

直服颗粒的研究进展

李珊珊¹, 杜心仪^{2#}, 郑羽淇³, 刘 萌², 廖文婷³, 庾莉莉^{1*}

1. 中国食品药品检定研究院, 国家药品监督管理局重点实验室, 化学药品质量研究与评价重点实验室, 北京 102629

2. 烟台大学, 山东 烟台 264005

3. 中国药科大学, 江苏 南京 211100

摘要: 直服颗粒是一种新型口服固体制剂, 通过特殊制粒与包衣技术实现无水吞服, 在改善用药依从性与提升剂量灵活性方面具有显著优势。该制剂的味觉掩蔽技术不仅能有效掩盖药物的不良味道, 还可优化崩解与释药行为, 进而实现口腔内迅速分散与顺滑吞咽, 适用人群广泛。系统归纳直服颗粒的剂型特性、关键制备技术(包括湿法制粒、喷雾干燥、流化床包衣及双通道灌装等)、掩味策略(物理、化学及生物方法)以及药学与质量研究现状, 并结合国内外已上市品种与在研案例, 分析该制剂的技术优势与面临的挑战, 提出药学研究与质量控制要点。目前制剂稳定性、规模化生产等方面的挑战, 有望通过新型辅料的开发、连续生产技术的应用及质控方法的进一步完善得到解决, 从而推动直服颗粒实现更广泛的应用。

关键词: 直服颗粒; 无水吞服技术; 药学研究; 质量控制; 适口性; 儿科制剂

中图分类号: R944 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2025)11-3390-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.11.030

Research progress on direct oral grunales

LI Shanshan¹, DU Xinyi², ZHENG Yuqi³, LIU Meng², LIAO Wenting³, YU Liju¹

1. Key Laboratory of National Medical Products Administration, Key Laboratory of Research and Evaluation of Chemical Drug Quality, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China

2. Yantai University, Yantai 264005, China

3. China Pharmaceutical University, Nanjing 211100, China

Abstract: Direct oral grunales are a novel oral solid dosage form that enables waterless ingestion through specialized granulation and coating technologies, offering significant advantages in improving medication adherence and enhancing dosage flexibility. The formulation's taste-masking technologies not only effectively mask the unpleasant flavors of drugs but also optimize disintegration and drug release profiles, thereby facilitating rapid dispersion in the oral cavity and smooth swallowing. Suitable for a wide range of people. This paper systematically reviews the formulation characteristics, key preparation technologies (including wet granulation, spray drying, fluidized bed coating, and dual-channel filling), taste-masking strategies (physical, chemical, and biological approaches), as well as the current status of pharmaceutical and quality research on direct-swallow granules. By examining marketed products and development candidates worldwide, it analyzes the technical advantages and challenges associated with this dosage form and propose key points for pharmaceutical research and quality control. Current challenges in areas such as formulation stability and large-scale production are expected to be addressed through the development of novel excipients, the application of continuous manufacturing technologies, and further refinement of quality control methodologies—thus promoting the broader adoption of direct-swallow granules.

Key words: direct oral grunales; dry swallow technology; pharmaceutical research; quality control; palatability; pediatric formulations

收稿日期: 2025-09-13

基金项目: 国家局药品监管科学体系建设重点项目(RS2024H001)

作者简介: 李珊珊, 博士, 主任药师, 主要研究方向为药品检验实验室质量管理。E-mail: lishanshan@nifdc.org.cn

#共同第一作者: 杜心仪, 硕士, 主要研究方向为化学药品质量评价。E-mail: 2377402439@qq.com

*通信作者: 庾莉莉, 硕士, 主任药师, 主要研究方向为化学药品质量评价。E-mail: yuliju@nifdc.org.cn

直服颗粒(direct oral grunales)是一种无需水送服的新型固体口服制剂,使用时将其直接置于口腔中,即可通过唾液迅速崩解或溶化。目前,国内外对于此类制剂的命名尚未统一。在国外已上市产品中,可见诸如“direct micro-pellets”“direct mini-melts granules”及“direct Pulver zum Einnehmen”等不同名称;而在国内申报的品种则普遍以“XXX 无水吞服颗粒”名称获得受理,首个获批上市的品种名称为盐酸氨溴索直服颗粒。为保持表述一致性,本文统一将此类制剂称为“直服颗粒”。

直服颗粒凭借良好的口感与服用便利性,应用范围日益广泛。目前,已上市品种及相关研究以儿童用直服颗粒为主。儿童作为特殊用药群体,对剂量精准性要求更高,且存在吞咽固体制剂困难、用药依从性差的问题。而直服颗粒的无水吞服设计与掩味技术,恰好解决了上述痛点,成为儿童用药的新选择。

目前,国内外暂未见直服颗粒制剂的药学研究指导原则,故本文梳理了近年来直服颗粒相关研究进展,对直服颗粒的制备工艺、质量控制策略等进行深入分析,以期直服颗粒的药学研究与质量评价提供技术参考。

1 直服颗粒概况

1.1 特点

相较于目前市场上常见的儿童药品剂型,直服颗粒的制剂形式具有以下优点:(1)掩盖了药物的苦味和异味,服用过程无不良口感和苦味;(2)在口腔中通过唾液的润湿,顺滑层形成凝胶产生顺滑的效果,实现无水吞服的技术特点,有效地改善用药依从性,扩大了适用人群,特别是利于儿童给药;(3)提高原料药的稳定性和含量均匀性,有效解决了原料药及其盐制剂的降解问题,控制了有关物质的增长,从而确保制剂的稳定性和安全性;(4)实验证明^[1],无水吞服颗粒虽然经过掩味层和顺滑层包制,但主药口服至胃肠系统后仍能快速释药,所包制的掩味层和顺滑层不影响药物的释放和吸收;(5)解决了普通制剂不同规格的设计问题,相同的处方进行不同规格的分装就可以满足不同的市场需求,增加适用人群范围;(6)改变传统剂型,使患者携带和服用更加方便,填补国内此品种尚没有直服剂型的空白。

1.2 国内外研发上市情况

国内方面,根据国家药品监督管理局药品审评

中心公开数据的查询结果,盐酸氨溴索直服颗粒于 2023 年获批上市,由北京科信必成医药科技发展有限公司研发、山东科成医药科技有限公司申报;盐酸昂丹司琼无水吞服颗粒、阿奇霉素无水吞服颗粒、小儿盐酸小檗碱无水吞服颗粒和泼尼松无水吞服颗粒 4 个品种已获得临床批件。国外方面,直服颗粒的发展起步更早,自 1995 年起便陆续在欧美、日本等地区上市。国外部分直服颗粒上市药品的汇总见表 1。

2 制备工艺

直服颗粒通过快速崩解、包衣掩味、智能灌装、流化床一体成型等多技术协同,解决了传统制剂吞咽困难、口感不佳的问题,实现口感优化、快速溶出和性质稳定可控,适用于儿科、老年用药等广泛用药领域。图 1 为直服颗粒制备工艺技术路线示意图。

2.1 制粒及无水吞服工艺

直服颗粒创新性采用“掩味微丸+矫味基质”的双层架构,首先湿法制备药物与矫味颗粒,喷雾干燥以形成多孔结构加速口腔内分散,再采用双通道灌装混合均匀,并选择合适辅料帮助药物的崩解释放和顺滑作用提升口感。

2.1.1 湿法制粒技术 先将药物与辅料混合均匀,加入适量的黏合剂制成软材,再通过制粒设备(如摇摆式制粒机、流化床制粒机等)制成湿颗粒,干燥、整粒。常用的黏合剂有聚维酮水溶液、羟丙基甲基纤维素水溶液等。湿法制粒法能够使颗粒具有较好的成型性和稳定性,但生产过程中干燥环节能耗较高。

2.1.2 喷雾干燥技术 将药物与高熔点蜡质(如巴西棕榈蜡、氢化蓖麻油)熔融混合,通过离心雾化器在低温气流中瞬间固化形成微囊。囊材熔点需 $\geq 80\text{ }^{\circ}\text{C}$,以确保口腔温度下不破裂。方法无需溶剂,避免有机残留;微囊表面光滑,吞咽顺滑性优异。穿心莲内酯无水颗粒^[2]采用离心雾化($18\,000\sim 22\,000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$)结合 $10\sim 15\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冷风固化,所得微囊中位粒径(D_{50}) $<100\text{ }\mu\text{m}$,圆整度 >0.85 。

2.1.3 快速崩解技术 通过合理选择崩解剂和溶出促进剂,实现颗粒在口腔内快速崩解和溶出。崩解促进剂(如交联聚维酮 K-30)配合淀粉形成多孔骨架结构,使颗粒在唾液中快速吸水膨胀。例如,阿司匹林无水吞服颗粒^[3]通过控制交联聚维酮 K-30 与淀粉的比例,实现了 5 s 内完全崩解,羧甲基淀粉钠(CMS-Na)通过毛细作用加速水分渗透,

表 1 国外部分直服颗粒上市品种信息

Table 1 Information on selected overseas direct oral grunales products currently on market

商品名	活性成分	规格	生产企业	国家	类别	已公开辅料
Biolectra® Immune Direct	锌、组氨酸、硒、维生素 D ₃	每袋 1.2 g	Hermes Arzneimittel GmbH	德国	膳食补充剂	山梨醇、L-组氨酸、三镁柠檬酸盐、甘露醇、柠檬酸、碳酸钙、氧化锌、食用脂肪酸镁盐
Biolectra® Magnesium Direct	镁氧化物	每袋 1.0 g/每袋 1.3 g	Hermes Arzneimittel GmbH	德国	膳食补充剂	山梨糖醇、柠檬酸钠、羧甲基纤维素钠、柠檬酸、香料、阿斯巴甜
Children's Mucinex® Mini-Melts™	右美沙芬 HBr、愈创甘油醚	每袋 100 mg	Reckitt Benckiser LLC	美国	镇咳药	阿斯巴甜、奶油香精、硬脂酸镁、微晶纤维素、橙味香精、聚维酮、碳酸氢钠、山梨醇、三乙酸柠檬酸酯
Children's Mucinex® Mini-Melts™ Chest Congestion	愈创甘油醚	每袋 100 mg	Reckitt Benckiser LLC	美国	镇咳药	阿斯巴甜、A 型卡波姆、羧甲基纤维素钠、硬脂酸镁、微晶纤维素、聚维酮、碳酸氢钠、山梨糖醇、硬脂酸
Okitask® 40 mg granulato	酮洛芬赖氨酸盐	每袋 40 mg	Dompé Farmaceutici S.p.A.	意大利	解热镇痛、非甾体抗炎药	聚维酮、胶体二氧化硅、羟丙基甲基纤维素、eudragite EPO、硬脂酸镁、阿斯巴甜、甘露醇
ben-u-ron® direkt 250 mg	对乙酰氨基酚	每袋 250 mg	Bene-Arzneimittel GmbH	德国	解热镇痛、非甾体抗炎药	山梨醇 (E 420)、滑石粉、硬脂酸镁、羟丙甲纤维素、十二烷基硫酸钠、二氧化钛、草莓香精、阿拉伯胶、丙二醇、蔗糖
Aspirin® Effect	乙酰水杨酸	每袋 500 mg	Bayer Bitterfeld GmbH	德国	解热镇痛、非甾体抗炎药	暂未查询到辅料信息
ACC® direkt 600 mg	乙酰半胱氨酸	每袋 600 mg	Salutas Pharma GmbH	德国	祛痰药	三氧化硅、聚山梨醇酯 65、山梨糖醇、木糖醇、柠檬酸、柠檬酸二氢钠、柠檬酸镁、羧甲基纤维素钠、阿斯巴甜、黑莓香精、硬脂酸镁
IBU-ratiopharm® direkt 200 mg	布洛芬	每袋 200 mg	Merckle GmbH	德国	解热镇痛、非甾体抗炎药	异麦芽酮糖醇、柠檬酸、乙酰磺胺酸钾、乙酸甘油酯、柠檬香精
Doppelherz® aktiv Energie Plus DIRECT	咖啡因、牛磺酸、B 族维生素	每袋 1.41 g	Queisser Pharma GmbH	德国	膳食补充剂	柠檬酸、山梨糖醇、碳酸钙、柠檬酸钠、羧甲基纤维素钠、滑石粉、阿斯巴甜
CALCIMED® Osteo Direct	钙/维生素 D ₃ 、维生素 K ₁	每袋 1.3 g	Hermes Arzneimittel GmbH	德国	膳食补充剂	碳酸钙、山梨糖醇、柠檬酸钠、香精、脂肪酸镁盐、甘油、阿斯巴甜

与低取代羟丙基纤维素 (L-HPC) 协同提升崩解效率。

2.1.4 双通道灌装技术 将药物颗粒与矫味颗粒通过双通道灌装阀同步灌装至包装容器，无需分为 2 步灌装，同时改善现有固液混和灌装的步骤，实现固体颗粒与液体同时灌装并混合，避免混合不均。灌装后通过振动或旋转使 2 种颗粒均匀分散，

确保每个剂量的口感一致。如昂丹司琼无水吞服颗粒^[4]采用双通道灌装法，调节矫味颗粒与药物颗粒比例 2：1 时能够显著改善苦味感知。

2.1.5 流化床技术 以褪黑素无水吞服颗粒为例^[5]，药物由载药微丸和矫味颗粒组成，载药微丸由内向外包括含药丸芯和顺滑层。药物用微晶纤维素丸芯

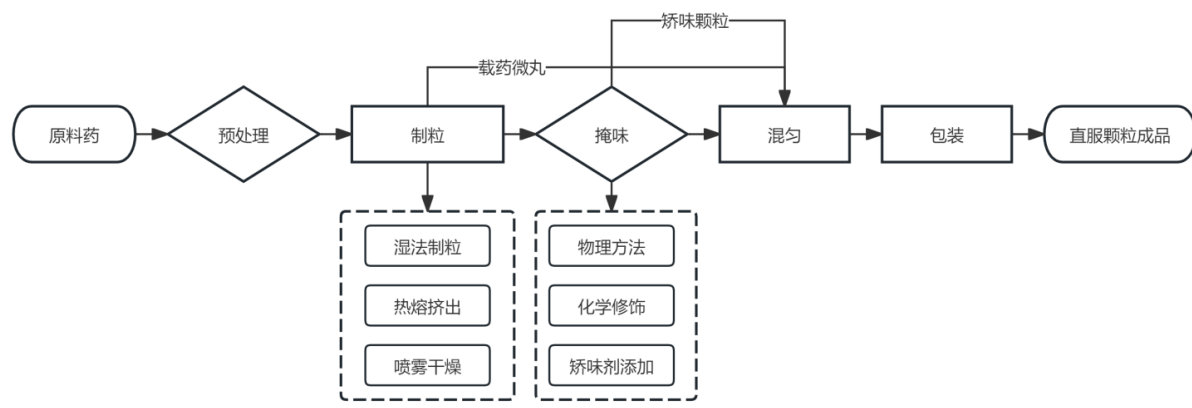


图 1 直服颗粒制备工艺技术路线示意图

Fig. 1 Technical route map for preparation process of direct oral grunales

(粒径 0.3~0.6 mm) 为载体，用流化床底喷技术将药物混悬液（含褪黑素、羟丙甲纤维素、聚山梨醇酯 80）包覆，制备载药丸芯，使用羟丙甲纤维素+卡波姆+滑石粉等制成包衣液，流化床包衣（30~50 ℃），改善口感及吞咽顺滑性。将处方量的山梨醇、阿斯巴甜、柠檬酸、水果香精加入湿法制粒机中，将物料进行充分混合，在搅拌状态下，以雾化的形式加入适量的乙醇，粒化一定时间后进行湿整粒；采用流化床进行干燥后再过 20 目筛进行干整粒；根据物料的收率向颗粒中加入处方比例羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁，混合均匀制得矫味颗粒。最后将载药微丸和矫味颗粒按照一定比例混合，得到直服颗粒。

2.2 掩味工艺

直服颗粒通过掩味工艺实现不良味道的掩蔽

和提高患者用药依从性。常用的掩味工艺主要分为物理、化学和生物方法等，表 2 列举了直服颗粒常用掩味技术及特性。物理方法包括但不限于在药物或制剂中使用物理或分子屏障以阻止药物在口腔中溶解，常见的有传统包衣技术、多层包衣技术、微囊化技术、脂质掩味技术、固体分散体技术等。化学方法主要涉及通过盐、共晶或改变 pH 值来改变药物溶解度，包括环糊精络合/包合技术、离子交换树脂法等。生物方法则主要是通过添加甜味剂或调味剂来掩盖味道或减弱味蕾的敏感性^[6]，例如麻痹味觉细胞、提高苦味感受阈值、阻止苦味分子与苦味受体结合、切断信号转导途径、混淆大脑味觉或嗅觉以掩盖苦味或涩味等。

表 2 直服颗粒常用掩味技术及特性

Table 2 Common taste masking technologies and characteristics of direct oral grunales

掩味类别	具体方法	核心特性	适用场景
物理方法	包衣技术 ^[7]	一步法工艺，经济高效；适用于高药物含量颗粒；不规则粒径颗粒易团聚	多数需掩味的直服颗粒
	微囊化技术 ^[8]	核心材料包裹于涂层基质；适用于小颗粒，可制备多单位剂型	低剂量、强苦味药物
化学方法	脂质掩味技术 ^[9]	利用脂质材料形成屏障；避免药物在口腔溶解	脂溶性药物
	环糊精包合 ^[10]	形成“分子胶囊”；β-环糊精水溶性高、无毒；可能改变药动学	中等苦味、易氧化药物
	离子交换树脂络合 ^[8]	药物与树脂形成络合物；口腔中性环境下稳定；需药物与树脂离子特性相反	离子型药物（如生物碱类）
	前药/成盐修饰 ^[9,11]	改变母体分子构型或溶解度；需评估成盐剂儿童安全性与晶型生物利用度	强苦味、高水溶性药物
生物方法	矫味剂添加 ^[9]	基础直接；对强苦味药物效果有限；需结合适应证选择	弱苦味、儿童用药
	苦味抑制剂 ^[12]	克服涂层生物等效性问题；机制研究不足，成人/儿童安全性未知	舌上/舌下给药的苦味药物

直服颗粒在使用包衣进行掩味方面,王锦刚等^[13]制备了一种新型的对乙酰氨基酚掩味颗粒,其通过对乙酰氨基酚经包制掩味层和隔离层后再与矫味辅料混合而成。与现有技术相比,该颗粒不仅有效掩盖了对乙酰氨基酚的苦异味,还具有良好的口感和服药依从性,实现了无水口服的技术效果,打破了传统颗粒剂需要用水服用的局限,扩大了患者适应人群,尤其有助于提高儿童用药的依从性。蔡状等^[3]提供的一种稳定的阿司匹林无水吞服掩味颗粒,由掩味层包覆的药丸与矫味物料混合制备而成。采用流化床对阿司匹林颗粒进行包衣,分别包制保护层、隔离层和掩味层,之后再混合矫味物料。该阿司匹林掩味颗粒的单个杂质和杂质总和的含量远低于《中国药典》标准,取得了良好的控制杂质效果。王锦刚等^[1]制备了一种愈创甘油醚无水吞服掩味颗粒,由愈创甘油醚包衣微丸和矫味物料混合而成,而愈创甘油醚包衣微丸是由载药丸依次经过包制特定的掩味层和特定的顺滑层而制成;90%的志愿者在 1 min 之内可以顺利吞咽,另外 10%的志愿者在 1.5 min 内完成吞咽给药。药物在酸中能够快速释药,满足 45 min 内达到 80%释药的要求。刘萌等^[14]取不同掩味层增重的盐酸氨溴索直服颗粒,通过电子舌传感器测试味觉值,发现矫味物料能够掩盖原料药本身的苦味,随着掩味层增重增加,苦味值呈现下降趋势。

添加矫味颗粒掩盖苦味方面,张长青等^[15]介绍了一种可以无水吞服的掩味制剂及其制备方法。首先,将药物活性成分与矫味剂粉碎、混合、过筛得到药物混合物,并将其制粒以初步掩盖药物不良口感;其次,将矫味顺滑颗粒与制备的药物颗粒混合,进一步增强掩味效果。该方法适用于多种具有不良气味的药物活性成分,如头孢克肟、克拉霉素、泼尼松、头孢泊肟酯、氯雷他定、地氯雷他定等无水吞服掩味颗粒。在口感和掩味效果的评价中,90%~95%的志愿者未感觉到任何苦味及不良口感,其余 5%~10%的志愿者认为药物存在轻微苦味口感;100%的志愿者完成了无水吞服药物的尝试,其中 95%的志愿者认为无水吞服药物难度不大,5%的志愿者虽认为有一定难度,但在可接受范围内。此外,该制剂在体外介质中的释放较快,30 min 内释放度可达 80%以上。

挤出工艺方面,范坤等^[16]筛选出热熔挤出技术作为复方咖啡因自研制剂的掩味技术,其与已上市

制剂的苦味评分无显著差异。2 种原料药的质量分数均在 95%~105%内,有关物质未被检出。卡尔指数均在 11%~15%内,表明颗粒流动性较好。在 4 种介质中,15 min 的溶出度均大于 85%,为相关制剂的研发提供了可参考的方法。王锦刚等^[17]制备的一种阿奇霉素无水吞服掩味颗粒剂,采用挤出滚圆的方式制备载药丸,并采用特定高分子材料进行掩味。结果显示,药物在 pH 6.0 溶出介质中 5 min 的释放度为 11.2%,且药物在口腔停留时均未尝到苦味或异味,志愿者服药后普遍反映口腔内有凉爽轻快的感觉。王志强等^[18]介绍了一种克拉霉素无水吞服颗粒剂及其制备方法,先将主药进行微粉化处理,控制粒径在 10 μm 以下,再与适量辅料采用挤出滚圆的方式制备载药丸,并用高分子材料进行隔离层和掩味顺滑层的包制。样品的口感良好,有效成分在酸中达到了快速释药的要求。

通过将掩味技术进行组合,可同时实现抑制苦味、药物速释等多种功能。蒋海松等^[19]制备了一种含有活性成分愈创甘油醚和氢溴酸右美沙芬的复方制剂。将主药与适量辅料采用挤出滚圆的方式制备载药微丸,然后采用高分子材料进行掩味功膜衣和顺滑层的包制,从而掩盖了药物的苦味和异味,并实现快速释药,药物起效快。制剂微丸外混一部分甜味剂、矫味剂及顺滑剂,使患者服用时无需喝水即可吞咽,无不良口感和苦味,有效改善用药依从性。95%的志愿者反映药物进入口腔后 2 min 内即可完成服药,并且无不良异味。复方制剂中 2 种组分在酸中均达到了快速释药的要求。

此外,优化灌装等技术,也可提升药物的口感与均匀性。晏业行等^[20]公开的一种果味醋酸钙制剂颗粒的制备方法,采用干法制粒。按服用剂量取该产品制得的醋酸钙制剂,在吞服过程中无刺激性气味,口感上微甜并带有水果味道,入口顺滑,吞服方便。公冶祥鑫^[4]制备的一种昂丹司琼无水吞服颗粒,采用双通道灌装工艺,将昂丹司琼颗粒和矫味颗粒分别灌装,解决了混合均匀度的问题,保证了样品含量的稳定性。

3 质量研究

目前,国内外暂未见针对于直服颗粒制剂的药学研究指导原则,故现有产品开发过程中通常参考普通颗粒剂的常规技术要求,而直服颗粒特有的剂型特点和用药方式与普通颗粒不同,应结合制剂工艺流程和起效情况制定有针对性的质量控制项目,

目前直服颗粒主要的质量评价研究内容有以下几个方面。

3.1 安全性

在药物的生产制备过程中,杂质控制是确保药品安全性的重要环节之一,特别是儿童用药,用药群体生理代谢的特殊性导致杂质带来的风险远高于成人,应对杂质的量进行更为精确的控制以保证用药安全可控。儿童口服液体剂剂常添加香精、甜味剂等辅料,其中醛类化合物(如柠檬醛、香草醛)被列为潜在基因毒性杂质。国际人用药品注册技术要求国际协调理事会(ICH) M7^[21]中要求通过高灵敏度检测方法(如 GC-MS、LC-MS)严格控制,并基于毒理学关注阈值(TTC)制定限量标准。苯酚、苯甲醇等防腐剂可能降解产生毒性杂质,亚硫酸盐作为抗氧剂可能诱发儿童哮喘,需严格限制用量。因此,对于儿童药用辅料,应根据其分子特性、来源、制备工艺等进行杂质研究,并列可能含有的杂质并提供控制限度。乙酰半胱氨酸直服颗粒专利中要求^[22],杂质 A、杂质 B、杂质 C 和杂质 D 单个杂质不超过 0.5%,而总杂质小于 1.0%,实验结果发现,成品溶出曲线在 pH 1.2 介质中释放过快,稳定性加速实验单个杂质超标;增加 Eudragit L100-55 占比,杂质未超标,但也已经接近限度水平;采用湿法制粒的药物,稳定性加速实验杂质均超标,并且发生结块现象;先制备空白颗粒再与原料药和香精进行混合的方式,稳定性实验期间主要发生杂质 C 和杂质 D 增长,而杂质 A 和杂质 B 未检出。

3.2 有效性

3.2.1 体外溶出度评价 通过模拟口腔环境(如唾液 pH 值、温度)评估颗粒在无水条件下的溶出速度。研究表明,合格的无水吞服颗粒需在 2 min 内完全溶解。但目前尚未见直服颗粒的标准溶出度检查方法,不同产品所采用的方法差异较大。范坤等^[16]自制了复方咖啡因无水吞服颗粒,取已上市制剂及自研制剂,按照《中国药典》2020 年版四部通则 0931 第二法测试溶出度,发现在 0.1 mol·L⁻¹ HCl、pH 4.5 醋酸缓冲液、pH 6.8 磷酸缓冲液和水这 4 种溶出介质中,已上市制剂的溶出速度均较慢,2 h 溶出率均为 30%左右,而自制颗粒 15 min 的溶出率均>85%,溶出效率得到较大提升。

3.2.2 体内临床生物等效性评价 采用随机交叉设计,比较无水吞服颗粒与参比制剂(如片剂)的药动力学参数[如峰浓度($C_{\max}$)、药时曲线下面积

(AUC)]。中国药物临床试验登记与信息公示平台(<http://www.chinadrugtrials.org.cn/clinicaltrials.searchlist.dhtml>)显示,盐酸氨溴索无水吞服颗粒为试验药, Sanofi-Aventis France 公司生产的盐酸氨溴索片(30 mg, 商品名: Surbronc[®])为对照药,考察餐后和空腹条件下试验药与对照药在健康受试者中的药动力学参数,评价 2 种制剂的生物等效性。生物等效性实验的空腹/餐后状态下 $C_{\max}$ 、AUC 的几何均值比值的 90%置信区间均在 80%~125%内,证明 2 种制剂生物等效。对乙酰氨基酚无水吞服颗粒(登记号: CTR20221738)为受试制剂, Bene-Arzneimittel GmbH 公司生产的对乙酰氨基酚颗粒(直接服用, 250 mg, 商品名: ben-u-ron[®])为参比制剂,分别考察空腹和餐后状态下受试制剂与参比制剂在健康受试者体内的药动力学参数,评价 2 种制剂的生物等效性。同时观察受试制剂和参比制剂在中国健康受试者中的安全性,并对 2 种制剂的口感进行评价,结果暂未公开。

3.3 质量可控性

3.3.1 性状 需对直服颗粒的颜色、大小、形状等进行描述。合格的颗粒剂应保持干燥,颗粒均匀,色泽一致,不得出现吸潮、软化、结块、潮解等现象。

3.3.2 粒度与流动性 制剂的粒度分布和流动性可能对剂量准确度产生显著影响。粒度检测方面,可采用激光粒度仪或筛分法测定,确保颗粒粒径均匀。《中国药典》2025 年版规定,颗粒剂照粒度和粒度分布测定法(通则 0982 第二法双筛分法)测定,不能通过一号筛与能通过五号筛的总和不得超过 15%。颗粒流动性方面,通过休止角、堆密度等指标进行评估,确保颗粒在生产和服用过程中易于分装和吞咽。例如,穿心莲内酯无水颗粒通过离心热熔喷雾技术实现粒径小、表面光滑,流动性优异。

3.3.3 含量均匀度或装量差异 参照《中国药典》通则要求进行含量均匀度或装量差异检查。根据《中国药典》2025 年版四部通则 0941 含量均匀度检查法,颗粒剂,每一个单剂标示量小于 25 mg 或主药含量小于每一个单剂质量 25%者,应检查含量均匀度;复方制剂仅检查符合上述条件的组分,多种维生素或微量元素一般不检查含量均匀度;凡检查含量均匀度的制剂,一般不再检查重(装)量差异;当全部主成分均进行含量均匀度检查时,复方制剂一般不再检查重(装)量差异。根据《中国药典》

2025 年版四部通则 0942 最低装量检查法, 单剂量包装的颗粒剂, 10 袋(瓶)供试品中, 超出装量差异限度的颗粒剂不得多于 2 袋(瓶), 并不得有 1 袋(瓶)超出装量差异限度 1 倍; 多剂量包装的颗粒剂, 20 g 以下口服制剂装量不得小于标示量的 93%。

3.3.4 溶化性 根据《中国药典》2025 年版四部 0104 颗粒剂项下规定, 可溶颗粒应检查溶化性。具体操作为取供试品 10 g, 加热水 200 mL, 搅拌 5 min, 立即观察, 可溶颗粒应全部溶化或轻微浑浊, 不得有异物。混悬颗粒以及已规定检查溶出度或释放度的颗粒剂可不进行溶化性检查。

3.4 适口性

鉴于直服颗粒在儿童人群中的适用性, 应提供制剂处方口感的相关研究资料。世界各国的儿童药设计指导原则均强调了适口性的重要性。例如, 欧盟、世界卫生组织的儿童药物开发指南, 以及 2020 年国家药品监督管理局药品审评中心发布的《儿童用药(化学药品)药学开发指导原则(试行)》^[23], 都将口感和矫掩味作为儿童药物开发的重点关注内容。此外, 2022 年 11 月 2 日国家药品监督管理局药品审评中心发布的《儿童用药口感设计与评价的技术指导原则(试行)》^[6]详细介绍了口感设计与评价的基本思路与研究方法, 并列举了易吞咽性和适口性的评价方法, 对儿童用药研发具有重要的指导意义。

3.4.1 易吞咽性 包括直服颗粒在不同唾液量下的凝胶化时间和给药状态等。建议在体外研究的基础上, 针对本品的使用人群和剂型特点, 在临床研究中增加适口性研究, 并重点关注低龄幼儿服用时可能存在的呛咳风险^[10]。

3.4.2 味觉掩蔽能力 在药物的研发过程中, 许多药物因自身具有难以忍受的苦味而在剂型开发及临床使用上受到限制, 这对于儿童用药而言, 以味道为中心的易服用性显得尤为重要。如何客观、准确地评价味觉, 排除感官评价的偏差及主观判断, 构建有效的抑制目标技术以及评价体系, 已成为研究的热点^[24]。目前药物口感的主要评价方法有体外溶出、电子舌、动物偏好实验、口尝法等方法^[25]。体外溶出实验通过在短时间内检测水性介质中的药物成分浓度来判断。若药物浓度不超过阈值浓度, 则视为达标; 反之, 则不达标。电子舌利用电化学传感器对样品进行定性和定量分析, 其检测结

果具有灵敏度高、客观性强和安全风险低等特点, 因此, 适用于儿科配方策略早期阶段进行味觉测试。其不足之处在于, 目前电子舌的传感器尚不能完全模拟人舌的全部味觉受体, 也无法评价除味觉之外的特征(例如砂砾感), 分析结果尚需经口尝法进一步验证^[6]。动物偏好实验通常采用双瓶偏好实验或单瓶摄取实验来判断受试动物的味觉偏好及动物反应与药物浓度的相关性^[26]。口尝法在口服制剂的口感评价中最为常用, 能直观反映人体真实感受, 是一种简便易行的评价方法。但该方法不适用于有毒或有刺激性成分的药物^[27], 结果主观性强, 个体差异大。建议口感评价过程中, 针对儿童的口服剂型使用味觉测试板、电子味觉感应装置或其他评估方法相互确证, 以评估原料药和拟制剂辅料的感官特性^[27]。

4 药学研究要点

随着直服颗粒在全球范围内的研发与上市进程加快, 其审评审批策略也逐步成为行业关注的焦点。目前, 国内外尚未出台专门针对直服颗粒的注册审评技术指南, 因此企业在申报过程中需结合现有颗粒剂、口腔崩解片、混悬剂等相关指导原则, 并重点围绕剂型特殊性、儿童用药安全性、工艺可控性等方面, 提供充分的药学研究资料。作为针对儿童等特殊人群的新型口服固体制剂, 直服颗粒在处方设计时应关注是否能满足“掩味效果”“快速溶出”和“剂量适配”等三大核心需求, 工艺研究阶段应确定关键工艺参数(CPP)并建立其与关键质量属性(CQA)的关联, 并对辅料的安全性、相容性与功能性展开评估, 宜选择防潮、避光、密封性能好的单剂量包装(如铝箔袋、小瓶), 并提供开封稳定性数据, 以指导临床使用。

5 结语与展望

为儿童患者提供安全、有效、质量可控且适用于不同年龄阶段的药品, 是儿童用药开发的核心目标^[28]。直服颗粒作为一种多单元形式的给药制剂, 在治疗效果和技术优势方面优于单一单元给药, 并且相较于液体剂型, 具有更好的稳定性。

临床实践表明, 直服颗粒并非适用于所有药物, 其剂型优势的发挥依赖于药物本身的理化性质与治疗需求的匹配度。目前成功应用的案例主要集中在 3 类药物, 一是呼吸道疾病治疗药物, 如乙酰半胱氨酸、盐酸氨溴索等, 这类药物通过直服剂型可快速起效, 同时掩盖刺激性气味; 二是儿童专用

药物, 利用多层包衣矫味技术解决了传统制剂的服药困难问题, 特别适合急慢性支气管炎、支气管哮喘等需长期用药的儿童患者; 三是需快速起效的对症治疗药物, 如退烧药、止痛药等, 通过优化颗粒崩解特性实现药物快速释放。从药物制剂方面来看, BCS I 类(高溶解性、高渗透性)和 III 类(高溶解性、低渗透性)药物更适合开发为直服颗粒。这类药物通常剂量较小、口感易于改善, 且在胃肠道的吸收受溶出速率影响较小, 能更好地发挥直服剂型的优势, 而具有强烈刺激性、高毒性或需精确控释的药物则暂不适合该剂型。

直服颗粒目前面临着多重技术挑战。在处方开发层面, 制剂工艺对原料药稳定性具有影响, 如乙酰半胱氨酸等对氧、湿度敏感的药物, 在制粒过程中易发生降解; 口感改善与生物利用度的平衡需要考虑, 过度包衣虽能掩盖不良味道, 但可能延缓药物的释放。在生产工艺方面, 现有技术存在短板。湿法制粒虽能获得优质颗粒, 但生产效率低且易导致热敏性药物降解; 一步法制粒虽可提高效率, 但存在合格颗粒收率低的问题; 规模化生产中还面临含量均匀度控制难题, 尤其是小剂量药物的混合均匀性挑战。

关于直服颗粒的未来发展与技术创新, 可从以下角度展开。在辅料开发方面, 可采用新型辅料如 pH 响应型聚合物(Eudragit L100-55 等)解决药物稳定性问题, 这类辅料既能保护原料药免受胃肠道环境影响, 又能实现靶向释放^[29]; 新型固体自乳化颗粒载体可将 BCS IV 类药物的表观溶解度和渗透性分别提高约 27 倍和 20 倍^[30]。工艺创新层面, 引入连续生产技术, 能够显著提升生产效率与产品一致性, 如使用无定形聚合物黏合剂制备的颗粒, 通过连续双螺杆熔融造粒(TSMG)技术, 提高制剂的产量并保证固体口服制剂 CQA 的稳健性^[31]。热熔挤出 3D 打印技术可实现精确剂量控制与快速成型。质量控制技术如在线粒度监测、近红外光谱分析等过程分析技术(PAT)的应用, 将实现药物实时控制的可能。

展望未来, 随着制剂技术的不断突破和监管体系的逐步完善, 直服颗粒有望在儿童用药、慢性病管理、急救医学等更多领域实现广泛的应用, 为提升患者用药依从性、优化临床治疗方案提供有力支撑。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王锦刚, 蒋海松, 朱德志, 等. 愈创甘油醚无水吞服掩味颗粒: CN105982860B [P]. 2020-04-14.
Wang J G, Jiang H S, Zhu D Z, et al. Guaifenesin Anhydrous Orally Disintegrating Taste-Masking Granules: CN105982860B [P]. 2020-04-14.
- [2] 付强. 一种穿心莲内酯无水吞服颗粒及其制备方法: 中国, CN118078758A [P]. 2024-05-28.
Fu Q. A Andrographolide Anhydrous Orally Disintegrating Granule and its preparation method: China, CN118078758A [P]. 2024-05-28.
- [3] 蔡状, 王锦刚, 朱德志. 一种阿司匹林无水吞服掩味颗粒及其制备方法: CN106389339B [P]. 2020-08-04.
Cai Z, Wang J G, Zhu D Z. A Aspirin Anhydrous Orally Disintegrating Taste-Masking Granule and its preparation method: CN106389339B [P]. 2020-08-04.
- [4] 公冶祥鑫. 一种昂丹司琼无水吞服颗粒: CN107625740A [P]. 2018-01-26.
Gongye X X. A Ondansetron Anhydrous Orally Disintegrating Granule: CN107625740A [P]. 2018-01-26.
- [5] 严洁, 任真真. 一种褪黑素无水吞服颗粒及其制备方法: CN117815226A [P]. 2024-04-05.
Yan J, Ren Z Z. A Melatonin Anhydrous Orally Disintegrating Granule and its preparation method: CN117815226A [P]. 2024-04-05.
- [6] 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《儿童用药口感设计与评价的技术指导原则(试行)》的通告(2022 年第 37 号) [EB/OL]. (2022-11-02) [2025-10-03]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/35fa15bba5721b0c653262d14792f3b6>.
Center for Drug Evaluation (CDE), National Medical Products Administration (NMPA). Announcement on Issuing the "Technical Guideline for Taste Design and Evaluation of Pediatric Drugs (Trial Implementation)" (No. 37 of 2022) [EB/OL]. (2022-11-02) [2025-10-03]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/35fa15bba5721b0c653262d14792f3b6>.
- [7] Bansal A, Krieg B, Sharma N, et al. Taste masking of granulated acetaminophen by water insoluble ethylcellulose coating [J]. Folia Med (Plovdiv), 2021, 63(1): 97-104.
- [8] Patadia J, Tripathi R, Joshi A. Melt-in-mouth multiparticulate system for the treatment of ADHD: A convenient platform for pediatric use [J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2016, 17(4): 878-890.
- [9] 赵磊, 孔祥安妮, 李畅, 等. 基于制剂工艺的掩味技术研究进展 [J]. 药学报, 2023, 58(11): 3185-3190.

- Zhao L, Kong X A N, Li C, et al. Advances in taste masking technology based on preparation technology [J]. Acta Pharm Sin, 2023, 58(11): 3185-3190.
- [10] 史芳, 任连杰. 浅谈儿童药物掩味技术与评价中的关注点 [J]. 药学学报, 2023, 58(11): 3173-3178.
Shi F, Ren L J. Discussion on the concerns in paediatric drug taste masking technology and evaluation [J]. Acta Pharm Sin, 2023, 58(11): 3173-3178.
- [11] Al-Japairai K, Hamed Almurisi S, Almonem Doolaanea A, et al. A review on taste masked multiparticulate dosage forms for paediatric [J]. Int J Pharm, 2023, 632: 122571.
- [12] Walsh J, Cram A, Woertz K, et al. Playing hide and seek with poorly tasting paediatric medicines: Do not forget the excipients [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2014, 73: 14-33.
- [13] 王锦刚, 蒋海松, 朱德志, 等. 一种对乙酰氨基酚掩味颗粒及其制备方法: CN113197878A [P]. 2021-08-03.
Wang J G, Jiang H S, Zhu D Z, et al. A Paracetamol Taste-Masking Granule and its preparation method: CN113197878A [P]. 2021-08-03.
- [14] 刘萌, 张娜, 许卉, 等. 基于电子舌技术的盐酸氨溴索直服颗粒掩味研究 [J]. 药物分析杂志, 2025, 45(3): 537-542.
Liu M, Zhang N, Xu H, et al. Study on taste masking of ambroxol hydrochloride direct oral granules based on electronic tongue technology [J]. Chin J Pharm Anal, 2025, 45(3): 537-542.
- [15] 张长青, 咸小艳. 一种无水吞服掩味制剂及其制备方法: CN107625734B [P]. 2022-02-18.
Zhang C Q, Xian X Y. Anhydrous Orally Disintegrating Taste-Masking Preparations and their preparation method: CN107625734B [P]. 2022-02-18.
- [16] 范坤, 丁珮, 韩晓璐, 等. 基于逆向工程的复方咖啡因无水吞服颗粒的开发及研究 [J]. 药学学报, 2022, 57(8): 2512-2519.
Fan K, Ding P, Han X L, et al. Development and research of compound caffeine waterless swallowed granules based on reverse engineering [J]. Acta Pharm Sin, 2022, 57(8): 2512-2519.
- [17] 王锦刚, 蒋海松, 朱德志, 等. 一种阿奇霉素无水吞服掩味颗粒剂: CN105982861B [P]. 2020-04-14.
Wang J G, Jiang H S, Zhu D Z, et al. An Azithromycin Anhydrous Orally Disintegrating Taste-Masking Granules: CN105982861B [P]. 2020-04-14.
- [18] 王志强, 刘博峰, 徐欢, 等. 一种克拉霉素无水吞服颗粒剂及其制备方法: CN107625733B [P]. 2021-10-29.
Wang Z Q, Liu B F, Xu H, et al. A Clarithromycin Anhydrous Orally Disintegrating Granules and its preparation method: CN107625733B [P]. 2021-10-29.
- [19] 蒋海松, 王锦刚, 朱德志, 等. 愈创甘油醚氢溴酸右美沙芬无水吞服掩味制剂: CN106267220B [P]. 2019-06-28.
Jiang H S, Wang J G, Zhu D Z, et al. Guaifenesin and Dextromethorphan Hydrobromide Anhydrous Orally Disintegrating Taste-Masking preparations: CN106267220B [P]. 2019-06-28.
- [20] 晏业行, 吕海, 杨双杰, 等. 一种果味醋酸钙制剂颗粒及其制备方法: CN112401247A [P]. 2021-02-26.
Yan Y X, Lü H, Yang S J, et al. A Fruity-Flavored Calcium Acetate Preparation Granules and its preparation method: CN112401247A [P]. 2021-02-26.
- [21] The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) M7(R1): Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk [EB/OL]. (2017-03-31)[2025-10-03].
<https://www.ich.org/page/multidisciplinary-guidelines>.
- [22] 李小清, 王钠, 顾珽. 一种基于 pH 响应的高稳定性的乙酰半胱氨酸直服颗粒及其制备工艺: CN119424343A [P]. 2025-02-14.
Li X Q, Wang N, Gu T. A pH-Responsive Acetylcysteine Orally Disintegrating Granule with high stability and its preparation process: CN119424343A [P]. 2025-02-14.
- [23] 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) [2025-10-03]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/95102a5facaf8fd4430d0916a24eab53>.
Center for Drug Evaluation (CDE), National Medical Products Administration (NMPA). Announcement on Issuing the "Technical Guideline for Pharmaceutical Development of Pediatric Drugs (Chemical Drugs) (Trial Implementation)" (No. 67 of 2020) [EB/OL]. (2020-12-31) [2025-10-03]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/95102a5facaf8fd4430d0916a24eab53>.
- [24] Faisal W, Farag F, Abdellatif A A H, et al. Taste masking approaches for medicines [J]. Curr Drug Deliv, 2018, 15(2): 167-185.
- [25] 张威风, 王晓玲, 翟光喜, 等. 儿童用药口感评价方法研究进展 [J]. 中国医药, 2021, 16(9): 1407-1411.
Zhang W F, Wang X L, Zhai G X, et al. Research progress on taste evaluation methods for pediatric drug products [J]. China Med, 2021, 16(9): 1407-1411.
- [26] 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.

- Cong D D, Sun Y Z, Geng Y, et al. Opinion on the design and evaluation of the oral sensory features of pediatric medications [J]. Chin J Pharm, 2022, 53(11): 1659-1663.
- [27] Thompson C, Lombardi D, Sjostedt P, et al. Best practice recommendations regarding the assessment of palatability and swallowability in the development of oral dosage forms for pediatric patients [J]. Ther Innov Regul Sci, 2015, 49(5): 647-658.
- [28] 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《儿童用化学药品改良型新药临床试验技术指导原则(试行)》的通告 (2021 年第 38 号) [EB/OL]. (2021-09-13) [2022-07-22]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/924cbea7b9ce702f48196eb8f80d5479>.
- Center for Drug Evaluation (CDE), National Medical Products Administration (NMPA). Announcement on Issuing the "Technical Guideline for Clinical Trials of Modified New Drugs of Chemicals for Pediatric Use (Trial Implementation)" (No. 38 of 2021) [EB/OL]. (2021-09-13) [2022-07-22]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/924cbea7b9ce702f48196eb8f80d5479>.
- [29] Sharon M A, Kulkarni P K, Tanuja A J, et al. Exploring various gastro-resistant polymers in drug delivery: A comprehensive review [J]. World J Pharm Pharm Sci, 2025, 14(4): 59-84.
- [30] Kulkarni V R, Bashyal S, Nair V V, et al. Single-step extrusion process for formulation development of self-emulsifying granules for oral delivery of a BCS class IV drug [J]. Mol Pharm, 2024, 21(12): 6123-6136.
- [31] Grymonpré W, Verstraete G, Vanhoorne V, et al. Downstream processing from melt granulation towards tablets: In-depth analysis of a continuous twin-screw melt granulation process using polymeric binders [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2018, 124: 43-54.

[责任编辑 刘东博]