

中国儿科药品常用剂型研究进展及前景分析

李 宁^{1, 2, 3}, 蒋境兴^{1, 2, 3}, 武英茹^{2, 3, 4}, 兰子君^{1, 2, 3}, 郭福贵^{2, 3, 4}, 程玉钊^{1, 2, 3}, 倪 艳^{1, 2, 3*}

1. 山西省中医药研究院, 山西 太原 030012

2. 山西省中药制剂成型技术开发实验室, 山西 太原 030012

3. 中药新产品关键技术开发省级重点培育实验室, 山西 太原 030012

4. 山西中医药大学, 山西 太原 030619

摘 要: 我国儿科药品剂型较丰富, 但是常用药物种类及规格仍无法满足日益增长的用药需求。综述我国儿科药品常用剂型种类及其应用现状, 发现儿童常用药物剂型有片剂、颗粒剂、注射剂等, 口服剂型所面临的主要问题是口感差、用药依从性低; 非口服剂型用药依从性相对较高, 但儿童用产品较少, 需大力开发。针对各剂型研发所面临的机遇及挑战, 未来儿童用药首选剂型仍是口服制剂, 但是会向微片、微丸、分散片的形式发展。

关键词: 儿科剂型; 儿童用药; 用药依从性; 微片; 微丸; 分散片; 经皮给药

中图分类号: R944.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2022) 01-0193-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.01.024

Research progress and prospect analysis of common dosage forms of pediatric drugs in China

LI Ning^{1,2,3}, JIANG Jingxing^{1,2,3}, WU Yingru^{2,3,4}, LAN Zijun^{1,2,3}, GUO Fugui^{2,3,4}, CHENG Yuchuan^{1,2,3}, NI Yan^{1,2,3}

1. Shanxi Provincial Institute of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan 030012, China

2. Shanxi Province Traditional Chinese Medicine Preparation Technology Development Laboratory, Taiyuan 030012, China

3. Provincial Key Cultivation Laboratory for Key Technology Development of New Traditional Chinese Medicine Products, Taiyuan 030012, China

4. Shanxi University of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan 030619, China

Abstract: China's pediatric drug dosage form is relatively rich, but the types and specifications of commonly used medicines still cannot meet the increasing demand for medicines. The author reviewed the types of commonly used pediatric drugs and their application status in China, and found that the commonly used drug forms for children include tablets, granules, injections, etc. The main problems faced by oral dosage forms are poor taste and low medication compliance; the compliance of non-oral dosage forms medication is relatively high, but there are few products for children, which need to be developed vigorously. In view of the opportunities and challenges faced by the development of various dosage forms, the preferred dosage form for children's medicine in the future will still be oral preparations, but will develop into the form of microtablets, pellets, and dispersible tablets.

Key words: pediatric dosage form; medication for children; medication compliance; microtablets; pellets; dispersible tablets; transdermal administration

近年来,随着制剂新技术及新型制剂辅料的快速发展,儿科药物剂型呈现多样化的特点,儿童药物制剂日渐丰富;除了片剂、颗粒剂、糖浆剂等常规剂型,微丸、分散片、经皮给药制剂等新型药物制剂

也逐渐应用于儿科领域^[1-3]。但是,随着二胎政策全面开放,儿科就诊人数以每年400万~500万人次递增^[4],而中国3 500种药物制剂中,儿童专用剂型仅有1.7%,儿童药物制剂产品及规格已经无法满足日

收稿日期: 2021-08-16

基金项目: 山西省重点研发项目(201603D321028); 山西省“四个一批”科技兴医创新计划项目(2020SYS09); 山西省医学重点科研项目计划重点攻关专项(2021XM32)

第一作者: 李 宁(1997—),女,在读硕士,研究方向为中药化学及分析学。Tel: 15659172336 E-mail: 479108428@qq.com

*通信作者: 倪 艳(1965—),女,本科,主任药师,硕士生导师,研究方向为中药化学及分析学。Tel: (0351)4668028 E-mail: niyan_01@hotmail.com

益增长的儿童药物市场需求,导致儿童用药成人化现象^[5]。然而,儿童的胃肠功能、肝脏代谢功能以及各脏器发育尚不完善,儿童的药物吸收、分布、代谢及排泄与成人也存在差异,简单以成人剂量折算儿童用药剂量不符合用药规范^[6-7]。儿童用药成人化不仅难以准确把握药物用量,也可能会破坏原有剂型的释药方式,极有可能达不到理想的治疗效果甚或导致严重的药品不良反应,对于注射剂等一次性制剂,还会造成剩余药物的浪费,给儿童患者家属造成经济负担。目前,国务院及其相关部委高度重视儿童药品的发展,从研发到临床用药等多方面出台了鼓励儿童制剂行业的发展措施,如“有明显临床优势的儿科药品予以优先审评”^[8]。基于以上原因,突破常用剂型的发展瓶颈并开发一些适宜儿童使用的新剂型成为一种必然趋势。因此,笔者综述了近年来我国儿科药品常用剂型及其应用现状,指出各剂型的发展瓶颈并提出切实的解决措施,展望了适合儿童使用的药物制剂的发展趋势,以期研发儿童制剂的科研人员提供参考。

1 口服药物剂型

口服给药途径是一种相对安全、方便、经济的给药途径,是儿科患者的首选给药途径,分为口服固体制剂和口服液体制剂。固体制剂具有稳定性好、易于掩味、便于携带等特点,但是无法灵活调整用药剂量。液体制剂吸收快、剂量灵活、易吞咽,但其稳定性较差、难于掩味,使得口服固体制剂比口服液体制剂更有利于儿童使用。但是,我国儿童口服固体制剂较为单一,大多数为普通片剂,而且6岁以下的儿童难以吞咽片剂和胶囊,使得口服固体制剂的使用受到限制。所以,目前儿童口服制剂的研究应该注重儿童口服固体制剂多样化研究,开发一些结合固体制剂和液体制剂优势的儿童新制剂。

1.1 片剂

片剂系指原料药物与适宜的辅料制成的圆形或异形的片状固体制剂^[9]。片剂的尺寸大小和形状是影响儿童服药依从性的重要因素。目前,有一些新型片剂在儿科临床应用中有着较好的发展前景,例如,微片、口崩片、分散片等。

1.1.1 咀嚼片 咀嚼片需要先在口中咀嚼,产生良好味觉后吞咽,因颜色鲜艳、形状各异,深受儿科患者的喜爱,用药依从性极高。咀嚼片没有崩解过程、释药快,适用于有吞咽困难的患者,但不适用于年龄较小的儿童,其生物利用度会受到咀嚼因素的影响。市售钙尔奇D硬度过大,儿童服用口感不

好,研究中选择了微粉化的碳酸钙,与麦芽糊精、山梨醇进行湿法制粒,选用了甘露醇和山梨醇作为矫味剂,研制了便于儿童咀嚼服用的碳酸钙维生素D3咀嚼片^[10]。王艳等^[11]在小儿复方鸡内金咀嚼片治疗小儿厌食症研究中认为咀嚼片安全可靠,相较于颗粒剂在临床更为方便。目前,咀嚼片口感是否良好是其开发的关键问题,筛选出合适的矫味剂是解决该问题的主要措施。

1.1.2 口腔崩解片 口腔崩解片(口崩片)在口腔迅速崩解起效,具有高载药量,生物利用度高,无肝脏首关效应等优势,尤其适用于儿童、老人等吞咽困难的特殊人群。李笑慧等^[12]采用丙烯酸树脂作为载体,与其他矫味剂混合,使得小儿阿奇霉素口腔崩解片口感良好,其次利用丙烯酸树脂的高效崩解作用,解决了口崩片的迅速崩解问题。作为口服药物剂型,口崩片开发的关键问题是口感良好,一些刺激性极强、经掩味技术处理后口感较差的药物不宜制为口崩片;其次要解决的问题为片剂崩解问题,需选择高效的崩解剂参与成型工艺。除了口感问题及崩解效果,口崩片的生产成本高及载药量少也在一定程度上限制其发展。

1.1.3 分散片 分散片是一种崩解速度快、溶出快、生物利用度高且服用方便的速释口服固体片剂,可以整片吞服,也可以均匀分散于水中服用,特别适合于儿童、老人以及吞咽困难的患者^[2,13]。有研究者将高剂量的原料药开发为一种适合儿童的口服分散片,从而顺利解决了儿童服药顺应性低的问题,而且该药物剂型在改善儿童结核病治疗方案上起到了重要作用^[14-15]。在国内,小儿分散片的使用也较为广泛,主要用于治疗小儿肺炎、小儿腹泻等疾病^[16-18]。孙妍等^[2]将小儿清肺片剂改造为小儿清肺分散片,15 min累积溶出度从原本的40%提升至70%。针对发病迅速的肺炎等疾病,相较于普通片剂来说,分散片释药快的特点能够帮助患者更快解除病痛。作为一种口服固体制剂,小儿服用的分散片剂首要解决的仍是其适口性问题,其次是选择合适的崩解剂来保证释放速度,通常崩解剂联合使用可取得满意的崩解效果。与同样具有崩解作用的冻干速溶片及泡腾片相比,分散片没有特殊的干燥及包装要求,成本低,且服用方式不受限制^[19]。若能深入研究分散片并大力开发,儿科临床用药现状将得到改观。

1.1.4 泡腾片 泡腾片是一种含有泡腾崩解剂的片剂,兼具固体制剂和液体制剂的优点,遇水后泡

崩解剂发生化学反应产生大量 CO_2 ,促使片剂快速崩解^[20]。目前,泡腾片主要治疗小儿肺炎等呼吸道疾病。小儿清肺化痰泡腾片治疗婴幼儿喘息起效快、疗效显著,口感好,易于被患儿接受且服用方便^[21]。与小儿肺咳颗粒相比,小儿肺咳泡腾片含有碳酸氢钠和有机酸,遇水产生气体可促进药材粉末在水中分散,极大改善了口感问题,提高了患儿的用药依从性^[20]。目前,儿童泡腾片制剂种类相对较少,可能与研制过程中仍存在诸多问题有关^[22],主要包括黏冲现象,压片时间持续一段时间后,需要清洗冲头,一定程度上影响生产效率,制剂研究人员常通过加入单一或联用润滑剂解决该问题,如聚乙二醇(PEG)6000、PEG6000与硬脂酸镁联合使用^[23];其次为泡腾制剂酸碱源遇少量水则发生反应,稳定性差,须通过选择适宜的隔离酸碱源的材料或包装材料得以解决。中药泡腾片还会出现崩解迟缓现象,这是因为中药浸膏黏性大,水分不易渗入泡腾片内部所致,可通过提高有效成分含量,从而减少服用量以解决该问题。

1.2 颗粒剂

颗粒剂是目前儿童中成药应用最广泛的剂型^[24-26]。相对于液体制剂而言,颗粒剂稳定性好、携带方便,其固态形式可与半固体食物一同使用,但是它容易引起误吸、窒息^[27]。目前,泡腾颗粒剂较为常用,其能迅速溶解并分散在水中,服用方便,生物利用度高,非常适合儿童等特殊人群服用。小儿伤科泡腾颗粒采用PEG6000包裹碳酸氢钠,有效地隔离了酸源与碱源,增强了泡腾颗粒的稳定性,并且用甜菊糖苷代替传统的蔗糖作为矫味剂,在一定程度上保证了泡腾颗粒的稳定性,又保证了良好口感^[28]。

在开发儿童颗粒剂时,其适口性以及颗粒吸湿性是关键问题,乳糖、甘露糖等参与制备的颗粒剂不仅口感较好,而且吸湿性良好,可推广使用。但与蔗糖相比,成本相对较高,因此,要大力开发成本低且成型性好的药用辅料^[29-30]。

1.3 糖浆剂

糖浆剂是指包含药物有效成分的高浓度蔗糖溶液,是一种中药口服液体制剂,其中所包含的蔗糖或芳香剂能遮盖药物的不良气味,口感良好,特别适合于儿童使用;而且糖浆剂黏稠度大,易于留在黏膜表面,在治疗上呼吸道感染方面起了很好的作用。复方鱼腥草糖浆由鱼腥草、双黄连、板蓝根组成,通过辅料蔗糖掩盖处方中的不良气味,非常

适合儿童服用,改善了儿童服药困难的情况^[31]。

由于糖浆剂中含有大量蔗糖,容易导致细菌滋生,因此糖浆剂的制备应从生产原料、生产辅料等多个环节入手以减少或防止细菌污染,包括药材的干燥方式、生产环境的要求以及包装材料的选择等,在制剂过程也可以选择加入适宜的防腐剂或者通过调节pH值等方法抑制细菌的生长繁殖。

1.4 口服液

口服液是将药物有效成分与附加剂结合制成的一种无菌或半无菌的口服液体制剂,是汤剂、糖浆剂、注射剂3种剂型结合的新剂型。这种剂型吸收快、服用量小、携带方便,与注射剂相比依从性更高,适合于儿童、婴幼儿等服用。丙戊酸钠是治疗多种类型癫痫的首选药物,使用丙戊酸钠时需要进行血药浓度的监测,而药物剂型是影响血药浓度的关键因素之一,其中丙戊酸钠口服液剂型更适用于不能整片吞咽药品的婴幼儿^[32]。作为小儿口服药物制剂,口服液研发的关键要求仍是口感良好,其次还应符合口服液制剂通则的相关要求。

1.5 胶囊剂

胶囊剂在临床上主要供口服使用,在儿科应用十分广泛^[33-35]。市面上大多数胶囊剂是为成人设计的,在剂量和剂型方面均无法满足儿童的需要。在临床应用中,为了在剂量或剂型方面满足患儿的需要,有时为了减小剂量,胶囊通常被打开,将其内容物分散在食物或液体中服用。这样的操作可能会影响服药的稳定性、准确性以及生物利用度等^[36]。目前,影响儿科胶囊剂用药依从性的主要因素是胶囊剂的尺寸大小,若胶囊剂的尺寸适宜,可将其用于吞咽功能相对完善的患儿。

1.6 微丸

目前,微丸口感问题是影响其用药依从性的主要障碍,葛根芩连微丸(大小类似于菜籽)虽然治疗小儿腹泻疗效显著,但味道苦,容易诱发小儿呕吐^[37]。Deodata等^[38]等评估洛比那韦微丸、片剂及糖浆剂的儿童用药依从性,结果不同年龄的儿童对于服药剂型的偏好差异较大。年龄较大的儿童组认为微丸比片剂的口感差,因此,对于年龄较大的孩子(≥ 4 岁)具有相对完整的吞咽能力,片剂是首选;对于婴幼儿,微丸是无法吞咽片剂儿童的重要替代选择,但微丸的研制仍存在味苦等口感问题。

也有研究表明微丸可掩盖药物苦味,从而提升儿童用药的依从性。与硫酸奎宁片剂相比,硫酸奎宁微丸的作用更加显著,解决了因味苦导致儿童服

用依从性差的问题,还可根据儿童体质量灵活调整服用剂量,这在一定程度上也解决了分割片剂所导致的剂量不准确问题^[39]。

Pasipanodya等^[40]评估洛比那韦微丸及糖浆的儿童用药依从性,大部分参试者更倾向于选择微丸,但仍有少部分参试者表示微丸存在口感差及不易吞咽等问题,仍有待于进一步提升。

2 非经胃肠道给药剂型

非经胃肠道给药途径具有避免肝首关效应、生物利用度高、患儿依从性高、使用方便等特点,该类剂型具有广泛的发展前景,是当前的研究热点。该给药途径的主要剂型包括注射剂、栓剂、喷雾剂、透皮贴剂等。

2.1 注射剂

注射剂是注入体内的无菌制剂^[9]。目前儿童口服药依从性较差,导致静脉滴注给药成为使用频率较高的儿科给药方式^[6]。中药注射液喜炎平在治疗小儿肺炎时显著疗效,整体治疗效果较理想,但是采用静脉滴注的给药途径具有极大的安全隐患,在使用前需详细询问患儿的过敏史,在使用过程中还需密切关注过敏现象^[41]。因此,在不影响治疗效果的前提下,儿童用药能选择口服制剂时,就不要采用注射剂^[42],尤其是新生儿与婴幼儿的生理特点较特殊,一般也不建议采用肌肉注射给药。

2.2 栓剂

栓剂系指原料药物与适宜基质制成供腔道给药的固体制剂^[9],药物经过直肠黏膜吸收,可避免肝脏首关效应,使用方便,适用于稳定性不好、不适于口服的药物。张秀娥等^[43]制备了一种治疗小儿风寒感冒的栓剂,该制剂给药方便、作用时间长,可以避免肝首关效应,达到全身治疗的作用。

对于疱疹性咽峡炎等无法口服给药的患儿来说,栓剂是一种较为适宜的外用药物剂型,加味清胃散栓剂治疗小儿疱疹性咽峡炎临床效果好,而且对于年龄较小的儿童使用更加方便^[44]。中空栓剂是最常用的栓剂类型,中空栓剂的研制和临床应用目前以化学药为主,在中医药领域很少应用^[45],但是随着对栓剂的深入研究,将中药与栓剂有机地结合,可作为儿科用药的优选剂型。

2.3 气雾剂

气雾剂是指用于肺部吸入或直接喷至腔道黏膜及皮肤等的制剂^[9]。雾化吸入的药物可以与病变组织直接接触,较口服、静脉点滴起效快,可使症状在短时间内缓解,而且该剂型的用药剂量小,不良

反应轻,使用方便,尤其适合于婴幼儿及其他服药方法失败者^[46]。气雾剂主要用于治疗小儿肺炎等呼吸道疾病^[47-48],喷射的药物在肺部的分布较均匀,对于呼吸道疾病是一种良好的给药途径。目前,气雾剂主要应用于化学药领域,中药气雾剂产品较少,暂时没有儿童专用的中药气雾剂上市,这可能与中药复方味苦、成分复杂等特性有关。

2.4 经皮给药贴剂

经皮给药方式是世界卫生组织大力提倡的第3条给药途径,也是目前儿科剂型研究的热点,代表药物剂型有凝胶贴膏剂、软膏剂等。经皮给药治疗小儿肺炎时,在缩短肺炎病程、提高临床疗效方面具有明显优势,而且操作简便,用药依从性高,无明显不良反应,为患儿开辟了一条新的治疗途径。治疗过程中未发现患儿出现全身不良反应,偶有个别病例在贴药局部皮肤出现少许红色皮疹,停药后皮疹自行消退^[49]。目前,透皮贴剂的应用面临一些问题,比如某些药物的透皮速率满足不了治疗的要求,可结合超声、微波等技术,从一定程度上促进药物透皮吸收,进而更好地发挥药物疗效^[50-52]。

3 结语

目前,我国儿童常用口服药品剂型包括普通片剂、颗粒剂、糖浆剂,非经胃肠道给药剂型多为注射剂。对于微片、微丸、分散片、口崩片、经皮给药制剂等其他新型药品剂型,上市的儿童制剂极少。现有剂型种类及使用规格已无法满足日益增长的儿童群体的医疗需求,而药物剂型对于疾病的治疗效果有显著的影响,对于患儿来说更是如此^[32]。因此,应大力开发适用于儿童患者的制剂,尤其是与儿童生理特点相适应,且符合儿童用药特点的新药物剂型。

3.1 口服给药剂型前景分析

口服制剂是儿童治疗疾病最主要、最关键的给药方式,是儿科患者首选的给药途径。药物口感较差是口服药物制剂开发的最大障碍。目前,需要开发的口服制剂应该是既结合口服固体制剂易于掩味、稳定性好的优势,又结合口服液体制剂剂量灵活、易于吞咽的药物制剂。微片、微丸就是属于这一类制剂,但是由于它们与以往常规的片剂、丸剂大小相差较大,对生产设备有不同的要求,不利于工业化生产,导致我国儿童微片、微丸制剂发展受到限制。随着相应生产设备的不断开发与完善,该类制剂将会得到迅速发展。口崩片也是两者优势结合的产物,但是冻干技术生产成本高以及载药量

少的问题限制了这种剂型的发展,仍需深入研究以突破发展瓶颈。分散片是目前最适宜开发的一种口服制剂,因其生产成本低,而且其生产工艺、干燥工艺、包装条件与常规的片剂无异,可大力研发并应用于临床。

3.2 非经胃肠道给药剂型的前景分析

非经胃肠道给药制剂因其生物利用度高、患儿用药依从性较好、使用方便等优势,成为小儿制剂的研究热点。注射剂因其疗效显著而使用频率极高,但是其安全性问题一直是关注的焦点。因此,儿童尤其是婴幼儿尽量减少注射剂的使用。气雾剂和栓剂是吞咽困难患儿首要选择的药物剂型,在使用过程中,栓剂虽然有轻微的异物感,但疗效显著且安全性高,值得临床推广。目前,中空栓剂以化学药为主,与中药结合较少,化学药中空栓剂研究稳步进行,根据药物性质选择适宜的基质,即可制备出硬度适中、成型性较好的栓剂,而小儿专用中药栓剂的研制仍需加强基础研究。气雾剂可直达病灶,特别适用于治疗小儿肺部疾病,且用药依从性高于口服剂型,具有良好的发展前景,化学药因成分单一等特性与气雾剂型结合较好,在临床得到广泛应用;而中药复方成分复杂、味苦,与气雾剂型结合仍需在辅料或制剂技术方面取得进一步突破。经皮给药制剂的主要研发障碍是其透皮治疗效果不佳,科研人员可考虑借助特定的穴位或与超声、微波等现代技术相结合,使得药物的透皮吸收效果最大化,取得良好的治疗效果。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 徐江康,胡雪芳,何淑旺,等. 儿童用药物剂型的研究进展 [J]. 中国新药与临床杂志, 2016, 35(12): 841-846.
Xu J K, Hu X F, He S W, et al. Research progress of drug formulations for children [J]. Chin J New Drugs Clin Rem, 2016, 35(12): 841-846.
- [2] 孙妍,姚琳,孟庆杰. 小儿清肺分散片溶出度测定方法的建立 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(9): 25-27.
Sun Y, Yao L, Meng Q J. Establishment of dissolution test method for Xiaer Qingfei Dispersible Tablets [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2015, 21(9): 25-27.
- [3] 彭勤. 葛根芩连微丸对儿童急性肠胃炎的疗效观察 [J]. 黑龙江中医药, 1998(5): 17.
Peng Q. Observation of curative effect of Gegen Qinlian Pellets on acute gastroenteritis in children [J]. Heilongjiang J Tradit Chin Med, 1998(5): 17.
- [4] 卢梦情,陈亮江,何思瑜,等. «国家基本药物目录(2018年版)»中儿童用药的分析与思考 [J]. 中国药房, 2019, 30(17): 2311-2316.
Lu M Q, Chen L J, He S Y, et al. Analysis and consideration of pediatric medication in National Essential Medicine List (2018 Edition) [J]. Chin Pharm, 2019, 30(17): 2311-2316.
- [5] 王雨彤. 中国儿童用药现状、问题与对策 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
Wang Y T. The current situation, problems and countermeasures of Chinese children's drug use [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2018.
- [6] 邵新娟,马洪凤,李君,等. 762例3岁及以下儿童药品不良反应分析 [J]. 药物流行病学杂志, 2020, 29(4): 242-246.
Tai X J, Ma H F, Li J, et al. Analysis of adverse drug reactions in 762 children aged 3 years old and under 3 years [J]. Chin J Pharmacoevidemiol, 2020, 29(4): 242-246.
- [7] 国家药品监督管理局. 国家药品不良反应监测年度报告(2020年) [EB/OL]. (2021-03-26)[2021-07-30]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20210325170127199.html>.
National Medical Products Administration. Annual Report on National Adverse Drug Reaction Monitoring (2020) [EB/OL]. (2021-03-26)[2021-07-30]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20210325170127199.html>.
- [8] 韩晓璐,王增明,高静,等. 3D打印个性化药物用于儿科制剂的前景 [J]. 中国医药工业杂志, 2020, 51(10): 1234-1242.
Han X L, Wang Z M, Gao J, et al. Prospects of 3D printing personalized medicines for pediatric preparations [J]. J Chin Pharm, 2020, 51(10): 1234-1242.
- [9] 中国药典 [S]. 四部. 2020.
Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume IV. 2020.
- [10] 吴学萍,何淑旺,刘长涛,等. 儿童碳酸钙维生素D₃咀嚼片的研制 [J]. 海峡药学, 2017, 29(1): 9-13.
Wu X P, He S W, Liu C T, et al. Development of children's calcium carbonate and vitamin D₃ chewable tablets [J]. Strait Pharm J, 2017, 29(1): 9-13.
- [11] 王艳,仲丹丹,冀晓华,等. 小儿复方鸡内金咀嚼片治疗小儿厌食症(脾胃不和证)多中心随机双盲对照研究 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(9): 2298-2303.
Wang Y, Zhong D D, Ji X H, et al. A multi-center, randomized, double-blind, controlled study on the treatment of infantile anorexia (spleen-stomach discord syndrome) with pediatric compound Ji Neijin Chewable Tablets [J]. China J Chin Mater Med, 2021, 46(9): 2298-

- 2303.
- [12] 李笑慧, 张丽娥, 王 威. 小儿用阿奇霉素口腔崩解片的制备及质量控制 [J]. 中国药房, 2009, 20(10): 777-779.
Li X H, Zhang L E, Wang W. Preparation and quality control of azithromycin orally disintegrating tablets for children [J]. Chin Pharm, 2009, 20(10): 777-779.
- [13] 陈连剑, 李 成, 李 婷, 等. 小儿苯巴比妥分散片的制备及质量控制 [J]. 广东药学院学报, 2001, 17(4): 287-289.
Chen L J, Li C, Li T, et al. Preparation and quality control of Pediatric Phenobarbital Dispersible Tablets [J]. Acad J Guangdong Coll Pharm, 2001, 17(4): 287-289.
- [14] Organization W H. Global Tuberculosis Report: 2018 [EB/OL]. (2020-10-15) [2021-03-20]. https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
- [15] Javier S G, Ana S E, Mabel S, et al. Design and optimization of a child-friendly dispersible tablet containing isoniazid, pyrazinamide, and rifampicin for treating tuberculosis in pediatrics [J]. Drug Devel Ind Pharm, 2020, 46(2): 309-317.
- [16] 钱 铃, 雷章花, 陈巧俊, 等. 桑菊饮联合头孢克洛分散片治疗小儿急性支气管炎临床研究 [J]. 新中医, 2020, 52(10): 33-36.
Qian L, Lei Z H, Chen Q J, et al. Clinical study of Sangju Yin combined with Cefaclor Dispersible Tablets in the treatment of children with acute bronchitis [J]. New Chin Med J, 2020, 52(10): 33-36.
- [17] 张文勇, 钟巧玲, 邓飞越. 匹多莫德分散片治疗小儿反复呼吸道感染的效果 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2018, 28(16): 163-165.
Zhang W Y, Zhong Q L, Deng F Y. The effect of Pidotimod Dispersible Tablets in the treatment of repeated respiratory tract infections in children [J]. Shenzhen J Integr Tradit Chin West Med, 2018, 28(16): 163-165.
- [18] 殷秀莲, 李 慧. 阿莫西林克拉维酸钾分散片联合注射用炎琥宁治疗小儿肺炎的疗效分析 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(7): 955-958.
Yin X L, Li H. Efficacy of Amoxicillin and Clavulanate Potassium Dispersible Tablets combined with Yanhunung for Injection in treating pediatric pneumonia [J]. Drug Eval Res, 2017, 40(7): 955-958.
- [19] 王 宇. 小儿清热止咳分散片的研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2007.
Wang Y. Study on Xiaoerqingrezhike Dispersible Tablets [D]. Shenyang: Shenyang Pharmaceutical University, 2007.
- [20] 张 红. 小儿肺咳颗粒水分散性改进研究及其泡腾片的制备 [D]. 重庆: 重庆大学, 2016.
Zhang H. Study on improvement of water dispersibility of Xiaoerfeike Granules and preparation of effervescent tablets [D]. Chongqing: Chongqing University, 2016.
- [21] 沈华琴, 陈 美. 小儿清肺化痰泡腾片联合常用抗炎平喘西药治疗婴幼儿喘息疗效观察 [J]. 中成药, 2013, 35(9): 2061-2063.
Shen H Q, Chen M. Xiaoerqingfeihuatan Effervescent Tablets combined with commonly used anti-inflammatory and antiasthmatic western medicines in the treatment of infantile wheezing efficacy [J]. Chin Tradit Patent Med, 2013, 35(9): 2061-2063.
- [22] 崔福德. 药剂学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
Cui F D. Pharmacy [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2011.
- [23] 王慧竹, 王禹衡, 张兴涛, 等. 罗布麻总黄酮泡腾片的制备工艺及抗氧化活性 [J]. 食品工业, 2020, 41(8): 130-135.
Wang H Z, Wang Y H, Zhang X T, et al. Preparation technology and antioxidant activity of *Apocynum venetum* total flavonoids effervescent tablets [J]. Food Indus, 2020, 41(8): 130-135.
- [24] 任玉梅, 陈团营, 王曼玉, 等. 中药免煎颗粒剂辨证治疗小儿上气道咳嗽综合征的疗效观察 [J]. 时珍国医国药, 2021, 32(2): 374-376.
Ren Y M, Chen T Y, Wang M Y, et al. Observation on the therapeutic effect of traditional Chinese medicine decoction granules in the treatment of upper airway cough syndrome in children [J]. Shizhen Tradit Chin Med, 2021, 32(2): 374-376.
- [25] 江春燕, 倪美良, 姚伟光. 止嗽散颗粒剂治疗小儿风邪犯肺型咳嗽变异性哮喘 30 例观察 [J]. 浙江中医杂志, 2021, 56(1): 35.
Jiang C Y, Ni M L, Yao W G. Observation on 30 cases of pulmonary cough variant asthma treated by Zhisou Powder Granules in children [J]. Zhejiang Tradit Chin Med, 2021, 56(1): 35.
- [26] 何业刚, 徐弘璧. 采用小儿咳喘宁(合剂、颗粒剂)治疗小儿寒性咳嗽的效果观察 [J]. 临床医学研究与实践, 2016, 1(27): 130-131.
He Y G, Xu H J. Observation on the effect of Xiaoer Kechuanning (mixture, granules) in the treatment of children with cold cough [J]. Clin Med Res Pract, 2016, 1(27): 130-131.
- [27] 马 坤, 武志昂, 唐健元. 欧洲药品管理局对儿科药品研发的要求 [J]. 药物评价研究, 2013, 36(06): 401-409.
Ma K, Wu Z A, Tang J Y. European Medicines Agency's requirements for pediatric drug development [J]. Drug Eval Res, 2013, 36(06): 401-409.
- [28] 温慧敏, 尹小娟, 杨 沙, 等. 小儿伤科泡腾颗粒剂的制备及处方优化 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2019, 19

- (11): 1303-1305.
- Wen H M, Yin X J, Yang S, et al. Preparation and prescription optimization of effervescent granules in pediatric traumatology [J]. Chin Hosp J Eva Anal Drug-Use, 2019, 19(11): 1303-1305.
- [29] 许婧, 赖霓. 一种止咳颗粒剂: 中国, CN107468951A [P]. 2017-12-15.
- Xu J, Lai N. A kind of cough granules: China, CN107468951A [P]. 2017-12-15.
- [30] 王庆, 孟祥松, 薛天乐, 等. 响铃草颗粒剂提取、制备工艺的优化 [J]. 中成药, 2021, 43(11): 3118-3121.
- Wang Q, Meng X S, Xue T L, et al. Optimization of extraction and preparation process of *Rhizoma Bellflower* Granules [J]. Chin Tradit Patent Med, 2021, 43(11): 3118-3121.
- [31] 刘力群. 复方鱼腥草糖浆的临床研究及展望 [J]. 黑龙江医药, 2014, 27(4): 870-871.
- Liu L Q. Clinical research and prospect of Compound *Houttuynia cordata* Syrup [J]. Heilongjiang Med, 2014, 27(4): 870-871.
- [32] 赵思邈, 姜德春, 王雅葳, 等. 不同剂型对儿童丙戊酸血药浓度的影响 [J]. 实用药物与临床, 2020, 23(3): 234-238.
- Zhao S M, Jiang D C, Wang Y W, et al. The effect of different dosage forms on the blood concentration of valproic acid in children [J]. Pract Pharm Clin Remed, 2020, 23(3): 234-238.
- [33] 梅玲华, 贺兆平, 侯伟. 细菌溶解产物胶囊联合匹多莫德对儿童咳嗽变异性哮喘患儿免疫功能的影响 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(11): 2194-2197.
- Mei L H, He Z P, Hou W. The effect of bacterial lysate capsule combined with pidotimod on the immune function of children with cough variant asthma [J]. Drug Eval Res, 2019, 42(11): 2194-2197.
- [34] 林鲁飞, 王华. 复方甘草酸苷片联合双歧杆菌三联活菌胶囊治疗儿童非酒精性脂肪性肝病的疗效和安全性 [J]. 儿科药学杂志, 2019, 25(12): 20-23.
- Lin L F, Wang H. Efficacy and safety of compound glycyrrhizin tablets combined with bifidobacterium triple viable capsules in the treatment of children with non-alcoholic fatty liver disease [J]. J Pediatr Pharm, 2019, 25(12): 20-23.
- [35] 甘娜, 吴江华. 疏风解毒胶囊治疗儿童急性扁桃体炎的疗效观察 [J]. 中国中医急症, 2019, 28(8): 1477-1479.
- Gan N, Wu J H. Observation on the curative effect of Shufeng Jiedu Capsule in the treatment of children with acute tonsillitis [J]. J Emerg Tradit Chin Med, 2019, 28(8): 1477-1479.
- [36] Kathrin B, Silje B, Solveig K, et al. Manipulating tablets and capsules given to hospitalised children in Norway is common practice [J]. Acta Paediatrica, 2017, 106(3): 503-508.
- [37] 顾金珠, 雍慧文, 吴葆德. 葛根芩连微丸治疗小儿腹泻32例疗效观察 [J]. 苏州医学院学报, 1998(9): 950.
- Gu J Z, Yong H W, Wu B D. Observation on the curative effect of Gegen Qinlian pellets in the treatment of 32 cases of infantile diarrhea [J]. J Suzhou Med Coll, 1998(9): 950.
- [38] Adeodata K, Victor M, Margaret J, et al. Acceptability of Lopinavir/R Pellets (Minitabs), Tablets and Syrups in HIV-infected children [J]. Antivir Ther, 2016, 21(7): 579-585.
- [39] Kayumba P C, Twagirumukiza M, Huyghebaert N, et al. Taste-masked quinine sulphate pellets: bio-availability in adults and steady-state plasma concentrations in children with uncomplicated Plasmodium falciparum malaria [J]. Ann Trop Paediatr, 2013, 28(2): 103-109.
- [40] Pasipanodya B, Kuwengwa R, Prust M L, et al. Assessing the adoption of lopinavir/ritonavir oral pellets for HIV-positive children in Zimbabwe [J]. J Int AIDS Soc, 2018, 21(12): e25214.
- [41] 火统武, 杨威虎. 中药注射剂喜炎平对小儿支气管肺炎的效果及对小儿肺功能的影响 [J]. 新中医, 2020, 52(1): 146-149.
- Huo T W, Yang W H. The effect of traditional Chinese medicine injection Xiyanping on children with bronchopneumonia and its effect on children's lung function [J]. New Chin Med J, 2020, 52(1): 146-149.
- [42] 梁雁, 鲁云兰. 儿童药物不良反应及相关因素 [J]. 儿科药学杂志, 2008, 14(3): 9-11.
- Liang Y, Lu Y L. Adverse drug reactions and related factors in children [J]. J Pediatr Pharm, 2008, 14(03): 9-11.
- [43] 张秀娥, 屈汝锋. 一种治疗小儿风寒感冒的栓剂及其制备方法: 中国, CN104800812A [P]. 2015-07-29.
- Zhang X E, Qu R F. A suppository for treating children's cold and flu and its preparation method: China, CN104800812A [P]. 2015-07-29.
- [44] 原丹, 李婵, 刘亚凤, 等. 加味清胃散栓剂治疗小儿疱疹性咽峡炎的临床观察 [J]. 江西中医药, 2020, 51(12): 34-36.
- Yuan D, Li C, Liu Y F, et al. Clinical observation of Jiawei Qingwei San suppository in the treatment of herpetic angina in children [J]. Jiangxi Tradit Chin Med, 2020, 51(12): 34-36.
- [45] 詹文强, 姜华. 小儿解热中空栓的制备及体外溶出度研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2007, 18(4): 323-325.
- Zhan W Q, Jiang H. Preparation and *in vitro* dissolution

- study of pediatric antipyretic hollow suppository [J]. Chin J New Drugs Clin Pharmacol, 2007, 18(4): 323-325.
- [46] 申昆玲, 尚云晓, 张贺, 等. 重组人干扰素 $\alpha 2b$ 喷雾剂(假单胞菌)治疗儿童急性上呼吸道感染有效性和安全性多中心随机对照临床研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(12): 1010-1016.
- Shen K L, Shang Y X, Zhang H, et al. The effectiveness and safety of recombinant human interferon $\alpha 2b$ spray (*Pseudomonas*) in the treatment of acute upper respiratory tract infections in children [J]. Chin J Pract Pediatr Med, 2019, 34(12): 1010-1016.
- [47] 莫致荣. 匹多莫德联合布地奈德气雾剂治疗小儿反复性呼吸道感染的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(6): 73-75.
- Mo Z R. The clinical efficacy of pidotimod combined with budesonide aerosol in the treatment of recurrent respiratory infections in children [J]. J Clin Ration Use, 2020, 13(6): 73-75.
- [48] 杨积宝, 李儒煥. 普米克气雾剂、孟鲁司特、小儿清肺化痰颗粒治疗小儿哮喘的疗效及预后[J]. 中国地方病防治杂志, 2017, 32(2): 235, 237.
- Yang J B, Li R H. The efficacy and prognosis of Pulmicort aerosol, montelukast, and Xiaoe Qingfei Huatan Granules in the treatment of children with asthma [J]. Chin J Endem Dise Prev Treat Med, 2017, 32(2): 235, 237.
- [49] 刘秀英, 刘立旻, 曾令梅. 中药经皮给药辅助治疗小儿支气管肺炎2012例疗效观察[J]. 中国实用儿科杂志, 2009, 24(5): 388-389.
- Liu X Y, Liu L M, Zeng L M. Observation on the efficacy of percutaneous administration of traditional Chinese medicine in adjuvant treatment of bronchial pneumonia in children in 2012 [J]. Chin J Pract Pediatr Med, 2009, 24(5): 388-389.
- [50] 吴敏敏. 低频脉冲电经皮给药治疗小儿肺炎疗效研究[J]. 中国实用医药, 2019, 14(35): 160-161.
- Wu M M. Study on the efficacy of low-frequency pulse electric percutaneous administration in the treatment of pediatric pneumonia [J]. Chin J Pract Med, 2019, 14(35): 160-161.
- [51] 陈晓英. 探讨超声电导物理经皮给药技术治疗小儿支气管肺炎的临床疗效[J]. 航空航天医学杂志, 2017, 28(8): 926-927.
- Chen X Y. Exploring the clinical efficacy of ultrasound conduction physical percutaneous drug delivery technology in the treatment of bronchial pneumonia in children [J]. J Aero Med, 2017, 28(8): 926-927.
- [52] 罗云, 冯锦玲. 超声电导经皮给药联合微波治疗小儿肺炎临床观察[J]. 武警医学院学报, 2010, 19(12): 1015-1016.
- Luo Y, Feng J L. Clinical observation of ultrasound conduction percutaneous administration combined with microwave in the treatment of children with pneumonia [J]. Med J Chin People's Armed Police Forces, 2010, 19(12): 1015-1016.

[责任编辑 李红珠]