 适合各年龄段的儿科人群。本文概述了目前儿童分剂量用药的现状, 介绍了临时调配口服制剂的特点和潜在风险点, 以及国外针对临时调配口服制剂的法律规范和实践经验, 旨在为中国确立临时调配制剂的合法地位, 建立相应的技术标准和管理模式提供参考。

关键词: 临时调配; 分剂量; 口服调配溶媒; 儿科

中图分类号: R943 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2022)12-1565-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.12.009

引用本文: 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.

Current Status of Oral Extemporaneous Compounding for Pediatrics

QIAN Jianqin¹, TAO Qiaofeng², WU Jiheng¹, NI Shaoqing^{1*} (1. National Clinical Trial Institute, The Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, National Clinical Research Center for Child Health, Hangzhou 310052, China; 2. Zhejiang Institutes for Food and Drug Control, Hangzhou 310052, China)

ABSTRACT: Children are not small adults. There is a lack of drug dosage forms and specifications suitable for the pediatric population at home and abroad, which makes it unavoidable to use divided-dose at the present. Temporary preparation of oral preparations is a type of divided dose which has a great advantage over other approaches and could be used by all the pediatric population. This paper summarizes the current status on drug manipulation for pediatrics, and introduced the features and potential risks of oral extemporaneous compounding, the regularities, practices and experiences of oral extemporaneous compounding overseas were also presented, which may be useful for obtaining legal authority permission and establishing corresponding technical standards and management models of extemporaneous compounding in China.

KEYWORDS: extemporaneous compounding; divided-dose; oral compounding vehicle; pediatric

1 儿童分剂量用药的现状

儿童不是成人的缩小版, 在脏器结构、生理功能等方面与成年人存在很大的差异, 在儿童人群开展临床试验的难度远大于成人。针对儿童人群特有的疾病, 制药企业往往因市场空间狭小、研发风险高、投资回报率低等原因而不愿开展相关药物的研发。对于儿童和成人共患的疾病, 一部分制药企业在药物研发阶段并未考虑纳入儿童人群, 造成了儿童专用药品种的缺乏, 市场上已有药物的剂型、规格很多只适用于成年人, 儿童用药“剂量靠猜、分药靠掰”的问题持续存在^[1-3]。此外, 儿童在智力和心理层面尚未完全成熟, 口服药物的口味、气味、颜色、形状等也是影响儿童用药依从性的重要因素。对于新生儿和婴幼儿, 口服固体药物还存在难以吞咽的问题。儿童人群一般按照体质量或体表面积换算给药, 现有的口

服固体药物规格往往难以满足要求, 为保证用药剂量的准确, 现阶段分剂量用药不可避免。

口服固体制剂分剂量在国内外儿童医院普遍存在^[4], 根据北京儿童医院的调查分析, 部分药品的分剂量医嘱占该品种总医嘱的 90%以上^[5]。尽管中国出台了儿童药研发的鼓励支持政策和法规, 但短期内儿童药缺乏的局面难以显著改变^[6], 药物分剂量作为一种权宜方法仍将发挥重要的作用。如何保证分剂量有效、安全、准确是当前儿童用药面临的一个核心问题。目前, 口服片剂的分剂量方法主要有切割药片法、磨粉法和临时调配口服溶液法, 口服胶囊传统的分剂量一般为取胶囊内容物分包装。切割药片法、磨粉法和胶囊内容物分包装易产生碎屑, 导致剂量准确性和均匀性不佳^[7], 分剂量操作还增加了药品受潮变质、微生物污染等潜在风险, 不仅影响临床有效性, 还增加了安全性风

作者简介: 钱建钦, 男, 博士, 主管药师
chgcp@zju.edu.cn

E-mail: jianqin.qian@zju.edu.cn

*通信作者: 倪韶青, 女, 博士, 主任药师

E-mail:

险^[8]。对于进行分剂量操作的药剂师,可能接触或吸入药品粉末,增加了职业暴露风险。

临时调配是指为满足患者个体化用药的临床需求,药剂师在符合要求的环境条件下,按照规定的配方和操作流程,根据处方将已批准上市的药物重新调配成合适的制剂。鉴于上述分剂量方法的不足和风险,临时调配可作为分剂量的主要推荐方法之一,更好地满足儿童人群以及其他特殊人群的临床用药需求。

2 临时调配口服制剂的优点

临时调配口服液是最常见的临时调配制剂类型,临时调配口服液一般是将已批准上市的口服固体制剂或原料药溶解在一定量适宜的溶媒中,形成均匀稳定的液体,多为溶液型或混悬液型。对于水溶性较好的药物,可制成简单的糖浆剂或葡萄糖水溶液;对于难溶性药物或固体口服制剂,采用混悬型的调配溶媒制成均匀稳定的混悬液。

2.1 分散均匀,剂量准确、灵活

药剂师可根据患儿的临床需求,配制含有规定药物浓度的临时调配口服液,使药物分散均匀。根据医师处方的剂量,患儿按需服用一定体积的临时调配口服液,保证了剂量的准确,同时,根据患儿的病情,医师可以灵活调整服药剂量,使治疗过程个体化、精准化。

2.2 口服固体制剂液体化,方便婴幼儿服药

对于吞咽困难的新生儿、婴幼儿人群,液体的口服溶液服用更加方便,需求量更大^[9],同时也避免了药剂师对口服固体制剂的切割、研磨、分包等操作。

2.3 提高用药依从性

部分药物的口味、气味不佳,如大环内酯类抗菌药物(克拉霉素、阿奇霉素等)、布洛芬等具有较强烈的苦味,螺内酯具有硫醇样的特殊气味,导致儿童人群用药依从性差。在临时调配口服液中,加入甜味剂、芳香剂、胶浆剂等矫味或掩味的功能性辅料^[10],减少不愉悦的口感和气味,提高顺应性。

2.4 保证药物安全性、稳定性

溶液状态下物理化学性质不稳定的药物,可适量加入 pH 调节剂、防腐剂、抗氧化剂等提高药物的稳定性,减少药物降解,防止微生物污染,确保临时调配口服液在一定贮存条件下的稳定性和安全性。

2.5 降低药剂师职业暴露风险

相较于切割法、磨粉法、分包法等分剂量方

式,临时调配口服液的配制过程中不易产生粉尘和气溶胶,降低了从事分剂量调配工作药剂师的职业暴露风险。

3 国外临时调配口服制剂的法规和规范

在欧美国家,临时调配制剂在临床用药中发挥着重要作用^[11]。其中,美国、欧盟建立了比较系统、完善的法规标准和管理体系。美国通过联邦食品、药品和化妆品法案 503A^[12-13]和 503B^[14]条款对临时调配制剂进行监管,美国药典-国家处方集(USP-NF)提供了临时调配制剂的技术标准^[15]、处方和质量控制分析方法,美国卫生系统药师协会(ASHP)发布了临时调配制剂的技术辅助公告^[16]。欧洲药品管理局(EMA)目前没有临时调配制剂的针对性法规,EMA 的人用药品委员会(CHMP)发布了关于“儿科人群药物剂型的选择”的评估报告^[17]。欧洲药典通则(2619)药物制剂^[18]给出了临时调配制剂的参考性规定。上述相关法规、标准、公告等主要内容见表 1。

4 儿科临时调配口服制剂的安全性和有效性考虑

4.1 儿科临时调配口服制剂的安全性考虑

由于儿童的器官发育和代谢能力不成熟,适用于成人的药物辅料不一定同样适用于儿童人群,部分辅料的儿童人群每日允许摄入量(acceptable daily intake, ADI)低于成人,此外,部分辅料可能更易于诱发儿童的不良反应^[19]。因此,儿科临时调配口服制剂辅料的选择应审慎,各国监管机构、制药公司和儿童用药行业协会等组织和机构愈发认识到儿童用药中辅料安全性的重要作用^[20]。欧洲儿童用药行业协会(EuPFI)的儿童辅料安全性和毒性数据库(STEP)^[21-24]给出了部分高风险辅料的限度参考值,如欧盟禁止防腐剂苯甲醇用于口服制剂,抗氧剂亚硫酸氢钠的儿童 ADI $\leq 0.7 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,尼泊金酯类防腐剂的儿童 ADI $\leq 10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,甜味剂三氯蔗糖和安赛蜜的儿童 ADI $\leq 15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。STEP 数据库的 ADI 值为儿科临时调配制剂的辅料安全性提供了重要的参考依据。临时调配口服制剂为了增加药物溶解度、改善口味气味、延长保质期,往往加入多种功能性辅料,如助悬剂、乳化剂、矫味剂、防腐剂等。除了临时调配时增加的辅料,药师可能会忽视片剂和胶囊中本身包含的辅料成分的安全性。由于药物制剂一般针对成人研发,其使用的辅料种类或含量可能不适合于儿童人群,药物制剂中已有的辅料外加临时调配时额外加入的辅

表 1 国外关于临时调配制剂的法规、标准、技术辅助公告、报告

Tab. 1 Foreign regulations, standard, technical assistance bulletin and report on extemporaneous compounding

部门	类型	名称	主要内容
美国食品药品 监督管理局 (FDA)	法规 ^[12]	美国联邦食品、药品和化妆品法案 503A 条款	针对医院药房、各州许可药房、执业药师、执业医师。临时调配制剂原则上仅限于已上市药物无法满足要求时凭处方调配,并仅限在本单位针对单个患者使用。不要求通过 FDA 的 CGMP 认证。FDA 鼓励医院药房等机构注册为外包工厂,按 503B 条款要求接受 FDA 监管
美国食品药品 监督管理局 (FDA)	法规 ^[14]	美国联邦食品、药品和化妆品法案 503B 条款	针对外包工厂,要求通过 FDA 的 CGMP 认证并接受监管。可不需处方调配,为各州患者、医疗机构、医师等批量提供临时调配制剂
美国食品药品 监督管理局 (FDA)	法规草案 ^[13]	美国联邦食品、药品和化妆品法案 503A 条款下医院和卫生系统药物调配指南	针对 503A 条款下,医院和卫生系统药房药物临时调配无需 CGMP 认证带来的潜在风险,FDA 考虑加强对该条款下药物临时调配的监管,特别是调配操作不规范、调配环境缺乏保障、未针对患者个体违规大批量调配等高风险问题
美国药典 (USP)	标准 ^[15]	通则(795)非无菌制剂的药物调配	对非无菌制剂药物调配中调配人员的训练和防护水平,调配中心场所、设施、设备,药物调配的原料和处方依据,调配药物的原始记录、标签、质量控制、包装和运输条件等做了详细的规定
美国卫生系统 药师协会 (ASHP)	技术辅助 公告 ^[16]	药房非无菌制剂的调配	对药房非无菌制剂调配的多个方面做了规定,包括设施和仪器设备要求、调配用原料的资质要求、调配药物的储存、包装、有效期的设定等,特别针对仪器设备做了详细规定
欧洲药品管理 局(EMA)	评估报告 ^[17]	儿科人群药物剂型的选择	针对临时调配制剂,强调了调配用原料药和辅料质量的重要性;鼓励制药企业为药师提供临时调配制剂的稳定性检测方法信息
欧洲药典(EP)	标准 ^[18]	通则(2619)药物制剂	对临时调配制剂的生产、检测、储存、标签等做了相应规定,强调了原料药和辅料的质量、包装材料的相容性、降解杂质的控制等方面的重要性

料,部分辅料的含量可能超出儿童人群的可接受摄入量。因此,应特别关注临时调配口服制剂带来的潜在辅料安全性风险。

临时调配制剂属于对已有药物的“二次加工”,存在一定的安全性风险。美国联邦食品、药品和化妆品法案 503A 条款认为,临时调配制剂未经美国 FDA 的审评审批,调配过程不受 GMP 法规的约束,潜在风险高于经审批上市的药物。尽管临时调配口服制剂对调配场所的环境要求较无菌制剂低,但其受微生物污染的潜在安全性问题仍不容忽视。2016 年以来,FDA 报道了 2 起因临时调配用口服溶媒受微生物污染,企业自愿召回产品的药害事件^[25-26]。临时调配口服制剂的场地环境、设备、辅料等均应符合相关要求,由具备资质的药师按照处方调配,确保剂量准确,经检验合格后方可放行,最大程度减少临时调配口服制剂的安全性风险。

4.2 儿科临时调配口服制剂的有效性考虑

从生物药剂学的角度看,通过临时调配的过程,将原有的口服固体制剂改为口服溶液剂,剂型发生了根本性变化。同时,由于调配过程导致 pH 值、辅料种类和含量等的改变,药物特别是离子型药物在胃肠道的吸收速度和程度可能受到一定影响,并最终影响药物的生物利用度。

当前,欧美国家的法规、指导原则等较少提及临时调配制剂的有效性。2020 年 12 月,国家药品监督管理局药品审评中心发布了《儿童用药(化学药品)药学开发指导原则(试行)》^[27],该指导原则对调制口服固体制剂(即临时调配口服固体制剂)的适用范围、安全性和有效性验证要求等提供了技术指导。针对调制口服制剂的有效性,指导原则明确提出应进行调制前后制剂的生物利用度或生物等效性研究。Batchelor 等^[28]总结了儿童用口服液剂型与常规口服固体制剂在药动学方面的比较研究,结果表明,部分儿童用口服液的药动学参数如药物峰浓度(C_{max})、药时曲线下面积并不等同于常规口服固体制剂,提示临时调配口服制剂可能改变药物的生物利用度。因此,并非所有的口服固体制剂都可以调配成口服溶液供患儿服用,其有效性需要进一步验证。根据国家药品监督管理局药品审评中心发布的《儿科用药临床药理学研究技术指导原则》^[29],“如需开展儿科制剂与成人制剂的生物等效性或相对生物利用度对比研究,可在成年健康受试者中实施。”因此,建议在健康成年人受试者中开展儿童用临时调配口服制剂的生物等效性或相对生物利用度对比研究,明确临时调配口服制剂的剂量-暴露关系,保证剂量的准确性、合理性。

5 商品化的临时调配口服溶媒

为方便药剂师临时调配时制备溶媒,国外已有多个公司研制了商品化的临时调配用溶媒,并已上市应用,商品化的临时调配用溶媒一般为预混的溶液或干粉,处方固定,质量稳定,适合于多个药物的调配,减轻了药师对辅料的调配工作量,提高了工作效率。主要的产品有 Padagis 公司(其前身属于 Perrigo 公司)的 ORA 系列溶媒^[30-34]、Fagron 公司的 SyrSpend[®]系列溶媒、HUMCO 公司的 Flavor 系列和 Versa 系列、Inresa 公司的 InOrpha[®] 系列、PCCA 公司的 Suspendlt[®]等。Padagis 公司的 ORA 系列溶媒的主要成分见表 2,分糖浆型和无糖型,满足不同人群的需要。其溶媒 pH 均为弱酸性,与大部分药物都有较好的兼容性。ORA 混悬型溶媒采用微晶纤维素、羧甲基纤维素钠、黄原胶、卡拉胶作为助悬剂,能增加药物的溶解度和溶液的稳定性。ORA 系列溶媒均含有防腐剂,以尼泊金酯类和山梨酸钾为主。SyrSpend[®]系列溶媒分为液体类和干粉类,干粉类需临用前加水混合,但干粉溶媒更稳定。Fargon 公司的主要溶媒产品有 SyrSpend[®] SF PH4(液体和干粉 2 种)、SyrSpend[®] SF PH4 NEO(干粉)、SyrSpend[®] SF Alka(干粉)。SyrSpend[®]系列溶媒的主要特点为注重溶媒辅料的安全性,选择相对安全、毒性较小、不含过敏物质的辅料,适用于新生儿和婴幼儿^[35]。溶媒以改性的食物淀粉为助悬剂,不含卡拉胶、黄原胶,不含糖、色素、乙二醇、丙二醇、苯甲醇、尼泊金酯类、山梨醇、木糖醇等。其中, SyrSpend[®] SF PH4(液体型)含防腐剂苯甲酸钠, SyrSpend[®] SF

PH4 NEO(干粉)含防腐剂山梨酸,其余溶媒不含防腐剂。SyrSpend[®] SF Alka(干粉)溶媒的 pH 值>7,特别适合于酸不稳定的药物。

美国药典-国家处方集(USP-NF)收录了多个药物的临时调配口服液的调配方案和质量分析标准,部分调配方案采用了商业化的临时调配溶媒,如别嘌醇^[36]、盐酸胺碘酮^[37]、螺内酯^[38]的临时调配方案,见表 3。笔者曾赴美国多所知名儿童医院参观学习,医院药房中普遍使用商品化的临时调配口服溶媒进行调配。

相比于欧美发达国家,国内商业化的临时调配溶媒发展较晚。浙江贝灵生物医药有限公司参照国外已有的商品化临时调配溶媒,研发生产了贝灵欢与贝灵乐 2 种产品,填补了国内空白。按照中国《药品管理法》第二十五条规定:“辅料是指生产药品和调配处方时所用的赋形剂和附加剂。”因此,上述临时调配口服溶媒需按药用辅料在国家药品监督管理局药品审评中心进行申报登记备案,待关联审评后使用。

6 国外经验对中国临时调配制剂发展的借鉴意义

当前,中国尚无针对性的法律法规和技术标准来指导临时调配制剂的调配、使用、保存。国外发达国家尤其是美国在临时调配制剂方面的实践经验可以为中国提供借鉴。

6.1 法律上确定临时调配制剂的合法地位及合理监管

确定临时调配制剂的法律地位是发展临时调配制剂的重要前提条件^[39]。中国可参考美国的联

表 2 ORA 系列临时调配溶媒的处方

Tab. 2 Ingredients of extemporaneous compounding vehicle of ORA series

产品名称	类型	pH 值	渗透压 (mOsm·kg ⁻¹)	助悬剂	缓冲盐	矫味剂	防腐剂	其他成分
ORA-Sweet [®] [30]	矫味糖浆剂	约 4.3	约 4 109	/	柠檬酸、磷酸二氢钠	蔗糖、水果味香精	羟苯甲酯、山梨酸钾	甘油和山梨糖醇(防止糖浆剂黏连瓶盖)
ORA-Sweet [®] SF ^[31]	无糖矫味糖浆剂	4.0~4.4	约 1 979	黄原胶	柠檬酸、柠檬酸钠	水果味香精	羟苯甲酯、羟苯丙酯、山梨酸钾	甘油和山梨糖醇
ORA-Plus [®] [32]	混悬剂	4.0~4.5	约 157	微晶纤维素、羧甲基纤维素钠、黄原胶、卡拉胶	柠檬酸、磷酸二氢钠、磷酸三钠	/	羟苯甲酯、山梨酸钾	聚二甲基硅氧烷(消泡剂)
ORA-Blend [®] [33]	矫味混悬剂	约 4.3	约 1 655	微晶纤维素、羧甲基纤维素钠、黄原胶、卡拉胶	柠檬酸、磷酸二氢钠、磷酸三钠	蔗糖、水果味香精	羟苯甲酯、山梨酸钾	甘油和山梨糖醇、聚二甲基硅氧烷(消泡剂)
ORA-Blend [®] SF ^[34]	无糖矫味混悬剂	约 4.2	约 1 027	微晶纤维素、羧甲基纤维素钠、黄原胶、卡拉胶	柠檬酸、磷酸二氢钠、磷酸三钠	水果味香精	羟苯甲酯、山梨酸钾	甘油和山梨糖醇、聚二甲基硅氧烷(消泡剂)

表 3 USP-NF 收录的别嘌醇、盐酸胺碘酮、螺内酯临时调配方案

Tab. 3 Compounded oral suspension of allopurinol, amiodarone hydrochloride and spironolactone in USP-NF

药物	调配方案
别嘌醇 ^[36]	别嘌醇原料药 2 g, 加 SySpend® SF PH4 溶媒 100 mL, 混匀(20 mg·mL ⁻¹)
盐酸胺碘酮 ^[37]	盐酸胺碘酮片剂(相当于盐酸胺碘酮 600 mg), 加 1:1 的 Ora-Sweet® 和 Ora-Plus® 混合溶媒 120 mL, 混匀(5 mg·mL ⁻¹)
螺内酯 ^[38]	方案 1: 螺内酯片剂(相当于螺内酯 500 mg), 加 Ora-Blend® 溶媒 100 mL, 混匀; 方案 2: 螺内酯片剂(相当于螺内酯 1.25 g), 加 Suspendt® 溶媒 250 mL, 混匀

邦食品、药品和化妆品法案 503A 条款和 503B 条款, 对临时调配制剂进行监管。对于需求量大、调配处方固定的临时调配制剂, 可由医疗机构进行临时调配。根据《医疗机构制剂注册管理办法(试行)》和《医疗机构制剂配制质量管理规范(试行)》, 可参照医疗机构制剂进行管理。调配处方固定的临时调配制剂也可由类似于美国外包工厂的企业按照 GMP 要求进行批量调配生产。对于满足个体化用药需求的临时调配制剂, 由于处方不固定, 在中国不能按照医疗机构制剂进行管理, 还有待于确定其法律地位。

6.2 技术上保障临时调配活动合规开展

USP-NF 收录了约 100 个药物的临时调配制剂方案, 美国药典通则对临时调配制剂规范做了规定, 美国卫生系统药师协会制定了技术辅助公告规范药师的药物调配, 以上规范和方案为医院药房、外包工厂等药师从事药物临时调配提供了参考依据。欧盟理事会和欧洲药典委员会发起了“泛欧盟儿科处方集 (pan-European Paediatric Formulary)”项目^[40], 该项目目前处于建设阶段, 初步收录了氢氯噻嗪、索他洛尔等口服溶液的临时调配处方和分析检测方法, 尝试解决临时调配口服溶液处方不统一、检测方法不可靠的问题^[41]。临时调配溶媒的生产企业出于商业利益考虑, 也提供了多种药物临时调配的方案和相关稳定性数据。此外, 国外出版了专门的药物临时调配工具书, 如《Pediatric Drug Formulations》^[42]、《Handbook of Extemporaneous Preparation》^[43]等。综合来看, 国外药师可以从多个层面获得临时调配制剂处方的规范、技术指导、案例等, 对临时调配制剂的安全有效起了保障作用。2013 年版《中国国家处方集(化学药品与生物制品卷·儿童版)》中口服药物

制剂品种共 775 种, 其中口服液体制剂 112 种, 占比仅为 14.4%^[44]。参考美国药典-国家处方集, 中国可以将成熟的临时调配制剂和质量分析标准收录于《中国国家处方集(化学药品与生物制品卷·儿童版)》, 作为各医疗机构临时调配制剂的重要依据。

药师作为临时调配制剂的主要操作人员, 肩负着保证临时调配制剂安全性和有效性的重要职责, 应加强对药师的相关培训^[45], 规范调配和标准操作流程, 确保临时调配制剂安全有效、质量可控。

6.3 政策上支持制药企业和医疗机构进行临时调配制剂的研发

为鼓励制药企业和医疗机构进行临时调配制剂的研发, 改善现有儿童用药分剂量的现实问题, 建议政府出台相关政策, 如对调配制剂用的溶媒类混合辅料, 目前以原辅包关联审评的方式进行关联审评, 建议实施单独审评, 单独上市。国家药品审评中心可以发布相关的指导原则规范研发, 并开设绿色通道允许临时调配制剂产品优先进入审评审批程序等, 增强研发动力, 加快上市进度。

7 结语

目前儿童用药品种和规范缺乏, 口服固体制剂分剂量在国内外儿童医院普遍存在, 儿童安全用药问题严峻。临时调配制剂作为一种权宜方法, 在儿童人群个体化用药、提高用药顺应性方面具有很大的临床应用价值。临时调配口服液在保证用药依从性、安全性、有效性方面可以发挥较大的作用。法律、监管政策、技术标准的缺乏是阻碍中国临时调配制剂进入临床应用的障碍。中国可以参考国外发达国家关于临时调配制剂的丰富经验, 并结合中国自身实际, 探索适合于中国国情的法律规范、技术标准、管理模式, 保障临时调配口服溶媒有机会单独审评, 保障临时调配制剂安全、有效、可控, 更好地服务患儿群体。

REFERENCES

- [1] WANG X L, ZHANG Y J, GUO C Y. Situation analysis of the commonly used drugs for children in China[J]. China Licenses Pharm(中国执业药师), 2013, 10(Z1): 20-24.
- [2] WANG X C, WANG X L, XIE X H, et al. Analysis of information for children in package inserts of medications commonly used in pediatrics of 15 hospitals[J]. Chin Pharm J(中国药理学杂志), 2015, 50(16): 1446-1450.

- [3] LITALIEN C, AUTMIZGUINE J, CARLI A, et al. Providing suitable pediatric formulations for Canadian children: A call for action[J]. *Can J Hosp Pharm*, 2020, 73(4): 247-256.
- [4] BJERKNES K, BØYUM S, KRISTENSEN S, et al. Manipulating tablets and capsules given to hospitalised children in Norway is common practice[J]. *Acta Paediatr*, 2017, 106(3): 503-508.
- [5] SONG Z Y, MEI D, ZHANG H, et al. Investigation and analysis on the situation of oral drug compounding[J]. *J Pediatr Pharm(儿科药理学杂志)*, 2019, 25(9): 30-33.
- [6] WANG R L, YAN C C, ZHANG S N, et al. Analysis of the current status of children's commonly used pharmaceutical dosage forms in China[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2021, 38(17): 2124-2127.
- [7] JIANG Z H, HONG C T, ZHANG L W, et al. Drug manipulation for pediatric dosing in China[J]. *Chin J Hosp Pharm(中国医院药理学杂志)*, 2020, 40(24): 2584-2588.
- [8] 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.
- [9] VAN DER VOSSEN A, BULJAČ S, AKÇAY K, et al. Availability of age-appropriate paediatric formulations in the Netherlands: The need in daily clinical practice remains[J]. *Eur J Hosp Pharm*, 2021, 28(6): 306-312.
- [10] Food and Drug Administration. Pharmacy compounding of human drug products under section 503A of the federal food, drug, and cosmetic act guidance[J/OL]. (2018-08-24) [2022-04-28]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pharmacy-compounding-human-drug-products-under-section-503a-federal-food-drug-and-cosmetic-act>.
- [11] Food and Drug Administration. Guidance for entities considering whether to register as outsourcing facilities under section 503B of the federal food, drug, and cosmetic act[J/OL]. (2018-08-24) [2022-04-28]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-entities-considering-whether-register-outsourcing-facilities-under-section-503b-federal>.
- [12] Food and Drug Administration. Hospital and health system compounding under section 503A of the federal food, drug, and cosmetic act guidance for industry[J/OL]. (2021-10-06) [2022-04-28]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/hospital-and-health-system-compounding-under-section-503a-federal-food-drug-and-cosmetic-act>.
- [13] United State Pharmacopeia. <795> Pharmaceutical compounding—Nonsterile preparations[J/OL]. (2021-08-31) [2022-04-29]. https://go.usp.org/l/323321/2021-08-31/5kmjw/1630464575pHSCnY6w/795_PHARMACEUTICAL_COMPOUNDING_NONSTERILE_PREPARATIONS_POST_Revis.ed.pdf.
- [14] American Society of Health-System Pharmacist. ASHP technical assistance bulletin on compounding nonsterile products in pharmacies[J/OL]. (1994-04-27) [2022-04-28]. <https://publications.ashp.org/downloadpdf/book/9781585285259/back-2.pdf?pdfJsInlineViewToken=144477270&inlineView=true>.
- [15] LAJOINIE A, HENIN E, NGUYEN K A, et al. Oral drug dosage forms administered to hospitalized children: Analysis of 117, 665 oral administrations in a French paediatric hospital over a 1-year period[J]. *Int J Pharm*, 2016, 500(1/2): 336-344.
- [16] 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.
- [17] European Medicine Agency. Reflection paper: Formulations of choice for the paediatric population[J/OL]. (2006-07-28) [2022-05-17]. <https://www.ema.europa.eu/en/formulations-choice-paediatric-population>.
- [18] EP 10.0[S]. 2020: 880-882.
- [19] HAI L L, ZHU L, LI Z P. Review of excipients safety in pediatric patients[J]. *Chin Pharm J(中国药理学杂志)*, 2019, 54(14): 1121-1125.
- [20] LIU J, REN L J. Interpretation of "Guidance on Pharmaceutical Development of Paediatric Medicines"[J]. *Chin J New Drugs(中国新药杂志)*, 2021, 30(23): 2147-2152.
- [21] European Paediatric Formulation Initiative. Safety & toxicity of excipients for paediatrics[J/OL]. (2021-02) [2022-05-17] <http://www.eupfi.org/step-database-info>.
- [22] SALUNKE S, GIACIOIA 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.
- [23] SALUNKE S, BRANDYS B, GIACIOIA 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.
- [24] SALUNKE S, TULEU C. The STEP database through the end-users eyes—Usability study[J]. *Int J Pharm*, 2015, 492(1/2): 316-331.
- [25] Food and Drug Administration. FDA alerts compounding pharmacies of a nationwide voluntary recall of Syrspond SF and Syrspond SF Grape suspending agents from Fagron Inc., due to microbial contamination with yeast[J/OL]. (2016-02-10) [2022-05-17]. <https://cacmap.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-alerts-compounding-pharmacies-nationwide-voluntary-recall-syrspend-sf-and-syrspend-sf-grape>.
- [26] Food and Drug Administration. Fagron Inc. Issues Voluntary Nationwide Recall of SyrSpend SF Cherry Due to Microbial Contamination[J/OL]. (2022-05-02) [2022-05-17]. <https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/fagron-inc-issues-voluntary-nationwide-recall-syrspend-sf-cherry-due-microbial-contamination>.
- [27] 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)[J/OL]. (2020-12-31) [2022-05-17]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/95102a5facaf8fd4430d0916a24eab53>.
- [28] BATCHELOR H K, MARRIOTT J F. Formulations for children: Problems and solutions[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2015, 79(3): 405-418.
- [29] 国家药品监督管理局药品审评中心. 儿科用药临床药理学研究技术指导原则[J/OL]. (2020-12-31) [2022-05-17]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/eedbe795dfe1d3ab2694c84e786e446e>.
- [30] Perrigo Pharmaceuticals. ORA-Sweet® Flavored syrup vehicle[J/OL]. [2022-05-17]. <https://www.perrigoweb.com/>

- Perrigox /files/rx/pdfs/pds174-ORA-Sweet.pdf.
- [31] Perrigo Pharmaceuticals. ORA-Sweet® SF Sugar-free flavored syrup vehicle[J/OL]. [2022-05-17]. <https://www.perrigoweb.com/Perrigox/files/rx/pdfs/pds175-ORA-Sweet%20SF.pdf>.
- [32] Perrigo Pharmaceuticals. ORA-Plus® Oral suspending vehicle[J/OL]. [2022-05-17]. <https://www.perrigoweb.com/Perrigox/files/rx/pdfs/pds173-ORA-Plus.pdf>.
- [33] Perrigo Pharmaceuticals. ORA-Blend® Flavored oral suspending vehicle[J/OL]. [2022-05-17]. <https://www.perrigoweb.com/Perrigox/files/rx/pdfs/pds171-ORA-Blend.pdf>.
- [34] Perrigo Pharmaceuticals. ORA-Blend® SF Sugar-free flavored oral suspending vehicle[J/OL]. [2022-05-17]. <https://www.perrigoweb.com/Perrigox/files/rx/pdfs/pds172-ORA-Blend%20SF.pdf>.
- [35] Fagron Incorporation. SyrSpend® SF[J/OL]. [2022-05-17]. https://gr.fagron.com/sites/default/files/product/document/syrspend_a4_brochure_2021_en_web.pdf.
- [36] United State Pharmacopeia. Allopurinol compounded oral suspension[J/OL]. (2020-12-01) [2022-05-17]. https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-6132D7EF-1FC2-4BD8-AFF8-615466FD8383_2_en-US?source=Search%20Results&highlight=Allopurinol.
- [37] United State Pharmacopeia. Amiodarone hydrochloride compounded oral suspension[J/OL]. (2016-12-01) [2022-05-17]. https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-503347DA-D9AD-494C-85D6-63CB06354654_1_en-US?source=Search%20Results&highlight=Amiodarone.%20Hydrochloride%20Compounded%20Oral%20Suspension.
- [38] United State Pharmacopeia. Spironolactone Compounded Oral Suspension[J/OL]. (2021-05-01) [2022-05-17]. https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-563BD348-0F69-489F-918E-0640E743C3E_2_en-US?source=Search%20Results&highlight=Spironolactone%20Compounded%20Oral%20Suspension.
- [39] LI Y, LI W J, LU M Q, et al. Compounded drugs in American and the reference to China[J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2020, 40(16): 1776-1780.
- [40] Council of Europe. pan-European Paediatric Formulary[J/OL]. (2022-03-31) [2022-05-17]. <https://paedform.edqm.eu/home>.
- [41] 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.
- [42] NAHATA M C, PAI V B. Pediatric Drug Formulations[M]. 7th Ed. Cincinnati: Harvey Whitney, 2018.
- [43] JACKSON M, ANDREW L. Handbook of Extemporaneous Preparation: A Guidance to Pharmaceutical Compounding[M]. London: Pharmaceutical Press, 2010.
- [44] Chinese National Formulary Editorial Committee. Chinese National Formulary: Chemicals and Biological Products for Children[M]. Beijing: People's Military Medical Press, 2013.
- [45] LI W J, LU M Q, LI Y, et al. Development and thinking of individualized formulation for children at home and abroad[J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2020, 40(12): 1396-1399.

收稿日期: 2022-04-30

(本文责编: 陈怡心)