

儿童药物制剂存在的问题及其创新开发策略

李永圆^a, 陈晨^a, 王海霞^{a,b*}, 李正^{a,b}, 朱贝贝^a(天津中医药大学, a.中药制药工程学院, b.组分中药国家重点实验室, 天津 301617)

摘要: 儿童药物制剂广受关注, 但目前儿童药物制剂还存在制剂种类少、辅料安全性低、规格不适宜、服药依从性差等问题。本研究针对儿童药物制剂存在的问题, 概述了一些儿童药物制剂的创新开发策略, 尤其分析指出 3D 打印技术在创新儿童药物制剂开发中的优势及应用前景, 以期新型儿童药物制剂开发提供思路。

关键词: 儿童药物制剂; 服药依从性; 3D 打印; 个性化; 灵活性

中图分类号: R94 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2022)12-1597-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.12.014

引用本文: 李永圆, 陈晨, 王海霞, 等. 儿童药物制剂存在的问题及其创新开发策略[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(12): 1597-1603.

Problems and Innovative Development Strategies of Children's Pharmaceutical Preparations

LI Yongyuan^a, CHEN Chen^a, WANG Haixia^{a,b*}, LI Zheng^{a,b}, ZHU Beibei^a(Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, a.College of Pharmaceutical Engineering of Traditional Chinese Medicine, b.State Key Laboratory of Component-based Chinese Medicine, Tianjin 301617, China)

ABSTRACT: Children's pharmaceutical preparations have received a lot of attention. However, current children's pharmaceutical preparations still have group problems such as fewer types of preparations, low excipient safety, inappropriate specifications and poor compliance with medication. In view of the problems of children's pharmaceutical preparations, this review summarized some innovative development strategies for children's pharmaceutical preparations, especially analyzing and pointing out the advantages and application prospects of 3D printing technology in the development of innovative children's pharmaceutical preparations. This review can provide ideas for the development of new pharmaceutical preparations for children.

KEYWORDS: children's pharmaceutical preparations; medication compliance; 3D printing; personalization; flexibility

儿童属于用药特殊群体, 他们身体各系统发育未完全, 体内电解质平衡能力较弱, 在药效学和药动学方面与成人相比有较大差异。随着对儿童健康的深入关注, 人们对适合儿童用药特点的药物制剂需求旺盛^[1-2]。但是, 目前中国儿童药物制剂面临诸多问题, 如制剂种类少、辅料安全性低、规格不适宜、服药依从性差等, 且不同年龄段儿童的用药特点也不尽相同^[3-4]。2019 年 12 月, 新修订的《药品管理法》第十六条明确规定“国家采取有效措施, 鼓励儿童用药品的研制和创新, 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”^[5]。可见, 儿童创新药物制剂的开发势在必行。

本研究分析了目前儿童药物制剂中存在的一些问题, 对一些创新制剂的初步应用进行了综述, 重点指出了 3D 打印技术在新型儿童药物制剂中

的优势和发展前景, 为新型儿童药物制剂开发提供思路。

1 儿童药物制剂中存在的问题

1.1 制剂种类少

药物制剂种类少是儿童药物制剂的首要问题。目前, 儿童药物制剂的占比与儿童人口数量的比例严重失衡。第七次全国人口普查数据显示, 中国 0~14 周岁儿童已有 25 338 万人, 占人口数的 17.95%^[6]。但是, 在国内具有批准文号的儿童用药仅有 3 000 多个, 在药品总量中占比不到 2%^[7]。由于儿童专用制剂缺乏, 许多儿童医院存在儿童用药成人化现象, 这一点在降糖药物使用方面尤其明显^[8]。李娜等^[9]通过对糖尿病患儿门诊处方进行调查分析, 结果显示由于缺少儿童专用降糖制剂, 高血糖患儿多使用普通成人降糖药物, 比例高达 58.14%。其中, 口服降糖药使用比较突出,

基金项目: “重大新药创制”国家科技重大专项(2018ZX09201-011); 国家自然科学基金项目(82003944)

作者简介: 李永圆, 女, 硕士生

E-mail: 1656364412@qq.com

*通信作者: 王海霞, 女, 博士, 副研究员

E-mail:

whxtcm@tjutcm.edu.cn

除盐酸二甲双胍片以外，其余降糖片剂的超说明书用药发生率甚至达到了 100%。

1.2 辅料安全性低

辅料安全性低是儿童药物制剂面临的又一大问题。为改善儿童药物制剂的口感和外观，多使用着色剂和矫味剂等类型的辅料。另外，为防止液体制剂变质，一些防腐剂也作为药物辅料被添加到儿童药物中^[10]。但是研究表明，在儿童药物制剂中，某些药物辅料易引发儿童不良反应，尤其是新生儿^[11]。儿童药物制剂中易引起儿童产生不良反应的辅料及其临床表现见表 1。

表 1 引起儿童药物不良反应的辅料及其临床表现

Tab. 1 Excipients causing adverse drug reactions in children and their clinical manifestations

辅料种类	产生不良反应的器官或系统	临床表现	文献
硬脂酸镁、硬脂酸钙	呼吸系统	急性嗜酸粒细胞肺炎	[12]
谷蛋白、乳糖、木糖醇、蓖麻油、山梨糖醇、苯甲醇	消化系统	腹泻、腹胀、恶心、呕吐	[13]
聚氧乙烯蓖麻油聚合物、乙醇、丙二醇、没食子酸丙酯、阿斯巴甜	中枢神经系统	感觉障碍、腱反射消失、癫痫、头痛、神经变性损伤	[14-16]
吐温 80	循环系统	过敏性休克、溶血性贫血	[17-18]
苯甲醇	骨骼肌肉	臂肌挛缩症	[19]
着色剂（酒石黄、胭脂红等）、糖精钠	皮肤黏膜	风疹、荨麻疹、过敏性皮炎	[20-21]
苯甲酸、硫柳汞、亚硫酸盐、蔗糖	其他	新生儿黄疸、过敏、肝细胞坏死、龋齿	[22-24]

1.3 药物规格不适宜

由于儿童专用药物较少，且规格不适宜，存在成人药物剂量分割使用情况，一般以儿童体质量计，对相应成人药物进行剂量分割。但是，剂量分割不仅仅是机械减少药物用量，对药物的溶出速率等代谢行为都会产生影响，进而影响药效发挥或增加服药风险^[25]。徐步龙等^[26]调查了某儿童医院药物分剂量使用情况，结果表明，吡哆美辛肠溶片和呋喃妥因肠溶片分剂量使用情况严重，尤其是吡哆美辛肠溶片。一般患儿服用吡哆美辛肠溶片的剂量为 12.5 mg，但市售片剂均为每片 25 mg，因此使用前需进行剂量切割，直接破坏了药物制剂的肠溶衣，进一步影响了药物的释放部位和释药速率。地高辛是一种广泛使用的中效强心苷类药物，常规制剂为 0.25 mg，儿童服用剂量多为常规制剂的 20%~33%。由于缺乏儿童制剂，

在给儿童服药时也经常采用机械分割方式。陈文文等^[27]对患儿服用地高辛药物进行安全性评价，结果发现造成儿童服用该药物风险上升的重要原因就是小剂量分割不准确，易引起食欲降低和剥脱性皮炎等不良反应。

1.4 服药依从性差

药物制剂以苦味居多，尤其是中药制剂，儿童对于苦味药物的抗拒是一种本能反应，这是造成儿童服药依从性差的首要原因。口服液体制剂、颗粒剂、糖浆等剂型在提高儿童服药依从性方面有一定的积极作用，但是，研究表明仍约有 16.28% 的儿童存在服药困难问题，均与制剂的口味相关^[28]。其次，儿童的吞咽问题也是影响服药依从性的重要因素。儿童由于年龄小、食道窄，不易吞咽片剂或胶囊药物，且年龄越小吞咽问题越严重^[29]。再者，儿童的情绪和发病状态都会影响服药进程。例如癫痫症儿童，需持续服药控制，病症反复发作和反复用药会使儿童逐渐失去信心，情绪低落，从而更增加了服药难度^[30]。

2 儿童药物创新制剂

针对上述儿童药物制剂存在的问题，目前已有一些儿童固体药物创新制剂被报道并获得初步应用，包括迷你片剂、口腔分散膜剂、微针制剂等。这些创新儿童药物制剂的开发为解决儿童药物制剂短缺的问题提供了新思路。此外，3D 打印技术在个性化和灵活性儿童药物制剂制备方面具有突出应用前景，在提高儿童药物制剂的有效性和安全性方面具有一定的应用价值。

2.1 迷你片剂

迷你片剂是一种专为儿童设计的，直径 ≤ 4 mm 的片剂^[31]。该片剂适宜儿童吞咽，载药量以儿童服用剂量为标准，且具有快速崩解性，利于药物起效和提高儿童服用片剂安全性。Stoltenberg 等^[32]通过对混匀后的氢氯噻嗪药粉与甘露醇辅料进行直接压片，研制了适宜儿童服用的直径为 2 mm 的口服崩解迷你片剂，制得的片剂具有较高抗压性和较低脆碎度，且崩解时间 < 5 s。Freerks 等^[33]使用乳糖、淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、草莓味甜味剂等赋形剂开发了呋塞米迷你片剂，崩解时间在 7 s 左右，味甜、规格小、方便儿童服用且不易发生吞咽困难问题。

由于迷你片剂适宜儿童吞咽，在儿童群体中接受度也比较高。Thomson 等^[31]调查了直径为

3 mm 的迷你片剂在 100 例 2~5 周岁患儿之中的可接受度。结果表明,在 5 岁患儿群体中,迷你片剂的接受度最高,达到 85%,其余年龄段患儿接受程度也>50%,证明迷你片剂可以作为一种潜在的儿童新制剂。Klingmann 等^[34]将 2 mm 迷你片剂与糖浆进行对比,分析了这 2 种剂型在 6 个月至 6 岁患儿中的可接受度。结果表明,相比于糖浆,迷你片剂更容易被患儿接受,可吞咽度也显著提高。

2.2 口腔分散膜剂

口腔分散膜剂是一种无需咀嚼吞咽,可在口腔中迅速分散的直接经口腔黏膜吸收的快速给药剂型^[35]。口腔分散膜剂减缓了儿童服药吞咽困难问题,并可有效避免肝脏首过效应,在儿童药物制剂领域具有一定的优势。王丽^[36]研制的布洛芬口腔分散膜剂和任霞等^[37]制备的地氯雷他定口腔分散膜剂均可有效缓解儿童服用片剂困难这一问题。Shamma 等^[38]研制了负载螺旋内酯固醇药物成分的聚乙烯醇口腔分散膜剂,该制剂不需要水即可溶解,并且加入了 1% 的水蜜桃香精可有效改善膜剂的适口性,提高了儿童的服药依从性。

2.3 微针制剂

微针制剂可以直接穿过皮肤最外层的角质层,属于一种新型经皮给药制剂。与传统经皮给药制剂相比,微针制剂可缓解儿童对针头的恐惧焦虑情绪,并能避免药物的肝脏首过效应,具有起效快、载药量高、用药次数少等特点。Maurya 等^[39]开发了一种含焦磷酸铁的可快速溶解的微针贴片用于治疗儿童缺铁性贫血症,有效避免了焦磷酸铁口服制剂的肝脏首过效应,并且大大降低了口服制剂超剂量用药的风险。Kochhar 等^[40]制备了一种微针综合经皮贴剂,能够封装多达 70 mg 的利多卡因。该贴剂能有效穿透皮肤屏障,通过微米尺度的通道快速释放足量的利多卡因,并可做到药物持续释放。此外,为加速研制儿童糖尿病药物制剂,Norman 等^[41]设计了一种包封胰岛素的中空微针制剂,该制剂与皮下植入的导管相比,胰岛素起效时间提前了 22 min。

微针制剂不仅仅可以应用到药物制剂领域,在疫苗研究领域也具有一定的发展前景。新生儿对注射针头的恐惧情绪尤为严重,开发适用于新生儿疫苗接种的新型注射剂十分有必要。Chen 等^[42]研制了一种含卡介苗冻干粉的微针制剂,见图 1,该制剂采用透明质酸将把卡介苗粉末包入微针小孔

中,通过将微针制剂以无痛、无损的方式缓慢插入皮肤,每个微针可被表皮和真皮上部细胞质融化,卡介苗粉末慢慢溶解并逐渐扩散至表皮。该微针制剂可达到与注射疫苗相当的预防效果,而且微针制剂不会引起明显的皮肤刺激反应,与皮内注射疫苗易引起皮肤炎症反应或瘀伤疤痕形成鲜明对比。并且,该卡介苗冻干粉末微针制剂可在室温下储存 2 个月,疫苗稳定性高。

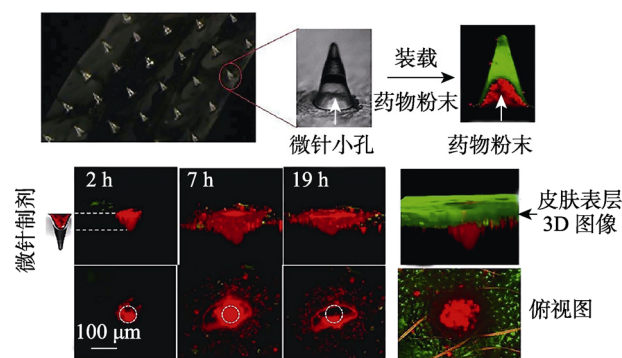


图 1 可溶解的卡介苗粉末微针制剂^[42]

Fig. 1 Dissolvable BCG vaccine powder microneedle preparation^[42]

2.4 3D 打印药物制剂

除了上述几种儿童药物创新制剂,其他还有一些儿童新剂型在改善药物口感、提高儿童服药依从性和安全性方面也获得了良好的应用效果,如咀嚼片、口崩片、微胶囊等^[43-44]。但是,儿童药的受众一般是从出生到<14 周岁的儿童,他们的年龄跨度大,使得体内药动学差异显著。因此,创新儿童药物制剂的研制不单只考虑与成人制剂的差异性,而且还应该关注儿童本身的差异,这就对儿童药物制剂的个性化和灵活性制药技术提出了更高的要求,这也是创新儿童药物制剂发展的重要方向。3D 打印技术在创新儿童药物制剂中的应用也主要体现在灵活性和个性化制药方面。通过灵活调控药物设计参数和打印条件,制备载药可控、释药可调的灵活性制剂,充分满足病患对个性化药物的需求^[45-46]。

3D 打印是一种增材制造技术,它以数字模型文件为基础,采用黏合材料逐层打印从而构造定制物体。根据打印原理不同,3D 打印技术分为熔融沉积技术、光固化成型技术、粉末黏结技术、选择性激光烧结技术等^[47]。3D 打印技术在创新儿童药物制剂制备中的最大优势就是尽可能考虑儿童个性化用药差异,通过精确设计和精密加工,

可在提高儿童服药依从性、减少儿童制剂辅料用量及丰富儿童药物制剂规格和种类等方面发挥有益效果。

2.4.1 提高儿童服药依从性 儿童药物制剂的味道、颜色、形状等都会影响儿童的服药依从性，大批量生产工艺不太容易满足不同儿童的个性偏好。而 3D 打印技术可以根据不同儿童的用药需求，灵活地调整药物的味道、颜色、形状等特点，以设计符合儿童喜好的药物制剂，增加儿童的服药依从性。

3D 打印技术可以开发形态各异、颜色多变的儿童药物制剂。Tagami 等^[48]以儿童抗癫痫药物拉莫三嗪为模型药物，将明胶和羟丙基甲基纤维素制得的混合水凝胶、还原糖浆、纯水配制成打印料液，再加入不同颜色的食品染料，通过半固体挤出式 3D 打印机制备出蓝色、黑色、粉色、绿色等不同颜色的拉莫三嗪药片，而且设计了五角星状、心形、甜甜圈形等不同形状的药片。通过改变药片的外观形态，可有效减缓患儿对药物的排斥心理，增加患儿的服药依从性。Karavasili 等^[49]通过调整巧克力与玉米糖浆的比例，选择适合挤出式 3D 打印技术的材料。在比例为 1:1 的打印材料中分别混入亲脂性药物布洛芬和亲水性药物扑热息痛，使用同一种打印材料可制备 2 种 3D 打印药物，并且设计了不同的药片形状，如卡通人物、五角星等，提高了患儿对药物制剂的依从性，便于患儿服药。Goyanes 等^[50]为提高患枫糖尿症患儿的服药依从性，使用半固体挤出式 3D 打印机制备了 6 种不同味道的含异亮氨酸的咀嚼片，以满足不同患儿的偏好。与传统制剂相比，服用该 3D 打印制剂的患儿血液中异亮氨酸水平可得到良好控制，并且该 3D 打印咀嚼制剂也很容易被患儿接受。

2.4.2 减少辅料用量 辅料在传统制药中多用作乳化剂、着色剂、黏合剂、崩解剂、填充剂、润滑剂等，充当药物载体使药物成型，提高药物制剂稳定性。但是在儿童药物制剂中，由于儿童自身体质娇弱且代谢不规律等特殊特性，添加多种药用辅料可能带来潜在的不安全性。

3D 打印技术通过精密设计药物构型和精确选取药物成型材料，可以有效减少辅料种类及用量，缩短制药工艺流程，提高制药效率，有“流动的

制剂车间”之称。美国 FDA 批准的首款 3D 打印药物左乙拉西坦载药量高达 1 000 mg，辅料占比仅 10%左右，使用含水流体将多层粉状药粉结合在一起，利用 3D 打印技术制成多孔水溶性片剂，置于口中 15 s 左右即可分散^[51]。受此启发，Wang 等^[52]将热熔挤出技术与 3D 打印成型技术有机结合，选择聚丙烯酸树脂对枸橼酸咖啡因药物进行物理包封，有效地掩盖了药物的苦味，减少了矫味剂辅料的用量，并且设计成甜甜圈形状药片，提高患儿服药依从性。Scoutaris 等^[53]运用醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯和聚乙二醇 2 种辅料与吡哆美辛混合，使用热熔挤出技术首先将混合物挤成丝，然后采用热熔融沉积式 3D 打印技术打印出心形、戒指状、狮子、小熊等样式的 3D 药片。该创新药物仅用 2 种辅料就达到了掩盖吡哆美辛苦味的效果，且通过灵活工艺设计，增加了儿童药物的趣味性，进一步增强了儿童服用依从性。

2.4.3 丰富儿童药物制剂规格和种类 儿童药物制剂的规格和种类需要针对不同年龄段儿童的特点来进行灵活调整。比如年龄<6 周岁儿童对固体药物制剂的吞咽难度尤为显著，随着年龄逐渐增大，此情况有所缓解。年龄<5 周岁儿童服用液体制剂的剂量一般应≤5 mL，随着年龄增大剂量可酌情加大等^[54]。制药企业需要准确分析不同年龄段儿童的生理特点和心理接受能力，对应设计药物的种类、规格和剂量等。但是，目前市售儿童药物制剂规格和种类均较少，无法满足各个年龄段儿童的服药需求。

3D 打印技术可以通过调整药物模型大小，从而灵活地调整药物剂量，进行小批量生产来达到个性化给药目的。如“1.3”项下提到的地高辛药物，由于治疗窗狭窄，中毒量仅为有效量的 1.5 倍左右，因此对于此类药物的规格和种类设计就显得更为重要。周永恒等^[55]选择聚乙二醇 4000、泊洛沙姆 188 和硬脂酸镁作为辅料，使用热熔融沉积式 3D 打印技术制备了剂量为 0.041 mg 和 0.070 mg 的地高辛儿童药片，满足了不同年龄患儿服药剂量需求，可有效避免因剂量分割带来的安全隐患问题。Fanous 等^[56]使用热熔挤出技术制备了含 5%~20%咖啡因的不同材料配制的丝状物，采用热熔融沉积式 3D 打印技术制备了蜂窝状填充的儿童速释固体剂型，不同的载药量便于针对

儿童年龄选择性给药,达到了明确儿童药物制剂规格的目的。

3D 打印制药技术不仅可以灵活调控药物活性成分比例来达到不同规格药物制备,也可以通过改变制剂内部结构来有效调控药物释放规律,从而满足不同儿童病症和不同年龄特点的儿童对药物释放效能的需求。Palekar 等^[57]使用热熔挤出技术制备了含 10%山梨醇和 10%巴氯芬药物的聚乙烯醇丝状物,利用热熔融沉积式 3D 打印技术制备了 4 种迷你药片,内部结构分别为六边形、线形、碎片形和菱形。结果显示,菱形填充药片释药速率较快,不同的内部填充结构对应不同的释药速率,可以根据儿童体质进行灵活选择。

3 讨论

目前儿童药物制剂还存在种类少、辅料安全性低、规格不明确和服药依从性差等问题。针对这些问题,国家陆续出台政策鼓励创新儿童药品制剂的研发和加快儿童药品的审评和审批速度。一些创新儿童药物制剂,迷你片剂、口腔分散膜剂、微针制剂等陆续出现。但是对于创新儿童药物制剂的开发,在保证安全有效的前提下,还应满足个性化和灵活性用药特点,从而适应不同年龄段儿童的差异化需求。

3D 打印技术最突出的优点就是灵活性制药,通过医师处方和儿童偏好,可以灵活调控制剂尺寸、形貌、颜色等来满足儿童个性化需求,提高儿童服药依从性。也可以根据儿童病症具体情况,精密设计药物结构和调整辅料用量等,提高儿童用药安全性和有效性未来,3D 打印设备可以作为“流动的制剂车间”走入医院、药房和家庭,满足不同儿童的用药需求,图 2 展示了未来 3D 打印制药的一种应用模式。

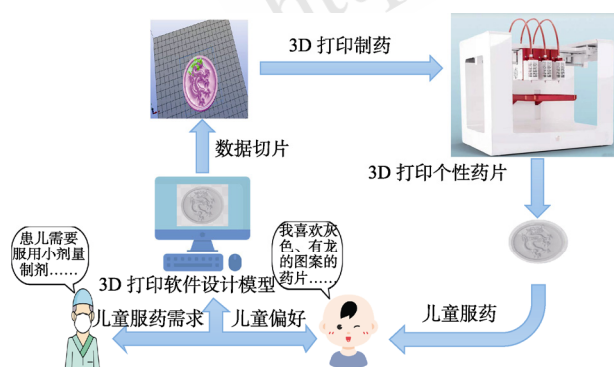


图 2 3D 打印技术用于个性化儿童药物制剂制造示意图
Fig. 2 Schematic diagram of 3D printing technology used in the manufacture of personalized medicine preparations for children

4 结论

本研究针对目前儿童药物制剂存在的问题,综述了一些创新药物制剂形式在解决儿童药物制剂问题上的应用范例,为儿童用药品的研制和创新提供了思路。但是,一些创新药物制剂形式还处于起步阶段,还需要在专业人员、设备、法规等方面不断完善和健全,还需要不同行业的专业人士共同努力。

REFERENCES

- [1] WANG R L, ZHAO L B, ZHANG X Y. Research progress on oral sustained and controlled release pediatric formulations[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2020, 37(13): 1661-1664.
- [2] SUN L H, SHANG Y, TANG M. Pediatric drugs in China: Problems and countermeasures[J]. 国际药学研究杂志, 2016, 43(4): 597-601.
- [3] WENG Y Y, LI Z Y, WU S B, et al. Brief analysis on instructions of pediatric Chinese patent medicines in National Essential Drug Catalogue[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2020, 51(12): 3349-3354.
- [4] WANG Z Y, SHI Y L, WANG M, et al. Analysis on current situation of medication family-management in pediatric out-patients[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2019, 36(12): 1565-1568.
- [5] 全国人大常委会办公厅. 中华人民共和国药品管理法[M]. 北京: 中国民主法制出版社, 2019.
- [6] 第七次全国人口普查主要数据公布 人口总量保持平稳增长[J]. 西北人口, 2021, 42(3): 127.
- [7] 吴佳佳. 国内儿童专用药占比不足 2%, 剂型规格严重匮乏[N]. 经济日报, 2017-08-09.
- [8] CHEN Q, DU G. The present situation and the management strategy of pediatric drug dosage forms[J]. J Pediatr Pharm(儿科药理学杂志), 2013, 19(8): 49-52.
- [9] LI N, CAI H F, ZHENG B, et al. A survey of off-label use of hypoglycemic drugs in children and adolescents[J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药理学杂志), 2015, 35(18): 1693-1697.
- [10] 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.
- [11] NAKAMA K A, DOS SANTOS R B, SERPA P, et al. Organoleptic excipients used in pediatric antibiotics[J]. Arch Pediatr, 2019, 26(7): 431-436.
- [12] MCCANN D, BARRETT A, COOPER A, et al. Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: A randomised, double-blinded, placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2007, 370(9598): 1560-1567.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] WHITTAKER A, CURRIE A E, TURNER M A, et al. Toxic additives in medication for preterm infants[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2009, 94(4): F236-F240.
 - [16] ZHAO L H, YING Y H. Overview of adverse reactions of pharmaceutical excipients[J]. *China Mod Med(中国当代医药)*, 2020, 27(17): 25-28.
 - [17] SOLÀ R, BOJ M, HERNANDEZ-FLIX S, et al. Silica in oral drugs as a possible sarcoidosis-inducing antigen[J]. *Lancet*, 2009, 373(9679): 1943-1944.
 - [18] LI C, TU J S. Relationship between ingredient of polysorbate 80 and its hemolysis[J]. *J China Pharm Univ(中国药科大学学报)*, 2012, 43(3): 231-235.
 - [19] XU S L, CHEN D H, LU Z F, et al. Survey of incidence of gluteal muscle contracture[J]. *J Trop Med(中国热带医学)*, 2008(12): 2232, 2181.
 - [20] 丁成翔, 代汉慧, 陈冬东. 六种着色剂毒性研究进展[J]. *检验检疫学刊*, 2009, 19(2): 70-73.
 - [21] 侯惠民. 药用辅料应用技术[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
 - [22] PERES K G, OLIVEIRA C T, PERES M A, et al. Sugar content in liquid oral medicines for children[J]. *Rev Saude Publica*, 2005, 39(3): 486-489.
 - [23] FU Z Y, WANG Q K, HE Y H. Research progress on slfite intake assessment[J]. *J Anhui Agri Sci(安徽农业科学)*, 2013, 41(12): 5445-5447.
 - [24] 罗翀. 疫苗中硫柳汞的争议探讨[J]. *中国现代药物应用*, 2009(3): 190-191.
 - [25] XIAO H J, ZHOU M D, SUN Y, et al. Overview of China's pediatric drug situation and regulatory policy[J]. *J Int Pharm Res(国际药学研究杂志)*, 2016, 43(4): 579-584.
 - [26] XU B L, SHI F H, LI H, et al. Investigation on use of oral sustained-release tablets or enteric-coated tablets in hospitalized children from a children's hospital in Shanghai[J]. *J Pediatr Pharm(儿科药理学杂志)*, 2018, 24(6): 30-33.
 - [27] CHEN W W, JIANG Y X, TAO W J, et al. Application and safety of Digoxin in 323 children[J]. *J Pediatr Pharm(儿科药理学杂志)*, 2020, 26(12): 43-46.
 - [28] WEI B, SUN M W, MIN S S, et al. Preliminary investigation and analysis of the difficulty in taking medicine for children in 15 cities in China[J]. *Chin J Child Heal Care(中国儿童保健杂志)*, 2019, 27(6): 606-608.
 - [29] MIN S S, WEI B, LIAO S E, et al. Analysis on the current status and influencing factors of difficulty in taking medicine for children[J]. *Chin J Child Heal Care(中国儿童保健杂志)*, 2019, 27(10): 1143-1146.
 - [30] 花倩, 周进芳, 刘巧美. 癫痫患儿心理行为特征与服药依从性的关系[J]. *安徽医学*, 2019, 40(12): 1396-1398.
 - [31] THOMSON S A, TULEU C, WONG I C, et al. Minitablets: New modality to deliver medicines to preschool-aged children[J]. *Pediatrics*, 2009, 123(2): e235-e238.
 - [32] STOLTENBERG I, BREITKREUTZ J. Orally disintegrating mini-tablets (ODMTs): A novel solid oral dosage form for paediatric use[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2011, 78(3): 462-469.
 - [33] FREERKS L, SOMMERFELDT J, LÖPER P C, et al. Safe, swallowable and palatable paediatric mini-tablet formulations for a WHO model list of essential medicines for children compound a promising starting point for future PUMA applications[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2020(156): 11-19.
 - [34] KLINGMANN V, SPOMER N, LERCH C, et al. Favorable acceptance of mini-tablets compared with syrup: A randomized controlled trial in infants and preschool children[J]. *J Pediatr*, 2013, 163(6): 1728-1732.
 - [35] YAN T T, LV Z F, LIN W, et al. Preparation of customized orodispersible films by semi-solid micro-extrusion 3D printing technique[J]. *Chin J New Drugs(中国新药杂志)*, 2020, 29(8): 946-952.
 - [36] 王丽. 一种布洛芬口腔分散膜剂: 中国, CN102935078A[P]. 2013-02-20.
 - [37] 任霞, 赵刚, 吴雪英, 等. 一种氯雷他定口腔分散膜剂及其制备方法: 中国, CN112089708A[P]. 2020-12-18.
 - [38] SHAMMA R, ELKASABGY N. Design of freeze-dried Soluplus/polyvinyl alcohol-based film for the oral delivery of an insoluble drug for the pediatric use[J]. *Drug Deliv*, 2016, 23(2): 489-499.
 - [39] MAURYA A, NANJAPPA S H, HONNAVAR S, et al. Rapidly dissolving microneedle patches for transdermal iron replenishment therapy[J]. *J Pharm Sci*, 2018, 107(6): 1642-1647.
 - [40] KOCHHAR J S, LIM W X, ZOU S, et al. Microneedle integrated transdermal patch for fast onset and sustained delivery of lidocaine[J]. *Mol Pharm*, 2013, 10(11): 4272-4280.
 - [41] NORMAN J J, BROWN M R, RAVIELE N A, et al. Faster pharmacokinetics and increased patient acceptance of intradermal insulin delivery using a single hollow microneedle in children and adolescents with type 1 diabetes[J]. *Pediatr Diabetes*, 2013, 14(6): 459-465.
 - [42] CHEN F, YAN Q, YU Y, et al. BCG vaccine powder-laden and dissolvable microneedle arrays for lesion-free vaccination [J]. *J Control Release*, 2017(255): 36-44.
 - [43] ZHANG D K, GUO Z P, YANG D X, et al. Design principle and application prospect of a novel Chinese medicine oral instant powders[J]. *Chin Tradit Herb Drugs(中草药)*, 2020, 51(14): 3617-3622.
 - [44] BALDUCCI A G, COLOMBO G, CORACE G, et al. Layered lipid microcapsules for mesalazine delayed-release in children[J]. *Int J Pharm*, 2011, 421(2): 293-300.
 - [45] YI S L, CHEN L L. Research progress and application prospect of preparations made by 3D printing[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2021, 38(10): 1263-1268.
 - [46] LIU D H, LIANG J, LUO J Y, et al. Research progress and application of 3D printing technology in preparation process[J]. *Chin Tradit Herb Drugs(中草药)*, 2019, 50(17): 4013-4019.
 - [47] LIU C Q, WANG H X, LI Z, et al. Review of 3D printing technology in development and application of innovative chinese medicines[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志)*, 2020, 26(3): 236-242.
 - [48] TAGAMI T, ITO E, KIDA R, et al. 3D printing of gummy drug formulations composed of gelatin and an HPMC-based hydrogel for pediatric use[J]. *Int J Pharm*, 2021(594): 120118.
 - [49] KARAVASILIS C, GKARAGKOUNIS A, MOSCHAKIS T, et al. Pediatric-friendly chocolate-based dosage forms for the oral administration of both hydrophilic and lipophilic drugs

- fabricated with extrusion-based 3D printing[J]. Eur J Pharm Sci, 2020(147): 105291.
- [50] GOYANES A, MADLA C M, UMERJI A, et al. Automated therapy preparation of isoleucine formulations using 3D printing for the treatment of MSUD: First single-centre, prospective, crossover study in patients[J]. Int J Pharm, 2019 (567): 118497.
- [51] JACOB J, COYLE N, WEST T G, et al. Rapid disperse dosage form containing levetiracetam: US9339489[P]. 2016-05-17.
- [52] WANG H, DUMPA N, BANDARI S, et al. Fabrication of taste-masked donut-shaped tablets via fused filament fabrication 3D printing paired with hot-melt extrusion techniques[J]. AAPS PharmSciTech, 2020, 21(7): 243.
- [53] SCOUTARIS N, ROSS S A, DOUROUMIS D. 3D printed "starmix" drug loaded dosage forms for paediatric applications [J]. Pharm Res, 2018, 35(2): 34.
- [54] ALI A A, CHAROO N A, ABDALLAH D B. Pediatric drug development: Formulation considerations[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2014, 40(10): 1283-1299.
- [55] ZHOU Y H, LIN W, ZHOU W Z, et al. Study on the preparation of digoxin divided dose tablets by fused deposition 3D printing technology[J]. J Guangdong Pharm Univ(广东药科大学学报), 2020, 36(3): 329-333.
- [56] FANOUS M, GOLD S, HIRSCH S, et al. Development of immediate release (IR) 3D-printed oral dosage forms with focus on industrial relevance[J]. Eur J Pharm Sci, 2020(155): 105558.
- [57] PALEKAR S, NUKALA P K, MISHRA S M, et al. Application of 3D printing technology and quality by design approach for development of age-appropriate pediatric formulation of baclofen[J]. Int J Pharm, 2019(556): 106-116.

收稿日期: 2021-11-25

(本文责编: 陈怡心)

中国现代应用药学
http://www.chinjmap.com