

含触变胶型助悬剂的口服混悬液质量评价与研发要点

米楠^{1,2}, 杨俊^{1,2}, 白明月^{1,2}, 胡秀云¹, 臧可昕^{1,2*}

(1. 天津药物研究院有限公司 药物成药性评价与系统转化全国重点实验室, 天津 300301;

2. 天津药物研究院有限公司 基因与细胞技术创新中心, 天津 300301)

摘要: 目的 含触变胶型助悬剂的口服混悬液具有独特的流变学性质, 是一种理想的儿童用给药形式, 但其开发技术难度大, 质量要求高, 本研究通过多方面质量评价来探讨其研发要点, 为具有触变性的口服混悬液的研发提供技术支持和优化可能。方法 以熊去氧胆酸口服混悬液 Ursofalk 为模型制剂, 对关键质量属性中的微观结构、流变学特性、粒度分布、相对密度、含量均匀度、溶出曲线、口感等进行质量评价, 并对原料药粒度、防腐剂用量、助悬剂浓度等处方工艺进行逆向分析。结果 含有触变胶型助悬剂的口服混悬液, 应有适宜大小的触变性和屈服应力以维持物理稳定性、剂量准确性和顺应性。微观结构有助于分析助悬剂的活化状态和颗粒间的团聚情况, 溶出测定结果有助于分析原料药的粒度范围, 同时适口性和辅料安全性也是儿童口服混悬液需重点关注的研发要点。结论 本研究通过对熊去氧胆酸口服混悬液进行质量评价分析, 为含触变胶型助悬剂的儿童口服混悬液的研发提供思路和方法, 对其处方工艺研究和体外一致性评价具有一定的指导意义。

关键词: 助悬剂; 触变性; 口服混悬液; 儿童用药; 熊去氧胆酸; 质量评价; 适口性

中图分类号: R 94 **文献标志码:** A

引用本文: 米楠, 杨俊, 白明月, 等. 含触变胶型助悬剂的口服混悬液质量评价与研发要点[J]. 沈阳药科大学学报, 2026, 43(4): 374-385.

Cite this article as: MI Nan, YANG Jun, BAI Mingyue, et al. Quality evaluation, research and development points of oral suspension containing thixotropic suspending agent[J]. Journal of Shenyang Pharmaceutical University, 2026, 43(4): 374-385.

口服液体制剂因易吞服和分剂量方便等特点, 几乎适用于各个年龄段的儿童患者, 然而, 目前可使用的儿童口服液体制剂数目较少, 相比于欧美国家, 我国儿童口服液体制剂的研发水平相对落后, 许多儿童常用药物尚未开发出安全有效的口服液体制剂, 究其原因与开发技术难度大、制剂质量要求高、专业研究机构人员较少等有关^[1]。

口服混悬液是最为常见的儿童用液体制剂, 混悬液系指难溶性固体药物以微粒状态分散于介质中形成的非均匀的液体制剂, 是热力学不稳定的粗分散体系, 混悬液处方研发的关键是使药物保持良好的分散状态, 以确保服用时剂量的准确性, 稳定剂的选择在其中发挥着重要作用。

触变胶型助悬剂在水中分散形成胶状凝胶, 在静置时可形成高黏度凝胶, 经振摇可从凝胶变成溶胶, 实现可逆转换^[2], 具有这种经历溶胶-凝胶-溶胶相变行为的混悬液, 可有效地阻止微粒沉降, 有利于保持药物含量的相对均一性和给

药剂量的准确性, 是一种理想的解决混悬液稳定性的方案^[3]。已上市的儿童用口服混悬液如治疗癫痫发作的非贝马特 Felbatol[®]、治疗罕见癫痫性脑病综合征的卢非酰胺 Banzel[®]、治疗急性淋巴细胞性白血病的巯嘌呤 Purixan[™]等均含有触变胶型助悬剂^[4]。与此同时, 触变胶型口服混悬液因其复杂的流变学特性, 研发技术难度较大, 如黏度越大其物理稳定性越好, 但黏度过大会影响倾倒与使用, 剂量不易准确, 而且还会增加不良味道在味蕾的残留时间。因此, 研究混悬液的流变学性质、粒度分布、口感评价等对改进混悬液的质量有很大意义。

德国福克制药公司研发的熊去氧胆酸口服混悬液优思弗(Ursofalk)于1999年3月在德国上市, 2024年7月在我国获批上市, 用于治疗成人和儿童原发性胆汁胆管炎(PBC)等肝胆疾病, 是一种含触变胶型助悬剂的口服混悬液。目前由于我国尚未有熊去氧胆酸口服混悬液仿制制剂获批上市, 所以熊去氧胆酸口服混悬液为我国首批鼓励

收稿日期: 2024-09-05

作者简介: 米楠(1985-), 女, 副高级研究员, 硕士, 主要从事药物制剂及质量研究, E-mail min@tipr.com.cn; *通信作者: 臧可昕(1976-), 女, 正高级研究员, 硕士, 主要从事药物制剂及质量研究, E-mail zangkx@tipr.com.cn。

研发申报儿童药品清单中建议开发药物。本文以熊去氧胆酸口服混悬液为模型制剂,通过对其关键质量属性进行评价和分析来探讨口服混悬液的研发要点,以期对儿童口服混悬液的研发提供思路。

1 仪器与材料

FA25 高剪切分散乳化机(上海弗鲁克流体机械制造公司),SB25-12D 超声波清洗机(宁波新芝生物科技股份有限公司),HPS RT2 加热磁力搅拌器、HAAKE MARS IQ AIR 流变仪(美国 Thermo Fisher Scientific 公司),JJ500 电子天平(常熟市双杰测试仪器厂),FE20 pH 计(瑞士 Mettler-Toled 公司),PIP 9.1 颗粒图像处理仪(珠海欧美克仪器有限公司),BT-9300LD 激光粒度分布仪(丹东百特仪器有限公司),RC12AD 溶出试验仪(天津市天大天发科技有限公司),Waters e2695-e2998 高效液相色谱仪(美国 Waters 公司)。

优思弗 Ursolfalk(批号为 200419A、200877A、210767A,德国 Dr. Falk Pharma GmbH 公司),RC-591 微晶纤维素-羧甲基纤维素钠(批号为 DN19833862,美国 DuPont 公司),甜味香精(批号为 257487)、苦味掩盖香精(批号为 BH1272792)均由森馨香精色素科技(中国)有限公司提供,三氯蔗糖(批号为 20210601,江西阿尔法高科药业有限公司),熊去氧胆酸(批号为 UA420210301,中山百灵生物技术股份有限公司),磷酸二氢钾(天津市光复科技发展有限公司,分析纯),甲醇、乙腈(天津市康科德医药化工有限公司,色谱纯梯度级),甲酸(天津市风船化学试剂科技有限公司,分析纯),水(广州屈臣氏食品饮料有限公司,蒸馏水)。

2 方法

2.1 微观结构观察

依据 Ursolfalk 的说明书,处方中的辅料为微晶纤维素-羧甲基纤维素钠、苯甲酸、丙二醇、甜蜜素等。处方中的不溶成分应为熊去氧胆酸原料和助悬剂微晶纤维素-羧甲基纤维素钠复合物。观察 Ursolfalk 的微观结构有助于了解微晶纤维素-羧甲基纤维素钠和熊去氧胆酸原料的分散情况。

取 Ursolfalk 和超声 20 min 处理后的 Ursolfalk 于颗粒图像处理仪下观察,显微镜放大倍数为

40 × 10。

取熊去氧胆酸原料、熊去氧胆酸微粉化原料、微晶纤维素-羧甲基纤维素钠混悬水溶液(质量分数 3.4%)搅拌 30 min、微晶纤维素-羧甲基纤维素钠混悬水溶液(质量分数 3.4%)搅拌 70 min 并均质 20 min 样品进行微观结构比对。

2.2 流变学评价

2.2.1 流变学参数测定

流变学特性可以判断混悬液的流体类型,评价不同处方工艺的差异,评价混悬液储存运输稳定性、模拟样品吞咽、振摇、倾倒等情况,是产品稳定性和保质期的重要指标。

取 Ursolfalk 50 g,充分振摇 2 min,静置 24 h,用无针头注射器于混悬液中下部取样 1 mL,采用 HAAKE MARS IQ AIR 流变仪, P35/Ti/SB-01210824 平板转子,测试温度 25 °C,间隙 1 mm,对 Ursolfalk 进行流变学性质测定,测试内容及参数如下。

黏度-剪切速率曲线:Rot 旋转步阶扫描,CR 模式,剪切速率 10 ~ 100 s⁻¹,线性分布,考察黏度与剪切速率的关系,判断流体类型。

触变环:Rot 旋转连续扫描,CR 模式,剪切速率 0.000 1 ~ 100 s⁻¹,时间 60 s;Rot 旋转时间扫描,CR 模式,剪切速率 100 s⁻¹,时间 30 s;Rot 旋转连续扫描,CR 模式,剪切速率 100 ~ 0.000 1 s⁻¹,时间 60 s,考察混悬液的触变及恢复能力。

黏度-时间曲线:剪切速率 50 s⁻¹,测试时间 60 s,考察黏度随剪切时间的变化情况。

屈服应力:双对数坐标形变-应力曲线,CS 模式,时间 60 s,Rot 旋转连续扫描,剪切应力 1 ~ 50 Pa。

2.2.2 振摇与静置时间对混悬液流变性质的影响

由流变学参数测定结果可知,Ursolfalk 具有剪切变稀静置恢复的触变特性,触变性具有时间依赖性,触变性流体流变学参数的测定受剪切强度和恢复时间的影响。对 Ursolfalk 进行样品处理方法考察,使样品在相同的初始状态下进行流变学性质研究,以便进一步了解 Ursolfalk 产品性质。

取 Ursolfalk 各 50 g,分别振摇 0、10、50、100 s,并静置 15、30 min,分别取样,按照“黏度-时间曲线”方法测定,考察振摇时间的影响。

Ursolfalk 充分振摇剪切变稀后,静置不同时间,按照“触变环”方法测定触变环面积,按照“黏度-剪切速率曲线”方法考察黏度随静置时间的变化情况。

2.3 粒度分布

混悬液的粒径对方剂的确定、沉降速率、药物释放速率及产品最终稳定性有显著影响。由微观结构和流变学测定结果分析 Ursofalk 中可能存在黏性粒子聚集体,可能会导致粒度测定峰型分布无规则,重现性差,对 Ursofalk 进行泵速滴定和超声滴定,考察粒度分布测定方法。

使用百特 BT-9300LD 激光粒径测定仪,参照《中华人民共和国药典》(2020 版)四部通则 0982“粒度和粒度分布测定法—第三法(光散射法)—湿法测定”^{[5]146-147},设置样品折射率 1.59,吸光率 0.1,介质折射率 1.333,以水为介质,设置循环速度 $800 \sim 2\,500 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$,加入 Ursofalk,使遮光率保持在 $5\% \sim 15\%$,分别超声 $0 \sim 300 \text{ s}$,测定其粒度分布。设置循环速度 $1\,200 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$,分别不超声、超声 120 s ,平行测定 6 份,考察方法重复性。

2.4 相对密度

对于分剂量的口服混悬液,密度的变化可能会影响服药的剂量差异,不同环境温度、不同使用条件可能会影响混悬液的密度进而影响服药准确性。Ursofalk 为白色混悬液,有小气泡,使用前需充分振摇,振摇增加了引入气泡的风险。混悬液含气泡的多少直接影响相对密度,进而影响服药体积的准确性。

参照《中华人民共和国药典》(2020 版)四部通则 0601 相对密度测定法第一法比重瓶法^{[5]79-81},测定 Ursofalk 相对密度,考察环境温度变化和振摇情况对混悬液密度的影响。

2.4.1 环境变化对密度的影响

测试温度分别为 $20、23、25、27 \text{ }^\circ\text{C}$,Ursofalk 摇匀,取洁净干燥并精密称定重量的比重瓶装满混悬液,避免产生大气泡,精密称定,将供试品倾去,洗净比重瓶,装满新沸过的冷水,再照上法测得同一温度时水的重量。计算相对密度,并根据同一温度下水的密度折算混悬液密度。相对密度 = 供试品样品质量/水质量。

2.4.2 使用状态对密度的影响

模拟混悬液的服药过程,因不同患者使用前振摇情况可能不尽相同,取 Ursofalk 每日振摇不同时间,连续振摇 7 d 后,测定样品密度变化情况,考察振摇对混悬液密度的影响。

2.5 单位剂量均匀度

对 Ursofalk 进行含量均匀度测定,考察单位

剂量准确性。

参照高效液相色谱法[《中华人民共和国药典》(2020 版)通则 0512]测定^{[5]61-65}。

色谱条件:Diomonsil Plus C_{18} 色谱柱($150 \text{ mm} \times 4.6 \text{ mm}, 5 \mu\text{m}$),流动相: $1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 磷酸二氢钾($\text{pH} 2.2$)—乙腈(体积比 50:50),检测波长: 210 nm ,流速: $1.0 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$;进样量: $20 \mu\text{L}$ 。

Ursofalk 摇匀,量取 5 mL ,置 100 mL 量瓶中,称重,加甲醇适量,超声 10 min ,甲醇稀释至刻度,摇匀, $11\,000 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 7 min ,取上清液测定,平行操作 10 份。

2.6 苯甲酸含量测定

防腐剂是可能影响制剂质量、安全性和有效性的成分,过量服用会对身体造成不良影响,为确保儿童用药安全,应控制防腐剂用量^[6]。

Ursofalk 中的防腐剂为苯甲酸,测定混悬液中苯甲酸含量,以逆向分析处方中防腐剂用量^[7]。

参照高效液相色谱法[《中华人民共和国药典》(2020 版)通则 0512]测定^{[5]61-65}。

色谱条件:用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂,以乙腈—体积分数 0.02% 甲酸($\text{pH} 4.0$)(体积比 30:70)为流动相,检测波长为 228 nm 。

取不同批次 Ursofalk 5 mL ,置 50 mL 量瓶中,加流动相适量,超声 5 min ,流动相稀释至刻度,摇匀,离心,取上清液测定。

2.7 溶出性质考察

混悬液的溶出可以反映原料的溶解度、粒度分布、晶体类型等理化性质和制剂的沉降、聚集与黏度等。考察 Ursofalk 的溶出性质,以分析原料的粒径及助悬剂的浓度等。

2.7.1 不同转速溶出曲线测定

根据 FIP/AAPS 新型/特殊剂型溶出/体外释放试验指南,一般推荐采用浆法测定口服混悬液的溶出试验,混悬液与片剂相比无崩解步骤,在较高的搅拌速度下难以获得区分力强的溶出曲线,混悬液的溶出测定通常使用较低的浆速,一般在 $25 \sim 75 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 内。对于低黏度混悬液,通常选择 $25 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 的搅拌速度,而高黏度混悬液可能需要更高的速率,例如 50 或 $75 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$,同时为了获得有代表性的样品,测定前需将混悬液摇匀并应保持试验剂量的准确性^[8]。FDA 溶出曲线数据库中所述混悬液溶出测定方法除个别注射用品种采用流通池法外均采用浆法测定,本研究作

者选用浆法,同时测定 Ursofalk 转速分别为 25、50 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 时的溶出曲线,测定前将混悬液摇匀,用注射器准确量取,投样前后对注射器称重,计算加入到溶出杯中样品量。

参照溶出度测定法[《中华人民共和国药典》(2020 版)四部通则 0931 第二法]测定^{[5]132-137}。

色谱条件:Diagramsil Plus C_{18} 色谱柱(150 mm \times 4.6 mm, 5 μm),流动相:1 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 磷酸二氢钾(pH 2.2)–乙腈(体积比 50:50),检测波长:210 nm,流速:1.0 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$,进样量:100 μL 。

溶出方法:浆法,转速 25、50 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$,以 pH 6.8、8.0 磷酸盐溶液、pH 4.5 磷酸盐 + 质量分数 0.2% SDS 溶液为溶出介质,介质体积 900 mL,将 Ursofalk 摇匀,用注射器移取 5 mL,依法操作,运行至不同时间,取样滤过测定。

2.7.2 不同 pH 溶出曲线测定

溶出方法:浆法,转速 50 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$,以 pH 值 1.2~8.0 溶液为溶出介质,介质体积 900 mL,取 Ursofalk 5 mL,依法操作,运行至不同时间,取样滤过测定。

2.7.3 原料粒度对混悬液溶出的影响

取熊去氧胆酸原料分别不粉碎、研磨粉碎、气流粉碎处理成粒度范围从大到小的原料制备熊去氧胆酸混悬液,与 Ursofalk 进行溶出曲线对比研究,判断原研制剂中原料药的粒径范围。

2.7.4 混悬液黏度对溶出的影响

助悬剂的浓度由低到高,制备黏度逐渐增大的熊去氧胆酸混悬液记为处方 1~3,与 Ursofalk 进行溶出曲线对比研究,考察混悬液黏度对熊去氧胆酸溶出的影响。

2.8 口感评价

口感是影响口服制剂临床应用的因素之一,不良口感会对患者的服药依从性产生影响,与成人相比,很多儿童对苦味更敏感。熊去氧胆酸味极苦,且在口腔 pH 条件下溶解度会增加使苦味更加绵长,适口性评价尤为重要。

自制熊去氧胆酸口服混悬液,分别添加甜味香精、苦味掩盖香精、不同质量分数(0.05%、0.5%、0.1%)的三氯蔗糖和不添加甜味剂记为处方 1~6,与 Ursofalk 进行人群尝味试验。

建立口味评价方法,上述样品与 Ursofalk 置于棕色玻璃瓶,随机编号。志愿者 10 人(受试者已知晓本实验相关内容),口含样品溶液 15 s 并做漱口动作,使舌根及舌侧的苦味感受区充分感受药物味道,吐出,漱口,尝味样品 7 份,1~5 例志愿者尝味顺序样品号 1~7,6~10 例志愿者尝味顺序样品号 7~1。各志愿者对同一样品的“甜味、苦味、砂砾感”评价系数叠加,分数由低到高排序,10 人测评综合均值 6 分以下为较好,分数越低口感越好(表 1)。

Table 1 Taste evaluation score design

表 1 口味评价评分设计

Attribute	Score				
	1	2	3	4	5
Sweetness	Moderate	Mild	Strong	Extreme	None
Bitterness	None	Mild	Moderate	Strong	Extreme
Grittiness	None	Mild	Moderate	Strong	Extreme

3 结果

3.1 微观结构观察

对 Ursofalk、熊去氧胆酸原料、微晶纤维素-羧甲基纤维素钠混悬水溶液进行微观结构观察,结果见图 1。

经搅拌并均质后的微晶纤维素-羧甲基纤维素钠混悬水溶液为较均匀分散的胶粒状的粒子组成,仅搅拌的微晶纤维素-羧甲基纤维素钠混悬液中存在聚集的透明团块,分析应为未完全活化的微晶纤维素-羧甲基纤维素钠粒子,Ursofalk

中存在多个聚集的透明团块,经超声处理后透明团块分散成均匀的胶粒状粒子,分析 Ursofalk 中微晶纤维素-羧甲基纤维素钠应为部分活化,推测制备工艺应为搅拌或低速短时间的均质,同时可以看出 Ursofalk 中原料应经过微粉化处理且颗粒间有团聚。

3.2 流变学评价

3.2.1 流变学参数测定

按“2.2.1”项下测定 Ursofalk 流变学性质,结果见图 2。

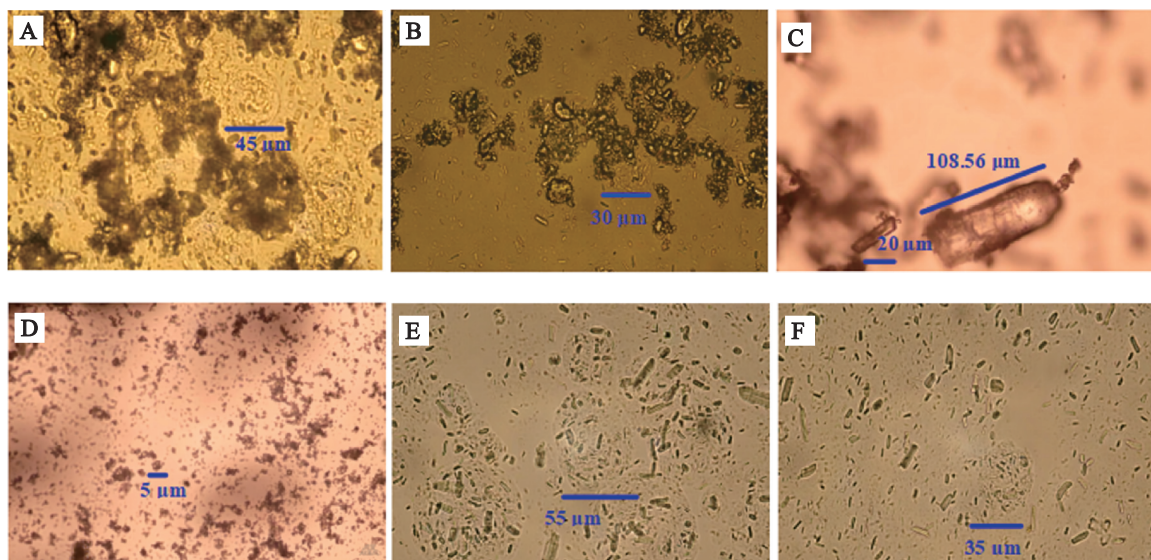
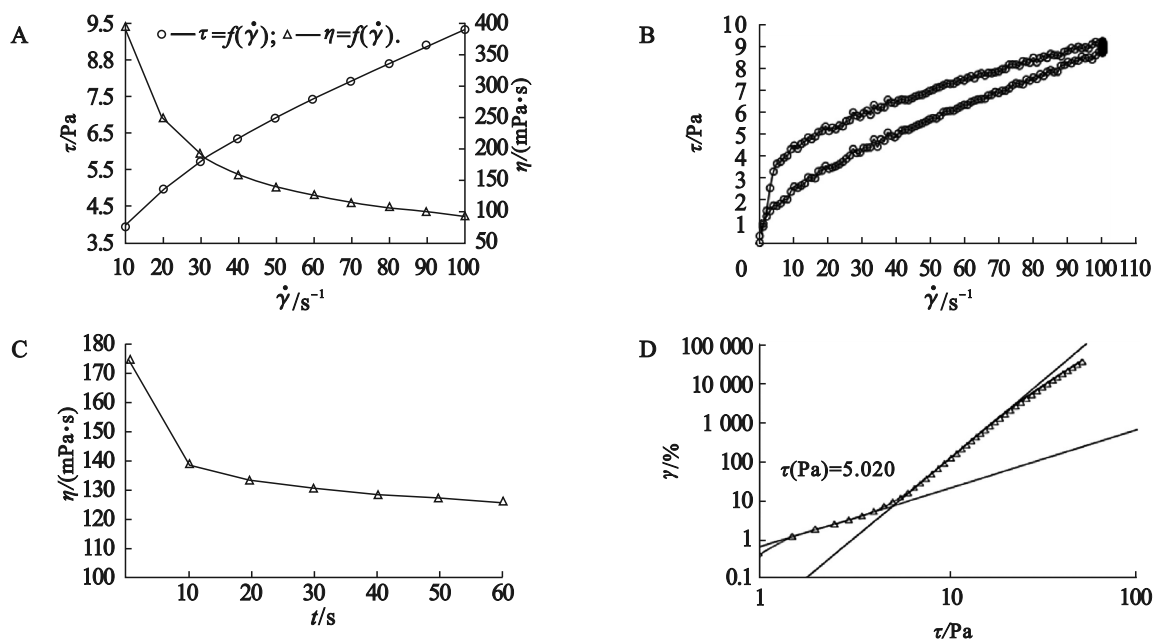


Fig. 1 Microscope image of Ursolfalk (A); Microscope image of Ursolfalk ultrasonicated for 20 min (B); Microscope image of ursodeoxycholic acid (C); Microscope image of micropulverized ursodeoxycholic acid (D); Microscope image of microcrystalline cellulose-carboxymethyl cellulose sodium suspension stirred for 30 min (E); Microscope image of microcrystalline cellulose-carboxymethyl cellulose sodium suspension stirred for 70 min and homogenized for 20 min (F)

图1 Ursolfalk 的显微镜图 (A); Ursolfalk 超声 20 min 的显微镜图 (B); 熊去氧胆酸原料的显微镜图 (C); 熊去氧胆酸微粉化原料的显微镜图 (D); 微晶纤维素-羧甲基纤维素钠混悬水溶液搅拌 30 min 的显微镜图 (E); 微晶纤维素-羧甲基纤维素钠混悬水溶液搅拌 70 min 均质 20 min 的显微镜图 (F)



A—Viscosity-shear rate curve; B—Thixotropic curve; C—Viscosity-time scan curve; D—Yield stress.

Fig. 2 The rheological curves of Ursolfalk

图2 熊去氧胆酸口服混悬液流变曲线

对 Ursolfalk 流变曲线进行方程拟合,符合 Herschel-Bulkley 模型, Herschel-Bulkley 模型基本表达式为 $\tau = \tau_0 + K \cdot \dot{\gamma}^n$, τ 为剪切应力, $\dot{\gamma}$ 为剪切速

率, K 为流体的黏度系数^[9]。Ursolfalk 拟合系数 r 为 0.999 8, n 为 0.572 9, 为剪切变稀的假塑性流体。这种流体性质可以在低剪切速率下有较高的

黏度以维持其稳定性防止沉降,在较高的剪切速率下黏度明显降低,利于倾倒与吞咽。

Ursofalk 触变环面积为 $124.7 \text{ Pa}\cdot\text{s}^{-1}$,具有触变性,静置时分子间相互作用产生三维网络结构,当受到外力剪切时,网络结构解体,体系黏度随剪切时间降低,当撤去外力并静置足够时间后,结构重建,伴随黏度的增大^[10]。Ursofalk 在静置时具有三维网状高黏度凝胶结构,能够在长期储存过程中有效阻止混悬液中药物颗粒的沉降。

在一定剪切速率下,Ursofalk 黏度随剪切时间延长而降低至趋于稳定,剪切变稀过程具有时间依赖性。

Ursofalk 屈服应力为 5.020 Pa ,屈服应力为使液体流动所需克服的最小阻力,如果混悬液的屈服应力大于作用在悬浮颗粒上的重力,则分散在液体中的颗粒会永久悬浮,但屈服应力过大会使倾倒、吞咽难度增大。Ursofalk 说明书中要求“使用之前充分振摇”,说明产品可能没有足够的屈服值。同时 Ursofalk 为有白色小气泡的混悬液,气泡本质上是混悬液中的气态粒子,制剂最终形态上为液体,需要较小的屈服值达到气液的均一分散^[11]。因此,屈服应力并非越大越好,适宜大小的屈服应力在形成假塑性流体溶液上是非常重要的参数。

3.2.2 振摇与静置对混悬液流变性质的影响

按“2.2.1”项下方法测定 Ursofalk 不同振摇和静置时间的黏度-时间曲线,结果见图3。

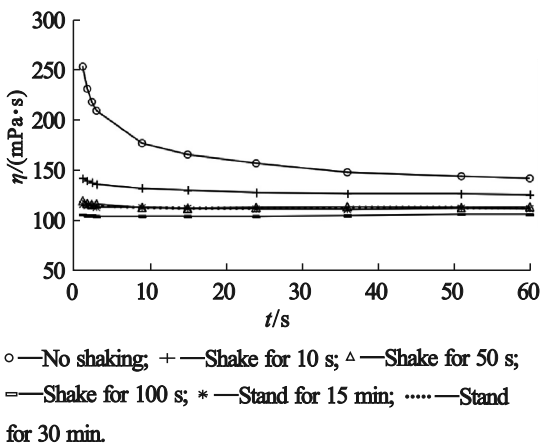


Fig. 3 Vibration-viscosity time scan curve

图3 振摇-黏度时间扫描曲线

静置不同时间的触变环面积和黏度-剪切速率曲线见图4和图5。

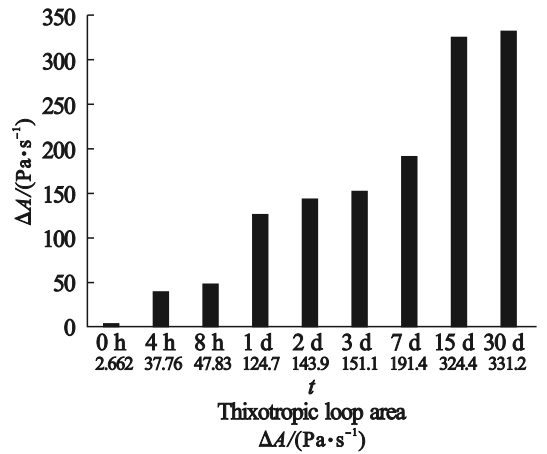


Fig. 4 Thixotropic loop area after static recovery

图4 静置不同时间触变环面积

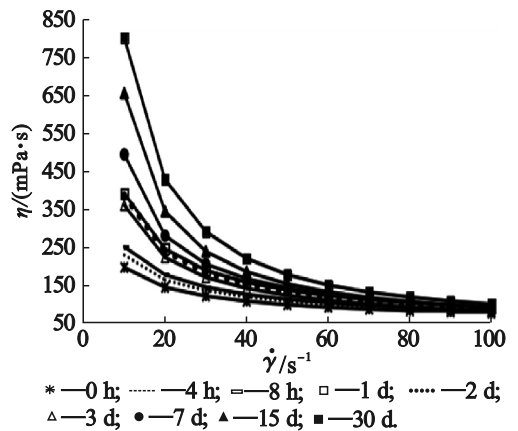


Fig. 5 Viscosity-shear rate curve after static recovery

图5 静置不同时间黏度-剪切速率曲线

Ursofalk 振摇 10 s 后黏度明显降低,振摇 50 s 以上,黏度随剪切时间的增加几乎无变化,混悬液已完全剪切变稀,随后静置至 30 min,黏度无明显变化,由此可以看出 Ursofalk 稍加振摇即可剪切变稀,并在较短时间内不会立即恢复高黏度,有利于用药过程中混悬液的倾倒和吞咽。

Ursofalk 静置时间越长,触变环面积、初始黏度越大,结构的破坏与恢复具有时间依赖性,在触变胶型混悬液原研产品流变学性质的研究和自研处方工艺比较过程中,流变学参数测定时需注意样品初始状态的一致性,以免影响数据的平行比较。如可以将混悬液完全剪切变稀后静置同样的时间后取样测定。

3.3 粒度分布

按“2.3”项下所述方法考察粒度分布测定方法,泵速滴定和超声滴定测定结果见图6,重复性测定结果见表2。

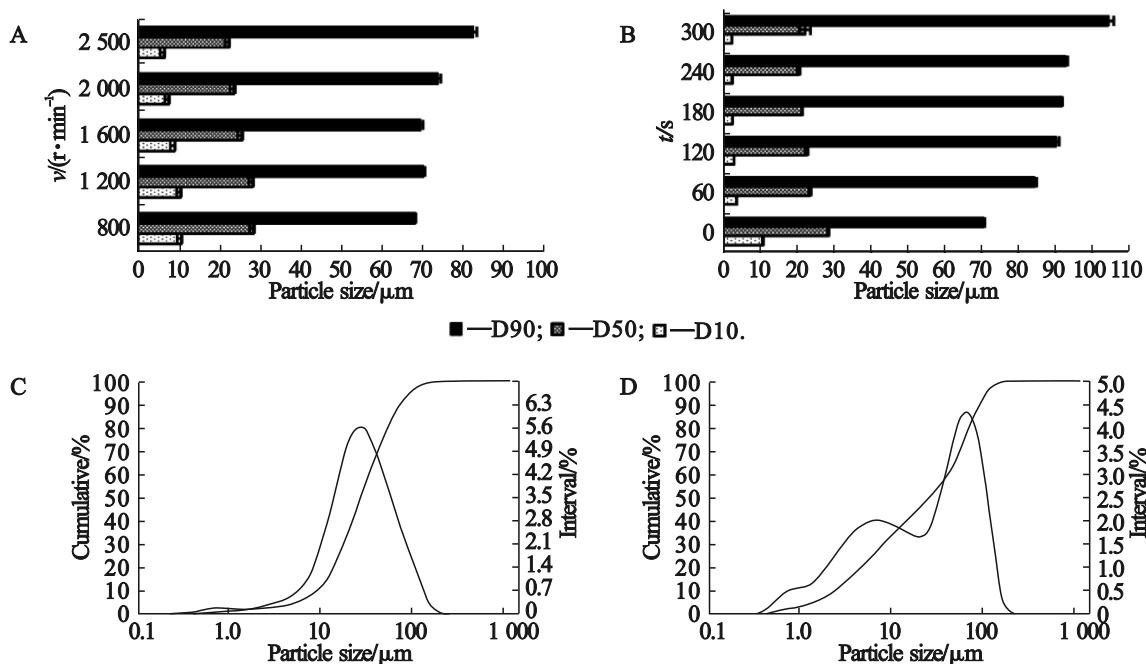


Fig. 6 Particle size distribution (PSD) of ursofalk (A—Comparison of different cycle speeds; B—Comparison of different sonication times at a cycle speed of $1\,200\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$; C—Cycle speed $1\,200\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$; D—Sonication for 300 s at a cycle speed of $1\,200\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$)

图6 熊去氧胆酸口服混悬液粒度分布 (A—不同循环速度比较; B—循环速度 $1\,200\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 不同超声时间比较; C—循环速度 $1\,200\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$; D—循环速度 $1\,200\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 超声 300 s)

Table 2 Repeatability determination of particle size distribution ($n=6$)

表2 粒度分布重复性测定结果 ($n=6$)

Number	Particle size (non-sonicated) / μm			Particle size (sonication for 120 s) / μm		
	$d(0.1)$	$d(0.5)$	$d(0.9)$	$d(0.1)$	$d(0.5)$	$d(0.9)$
1	11.100	28.743	70.291	2.770	21.293	86.857
2	11.140	28.690	67.443	2.713	21.153	86.763
3	11.683	29.667	68.270	2.800	21.820	88.130
4	11.683	29.613	68.723	2.769	21.550	87.270
5	11.727	29.693	68.483	2.741	21.570	87.597
6	11.527	29.510	68.260	2.815	21.800	87.930
Average	11.477	29.319	68.579	2.768	21.531	87.425
RSD/%	2.48	1.61	1.38	1.36	1.24	0.64
PSD	Unimodal			Bimodal		

随着循环速度的增加, Ursofalk 粒度分布的 $d(10)$ 、 $d(50)$ 整体呈减小趋势, $d(90)$ 呈增大趋势, 循环速度 $2\,500\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 时峰型变的不规则; 恒定循环速度随着超声时间的延长, 峰型逐渐变的不规则, 区间分布由单峰分布变为双峰分布, 在循环速度 $1\,200\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$, 不超声和超声 120 s 条

件下重复测定 6 份, 粒度 RSD 均小于 5%, 且峰型相似, 重复性良好。分析原因, Ursofalk 具有一定黏度, 熊去氧胆酸原料与助悬剂颗粒形成黏性的粒子聚集体, 较弱的分散力不足以将其分散, 当分散力足够大时团聚物被打散, 因熊去氧胆酸原料与助悬剂颗粒大小、性状不同而产生双峰分布, 触

变胶型混悬液粒径测定受测定过程中循环速度和超声等分散条件影响。

3.4 相对密度

3.4.1 环境变化对密度的影响

按“2.4.1”项下所述方法考察环境变化对密度的影响,结果见表3。

Table 3 The results of relative density measurement at different temperatures ($\bar{x} \pm s, n=3$)

表3 不同温度下相对密度测定结果($\bar{x} \pm s, n=3$)

$\theta/^\circ\text{C}$	$\rho(\text{relative})$	$\rho/(\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$
20	1.147 5 \pm 0.000 5	1.145 4 \pm 0.000 5
23	1.147 1 \pm 0.001 4	1.144 3 \pm 0.001 4
25	1.144 6 \pm 0.001 4	1.141 2 \pm 0.001 4
27	1.145 6 \pm 0.000 5	1.141 6 \pm 0.000 5
Average	1.146 2	1.143 1
RSD%	0.13	0.18

从表3数据可见,在20~27℃条件下 Ursofalk 密度测定 RSD 为 0.18%,室温范围内的温度变化不影响取样准确性。

Table 5 The results of content uniformity determination ($n=10$)

表5 含量均匀度测定结果($n=10$)

Number	Sample mass/mg	Content/%	Average/%	SD	A + 2.2S
1	5 672.0	99.25	99.56	2.6	6.1
2	5 490.6	97.32			
3	5 836.0	103.8			
4	5 642.2	101.4			
5	5 618.3	100.8			
6	5 460.4	97.37			
7	5 462.5	96.31			
8	5 756.5	102.8			
9	5 500.5	97.25			
10	5 436.0	99.36			
Average	5 587.5	99.57			
RSD%	2.48	2.58			

从表5数据可见,Ursofalk 单位剂量均匀度、单位剂量准确性较好,触变胶型混悬液为有一定黏度的非均相体系,较大的黏度可能会影响原料药的均匀分散,需重点关注单位剂量的均匀度和准确性。

3.6 苯甲酸含量测定

3批 Ursofalk 中苯甲酸浓度分别为 1.491、1.552、1.447 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$,3批均值 1.497 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$,推

3.4.2 使用状态对密度的影响

按“2.4.2”项下所述方法考察使甲状态对密度的影响,结果见表4。

Table 4 The results of relative density measurement under different shaking conditions ($\bar{x} \pm s, n=3$)

表4 不同振摇条件下相对密度测定结果($\bar{x} \pm s, n=3$)

$t(\text{daily shaking time})/\text{s}$	$\rho(\text{relative})$	$\rho/(\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$
5	1.143 6 \pm 0.000 9	1.140 3 \pm 0.000 9
30	1.136 1 \pm 0.000 8	1.132 7 \pm 0.000 8
150	1.125 0 \pm 0.002 5	1.121 7 \pm 0.002 5
300	1.096 1 \pm 0.000 2	1.092 9 \pm 0.000 2

由表4结果可见,振摇次数越多,引入气泡越多,密度值越小,需注意长期服药情况下不同患者服药前振摇情况不同可能引起的含量差异,提示在触变胶型混悬液的研发中屈服应力不宜过高,以免因使用时剧烈振摇引入过多气泡而引起剂量误差。

3.5 单位剂量均匀度

按“2.5”项下考察单位剂量均匀度,结果见表5。

测 Ursofalk 中的防腐剂浓度应约为 1.5 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。根据欧洲食品安全局(EFSA)的意见,苯甲酸可接受的每日摄入量为 0~5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ [12],Ursofalk 中苯甲酸浓度经计算小于 1 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,符合要求。

3.7 溶出性质考察

3.7.1 不同转速溶出曲线测定

按“2.7.1”项下所述方法考察不同转速对混悬液溶出的影响,结果见图7。

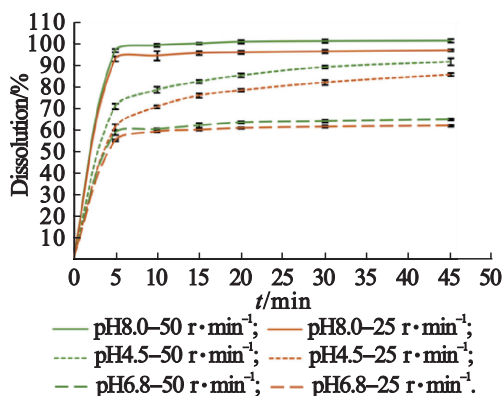


Fig. 7 Dissolution curves of Ursolfalk at different rotational speeds ($n=6$)

图7 熊去氧胆酸口服混悬液不同转速溶出曲线 ($n=6$)

从图7可见,转速分别为25、50 $r \cdot \text{min}^{-1}$ 时,Ursolfalk在3种溶出介质拟合因子 f_2 均大于50,溶出曲线均相似,不需要额外的能量来分散混悬制剂,混悬液的黏度对熊去氧胆酸的溶出影响较小。

3.7.2 不同 pH 溶出曲线测定

Ursolfalk 溶出曲线呈 pH 依赖性,在 pH 值 1.2~5.5 溶出介质中,终溶出均小于 5%;在 pH 值 7.2~8.0 溶出介质中,能够达到全溶出;提示熊去氧胆酸在小肠 pH 6.8 环境下部分吸收,在结肠 pH 7~8 环境中进一步吸收,体外溶出曲线与熊去氧胆酸人体药代动力学结论一致^[13]。口腔中正常健康唾液的 pH 值在 6.7~7.4 之间^[14],Ursolfalk 在 pH 值 6.8~7.4 溶出介质中,前 5 min

溶出度为 58%~96%,提示在口腔条件下溶解度增加,可能会将药物暴露在味蕾中使患者感到绵长苦味,而引起恶心、呕吐等不良反应,导致服药困难,需关注适口性(图8)。

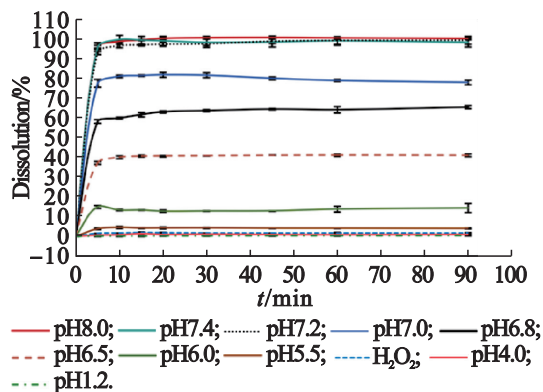


Fig. 8 Dissolution curves of Ursolfalk at different pH ($n=6$)

图8 熊去氧胆酸口服混悬液不同 pH 溶出曲线 ($n=6$)

3.7.3 原料粒度对混悬液溶出的影响

选取肠道不同位置的 pH 环境作为溶出介质,使熊去氧胆酸呈现不同溶出度范围,测定熊去氧胆酸不同原料粒度在不同 pH 溶出介质中的溶出曲线,结果均表明熊去氧胆酸原料粒径越大溶出越慢,未粉碎的原料溶出度显著低于粉碎处理后的原料,Ursolfalk 中原料应经粉碎处理,可以根据不同粒径原料的溶出曲线与原研制剂的拟合相似度来反推原料的粒度范围(图9)。

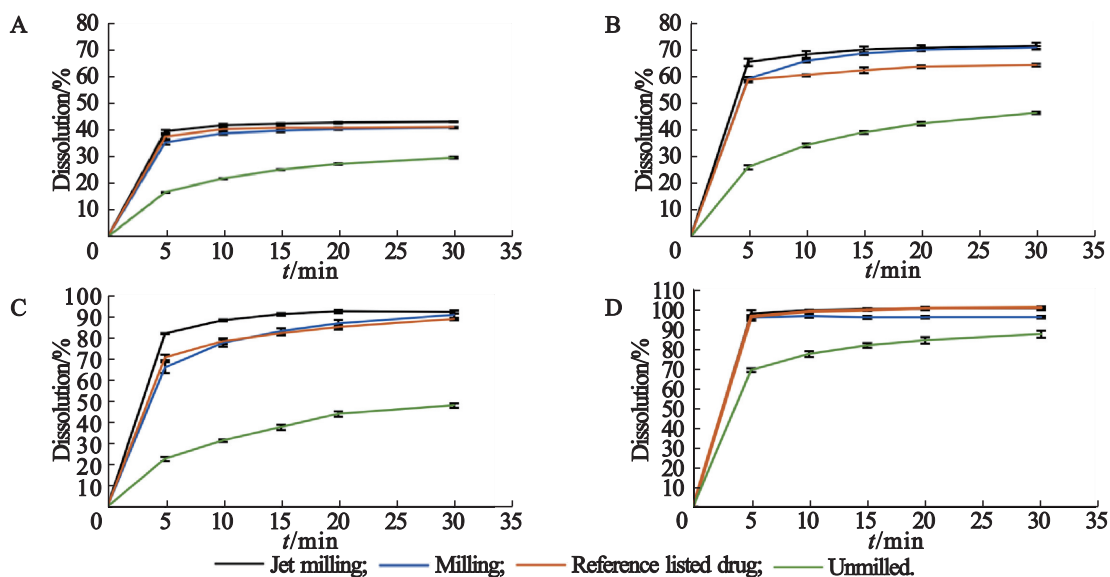


Fig. 9 Results of dissolution curves of different API particle sizes (A—pH6.5 phosphate solution; B—pH6.8 phosphate solution; C—pH4.5 phosphate solution + 0.2% SDS; D—pH8.0 phosphate solution) ($n=6$)

图9 不同原料药粒度溶出曲线测定结果 (A—pH6.5 磷酸盐溶液; B—pH6.8 磷酸盐溶液; C—pH4.5 磷酸盐溶液 + 0.2% SDS; D—pH8.0 磷酸盐溶液) ($n=6$)

3.7.4 混悬液黏度对溶出的影响

不同黏度的熊去氧胆酸混悬液溶出曲线拟合因子 f_2 均大于 50, 溶出曲线相似, 混悬液使用前需摇匀, 摇匀后混悬液黏度降低, 黏度差异较小, 混悬液黏度对熊去氧胆酸溶出的影响较小(表 6

和图 10)。

3.8 口感评价

按“2.8”项下方法进行口感评价, 口感评价结果雷达图见图 11。

Table 6 Sample information for dissolution investigation

表 6 溶出考察样品信息

Sample	w/%	τ / Pa	$\Delta A / (\text{Pa}\cdot\text{s}^{-1})$	$\eta / (\text{mPa}\cdot\text{s})$		
				10 s ⁻¹	50 s ⁻¹	100 s ⁻¹
Reference listed drug	—	5.020	124.7	393.00	138.00	93.36
Formulation 1	1.57	4.149	90.51	438.70	128.20	87.11
Formulation 2	1.84	5.270	155.6	640.70	153.90	99.50
Formulation 3	2.12	13.470	366.1	1086.0	177.20	94.06

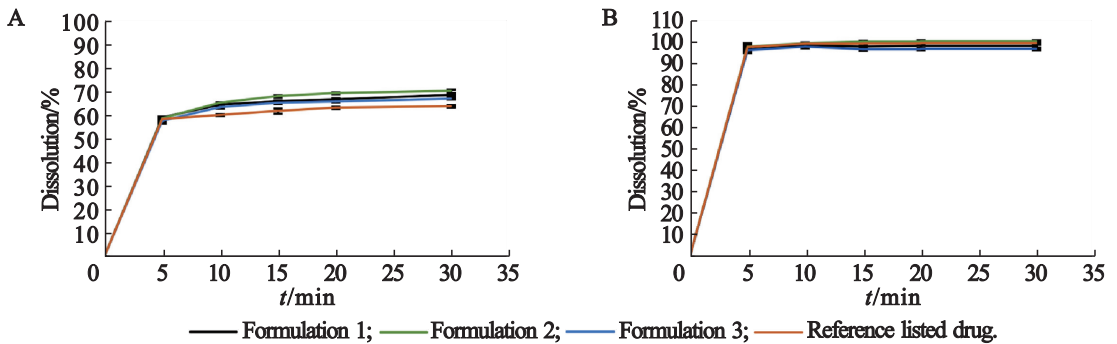


Fig. 10 Results of dissolution curves of suspensions with different viscosity (A—pH6.8 phosphate solution; B— pH8.0 phosphate solution) (n = 6)

图 10 不同黏度混悬液溶出曲线测定结果(A—pH6.8 磷酸盐溶液; B—pH8.0 磷酸盐溶液) (n = 6)

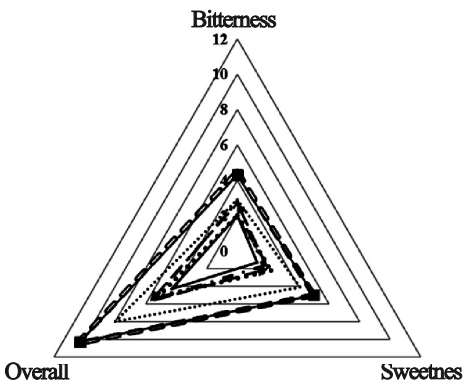


Fig. 11 Radar chart of taste evaluation results
 ← - Formulation 1; Formulation 2; - - - Formulation 3;
 ···· Formulation 4; — Formulation 5; ■ Formulation 6;
 = Reference listed drug.

Fig. 11 Radar chart of taste evaluation results

图 11 口味评价结果雷达图

由口感调查结果可知, Ursosfalk 口感细腻, 无砂砾感, 但味苦, 与不添加甜味剂的自制熊去氧胆酸混悬液苦味相似, 添加不同浓度的三氯蔗糖可

明显改善熊去氧胆酸的苦味, 但浓度高时会过度甜, 诱惑性口感可能导致儿童的自主觅药行为, 增加儿童误食风险。人群尝味评价是最直接最能真实反映口感的评价方法, 但个体差异大, 受试者主观影响较大, 目前对于口感评价尚无标准化、规范化、普遍接受的方法, 口感评价对药品口感的反映情况可能存在不够客观不够真实的情况^[15]。

依据 Ursosfalk 的说明书, 处方中含有甜蜜素, 甜蜜素为世界卫生组织国际癌症研究机构发布的第三类致癌物^[16], 对于甜蜜素的安全性一直持有争议, 包括日本、美国等国家仍禁止使用甜蜜素^[17], 甜蜜素可能会存在儿童用药的潜在安全性风险, 儿童用口服混悬液的研发要兼顾安全性和适口性, 选择安全性高的矫味剂和适宜的浓度。在对 Ursosfalk 进行仿制研究时可以适当调整矫味剂的种类和用量, 同时兼顾儿童用药的安全性与适口性。

3 讨论

口服混悬液是热力学不稳定的分散体系,混悬液的研发要确保药物的均匀分散、剂量的准确性和良好的口感。混悬液的物理性质特别是黏度和气泡会影响用药体积的精确度,混悬液应有适宜的流变学性质,既要维持其稳定性又不至于过黏而影响取药体积的准确性,应重点关注由混悬液特定理化性质带来的潜在的剂量不足或过量的风险,保障儿童用药的安全性。

微晶纤维素-羧甲基纤维素钠复合物是一种触变胶型助悬剂,胶体微晶在用水分散搅拌和高剪切作用下被释放出来,形成网状凝胶结构,具有剪切变稀静置时恢复高黏度的触变性^[18],在适宜的浓度和活化工艺下形成的高黏度网状结构能维持药物的相对稳定性、含量的相对均一性和给药剂量准确性,同时经振摇后黏度显著下降,具有良好的流动性,便于用药时的倾倒和吞咽,是一种优良的儿童用混悬液助悬剂。

口服液体制剂是适用于儿童的常用剂型,但在服用时会与口腔味蕾充分接触,在儿童常用口服药中,许多药物有较严重的苦味,儿童适宜剂型和儿童味觉生理特点都决定了适口性是儿童药物的重点质量属性,显著影响儿童用药顺应性和用药安全^[19]。儿童用药口感研究的主要目的是提高儿童用药的适应性,同时尽量避免诱惑性口感可能导致的自主觅药行为和误用风险。辅料的安全性问题也是儿童药设计工作中的重中之重,在儿童用口服液体制剂中,为了使得药物具有更好的稳定性及口味,往往会加入一些防腐剂、矫味剂和色素等辅料,这些辅料可能在儿童频繁用药过程中通过富集效应而产生不良反应,需要慎重选择^[1]。

本研究作者以儿童用熊去氧胆酸口服混悬液 Ursosol 为模型制剂,对关乎稳定性和顺应性的关键质量属性进行评价分析,并逆向分析原料药的粒径、防腐剂的浓度、助悬剂的浓度和活化工艺等,对含触变胶型助悬剂的儿童用口服混悬液的研发评价具有一定的指导意义。

参考文献:

[1] 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 Pharmaceutica Sinica (药理学

报), 2021, 56(1): 130-137.

- [2] PAN W S. Industrial Pharmacy (工业药剂学) [M]. Beijing: Higher Education Press, 2006: 165.
- [3] SACHIN S G, JAVIER O M, NARAYAN B L, et al. Exploring paediatric oral suspension development: challenges, requirements, and formulation advancements [J]. Int J Pharm, 2024, 657: 124169.
- [4] ROBERT G S. Pediatric oral formulations: an updated review of commercially available pediatric oral formulations since 2007 [J]. J Pharm Sci, 2019, 108: 1335-1365.
- [5] Chinese Pharmacopoeia Commission. Chinese Pharmacopoeia: part 4 (中华人民共和国药典: 四部) [M]. Beijing: China Medical Science Press, 2020: 146-147, 79-81, 61-65, 132-137.
- [6] ZHANG J, DING Y, SHI Y. Evaluation and determination of preservatives contents in ibuprofen suspension based on national drug sampling [J]. Journal of Shenyang Pharmaceutical University (沈阳药科大学学报), 2023, 40(12): 1608-1613.
- [7] WEN M Q, YANG J, CHEN G, et al. Reverse engineering and formulation optimization of diclofenac sodium enteric-coated tablets [J]. Journal of Shenyang Pharmaceutical University (沈阳药科大学学报), 2022, 39(11): 1303-1311, 1326.
- [8] SIEWERT M, DRESSMAN J, BROWN C K, et al. FIP/AAPS guidelines to dissolution/*in vitro* release testing of novel/special dosage forms [J]. AAPS PharmSciTech, 2003, 4(1): e7.
- [9] ALBU M G, GHICA M V, POPA L, et al. Kinetics of *in vitro* release of doxycycline hyclate from collagen hydrogels [J]. Rev Roum Chim, 2009, 54(5): 373-379.
- [10] MASTROPIETRO D J, NIMROOZI R, OMIDIAN H. Rheology in pharmaceutical formulations-A perspective [J]. J Dev Drugs, 2013, 2(2): 108.
- [11] DANESHI M, FRIGAARD I A. Growth and stability of bubbles in a yield stress fluid [J]. J Fluid Mech, 2023, 957: A16. DOI: <https://doi.org/10.1017/jfm.2023.27>.
- [12] EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Scientific opinion on the re-evaluation of benzoic acid (E 210), sodium benzoate (E 211), potassium benzoate (E 212) and calcium benzoate (E 213) as food additives [J]. EFSA J, 2016, 14(3): 4433.
- [13] DING J S, WANG A N, HUANG L, et al. Metabolism of ursodeoxycholic acid in human raises challenges to its bioequivalence studies [J]. Acta Pharmaceutica Sinica (药理学学报), 2020, 55(9): 2070-2079.
- [14] MARQUES M R C, LOEBENBERG R, ALMUKAINZI M. Simulated biological fluids with possible application in dissolution testing [J]. Dissolut Technol, 2011, 18: 15-28.
- [15] ZHANG W F, WANG X L, ZHAI G X, et al. Research progress on taste evaluation methods for pediatric drug products [J]. China Medicine (中国医药), 2021, 16(9): 1407-1411.
- [16] World Health Organization. International agency for research on cancer. IARC monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans-list of classifications [EB/OL].

(2024 - 07 - 15) [2024 - 09 - 03]. <https://monographs.iarc.who.int/list-of-classifications>.

- [17] YANG L. Dietary exposure assessment and health risk study of five kinds of non-nutritive sweeteners in children and adolescents; a case study of county R (儿童青少年5种非营养性甜味剂的膳食暴露评估与健康风险研究; R县为例) [D]. Chengdu: Sichuan Agricultural University, 2022.
- [18] ZHAO G H, KAPUR N, CARLIN B, et al. Characterisation of the interactive properties of microcrystalline cellulose-carboxy-

methyl cellulose hydrogels [J]. *Int J Pharm*, 2011, 415: 95 - 101.

- [19] Centre for Drug Evaluation. Technical guidance for the design and evaluation of the oral sensory features of pediatric drugs (trial version) (儿童用药口感设计与评价的技术指导原则(试行)) [EB/OL]. (2022 - 10 - 28) [2024 - 08 - 30]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/35fa15bba5721b0c653262d14792f3b6>.

Quality evaluation, research and development points of oral suspension containing thixotropic suspending agent

MI Nan^{1,2}, YANG Jun^{1,2}, BAI Mingyue^{1,2}, HU Xiuyun¹, ZANG Kexin^{1,2*}

(1. State Key Laboratory of Druggability Evaluation and Systematic Translational Medicine, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research Co., Ltd., Tianjin 300301, China; 2. Center for Gene and Cell Technology Innovation, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research Co., Ltd., Tianjin 300301, China)

Abstract: Objective To discuss the key points of research and development of oral suspension containing thixotropic suspending agent through various quality evaluations, and provide technical support and optimization possibilities for the research and development of thixotropic oral suspensions. **Methods** Ursolfalk, an oral suspension of ursodeoxycholic acid, was used as a model preparation. The critical quality attributes, such as microstructure, rheological properties, particle size distribution, relative density, content uniformity, dissolution curve and taste evaluation, were studied and evaluated. The formulation process such as particle size range of API, preservative dosage and the concentration of suspending agent were analyzed in reverse. **Results** The oral suspension containing a thixotropic suspending agent should have appropriate thixotropy and yield stress to maintain physical stability, content uniformity, dosage accuracy and compliance. The microstructure was helpful to analyze the activation state of the suspending agent and the agglomeration between particles, the dissolution test results were helpful to analyze the particle size range of API. Meanwhile, palatability and safety of excipients were the key points of research and development for pediatric oral suspensions. **Conclusion** The quality of ursodeoxycholic acid oral suspension is evaluated and analyzed, This study provides ideas and methods for the research and development of a pediatric oral suspension containing thixotropic suspending agent, and has certain guiding significance for their formulation research and *in vitro* consistency evaluation.

Key words: suspending agent; thixotropy; oral suspension; pediatric medications; ursodeoxycholic acid; quality evaluation; palatability