

药物制剂辅料在儿童群体中的安全性考量

海莉丽^{1,2}, 朱琳¹, 李智平¹ (1. 复旦大学附属儿科医院临床药学部, 上海 201102; 2. 郑州大学附属儿童医院, 河南省儿童医院, 郑州儿童医院药学部, 郑州 450000)

摘要: 辅料是药物制剂的重要组成, 通常认为是惰性成分, 较少受到关注。然而, 由于儿童群体机体的生长发育及对药物辅料药动学的特殊性, 不可否认, 儿童正在面临某些药物辅料的危害风险。笔者旨在通过总结对儿童群体确定及可能有危害的药物辅料, 回顾国内外药物辅料的使用现状, 探讨药物制剂辅料在儿童群体的安全性, 以供药师、医生等医务工作者及药品研发生产者参考。

关键词: 辅料; 儿童; 不良反应; 安全性; 制剂; 药物研发

doi:10.11669/cpj.2019.14.001 中图分类号:R944 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2019)14-1121-05

Review of Excipients Safety in Pediatric Patients

HAI Li-li^{1,2}, ZHU Lin¹, LI Zhi-ping¹ (1. Department of Pharmacy, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China; 2. Department of Pharmacy, Children's Hospital of Zhengzhou University, Henan Children's Hospital, Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou 450000, China)

ABSTRACT: Excipients are essential components of pharmaceutical products for use in adults and children. They are generally considered to be inert ingredients and are therefore rarely concerned due to the growth and development of the body of children and the specificity of the pharmacokinetics of pharmaceutical excipients, it is undeniable that children are facing risks of excipient toxicity. This article summarizes some excipients of defined and potential hazardous risks in the pediatric population, and reviews the current status of pediatric use of excipients in China and other countries, therefore to discuss the safety of excipients in children, and to provide a reference to healthcare professionals including pharmacists, physicians, as well as pharmaceutical manufacturers.

KEY WORDS: excipient; children; adverse reaction; safety; formulation; drug development

辅料是制造药品的必要组分, 用以确保最终制剂的溶解性、生物利用度和稳定性^[1]。目前, 国际上辅料的安全性数据绝大多数基于成人剂量, 有关儿童用药辅料安全性的信息不足^[2]。由于儿童群体的特殊性, 对儿童群体药物辅料安全性关注日益增加, 研究势在必行。笔者通过总结儿童使用药物中可能涉及的辅料及其已知的安全性问题, 回顾国内外儿童用药辅料使用现状, 探讨辅料在儿童群体的安全性问题, 并提出相关改进或防范措施。

1 辅 料

国际药物辅料委员会(International Pharmaceutical Excipient Councils, IPEC)定义辅料为“在一个完整的药物剂型中, 除活性药物或前药以外的任何物质”^[3], 辅料在药品制剂中不具有直接治疗作用, 但可以辅助制剂工艺, 保障或提高药

品的稳定性、生物利用度和患者依从性, 方便药品的识别, 或以其他方式在储存和使用过程中整体上提高药品的安全性和作用^[4]。理想的辅料应具有无毒、无药理作用、不与活性成分发生理化反应等特点^[5]。辅料通常被视为“非活性成分”或“惰性物质”, 这可能是错误的, 目前研究证明它在人体吸收后与药物活性成分类似, 同样具有不良反应和毒性反应^[6]。

儿童不是成人的缩小版, 儿童本身处在生长发育阶段, 与成人相比, 器官和代谢发育不成熟, 药物在儿童体内的药动学特征与成人有所差异, 且不同年龄段儿童也不相同。首先, 器官的成熟度和代谢系统功能的差异导致儿童代谢能力和肾脏消除能力降低, 部分辅料可以在儿童体内蓄积^[7]。其次, 儿童的血脑屏障比成人渗透性大, 部分辅料更容易进入脑部, 对中枢神经系统产生不良反应。另外, 辅料也更容易激活儿童的免疫系统, 诱发过敏或超敏反应^[7]。总之, 对成

基金项目: 中国-世界卫生组织 2016~2017 双年度合作项目资助; 儿童用药安全性和可及性相关因素对策研究资助(2016/647672-0); 上海市卫生计生系统薄弱学科建设项目资助(2016ZB0305); 2017 年上海市临床药学重点专科建设项目资助(沪卫计药资助[2017]5号)

作者简介: 海莉丽, 女, 硕士研究生, 主管药师 研究方向: 儿科临床药学 * **通讯作者:** 李智平, 女, 主任药师 研究方向: 儿科临床药理学 Tel: (021) 64932030 E-mail: zplifudan@126.com

人无害的辅料成分对于儿童,尤其是新生儿、婴儿可能会造成严重的危害。为此,联合国粮食及农业组织与世界卫生组织食物添加剂联合专家委员会(Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, JECFA)共同建立了添加剂成分每日最大摄入量的规定^[7]。然而,这些规定是否可用于儿童群体仍不确定。辅料已经使新生儿、婴儿、儿童暴露于许多潜在严重毒性损害之中。儿童使用辅料导致严重不良反应已被报道^[8],例如:丙二醇通常在口服糖浆中用作溶剂,在成人是非常安全的辅料。但在新生儿中,特别是体重较轻的新生儿以及早产儿中,已经报道了许多严重脑损伤、终身残疾甚至死亡的案例^[9]。部分具有代表性对儿童有害辅料及其相关不良反应见表1。

2 对儿童群体存在安全性问题的辅料

2.1 抑菌剂

2.1.1 苯甲醇 苯甲醇可以确定的不良反应为代谢性酸中毒,癫痫发作、哮喘和接触性皮炎^[8,16],也会增加新生儿高胆红素血症的风险^[2]。有报道,苯甲醇作为辅料成分会引起低出生体重早产儿的严重呼吸道和代谢并发症甚至死亡^[17],还发现摄入苯甲酸和苯甲醇水平与新生儿脑室内出血,代谢性酸中毒及死亡率成正相关^[18]。1982年The Lancet曾有报道用含苯甲醇的生理盐水冲管导致16例新生儿中10例死亡,计算后发现,每个新生儿平均每天摄入 $106.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的苯甲醇,远超JECFA规定的 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的最大日剂量^[17,19]。

2.1.2 苯扎氯铵 苯扎氯铵是沙丁胺醇、异丙托溴铵和异丙肾上腺素雾化溶液中常用的防腐剂,已确定的不良反应有局部应用于耳部的耳毒性,皮肤刺激以及会诱发过敏性哮喘患者的支气管收缩^[11]。在临床雾化治疗过程中,辅料的不良反应往往会被药物的治疗作用所掩盖,但是有学者发现,给予患者不含苯扎氯铵的制剂疗效优于给予含有这种辅料成分的制剂^[20]。目前临床上含有苯扎氯铵的制剂还有鼻用盐水、鼻用皮质类固醇和鼻腔减充血剂等。

2.2 溶剂

2.2.1 丙二醇 丙二醇是一种具有抗微生物特性的辅料成分,广泛用于各种药物制剂中,通常用作局部,口服和注射药物的溶剂,还可以用于治疗烧伤的乳膏^[21]。已报道的确定危害有引起血清高渗透压^[22]、皮肤刺激、通便作用、接触性

皮炎^[23]、急性肾功能衰竭^[24]。也有研究发现,高剂量的丙二醇与心血管、肝脏、呼吸系统不良事件有关,并且对新生儿和婴儿的中枢神经系统有毒性作用^[8,25]。另有报道儿童摄入含有丙二醇的口服溶液出现呼吸抑制^[25]。由于丙二醇的代谢产物为乳酸,有报道发现静脉注射后出现乳酸性酸中毒^[26]。某些药物产品中含有高浓度丙二醇,如地塞米松、地西洋,静脉注射时可能诱发血栓性静脉炎^[27]。JECFA确定限制 $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 为成人每日丙二醇最大摄入量^[28],国外曾有研究在极低出生体重的新生儿中,丙二醇的摄入量远远超过了每公斤体重的成人最大量^[29]。

2.2.2 乙醇 乙醇确定会引起新生儿中枢神经系统抑制和肌肉不协调,视力障碍等不良反应;与右美沙芬联用时对中枢神经系统的负协同作用;还有慢性毒性^[2,8,10]。

2.3 着色剂

着色剂是经常用于儿童药物的辅料,可以让药物具有独特易区分的外观,同样可以提高儿童用药的依从性。研究表明,人工色素如:卡莫红、日落黄、酒石黄等可加重已确诊为多动行为儿童的症状^[30]。一项更大群体儿童的荟萃分析显示,着色剂与多动行为的增加有关^[31]。复杂性血管过敏性紫癜的患儿暴露于着色剂后出现恶化^[32-33]。

酒石黄对于阿司匹林过敏的患儿具有潜在的风险性,会出现急性支气管痉挛、非免疫性荨麻疹,嗜酸性粒细胞增多和血管性水肿^[34-37]。因此这一类儿童使用含有这类着色剂的药物时要关注它的风险。

2.4 润滑剂

硬脂酸钙在片剂、胶囊剂、颗粒剂的生产中,常作为润滑剂,有报道显示抗组胺药片剂中加入硬脂酸钙导致1例患者发生急性嗜酸粒细胞肺炎^[1]。

2.5 稀释剂

常用的有乳糖、微晶纤维素等。乳糖被广泛用作片剂和胶囊制剂中的填充剂,微晶纤维素在儿童专用制剂的颗粒剂中最常见。先天性乳糖酶缺乏者进食含乳糖的食物时可能导致腹泻、腹痛、腹胀等症状,严重者会引起脱水 and 代谢性酸中毒。研究表明,乳糖不耐受的人群对乳糖的敏感性差异很大,儿童在摄入3g或者更少的乳糖后就会出现腹泻、腹胀气、抽搐等情况^[38]。摄入含乳糖的药物后,患有哮喘的敏感个体会出现支气管痉挛^[39]。因此,先天性乳糖缺乏的儿童避免使用含乳糖的药物。

表1 部分具有代表性的对儿童有害的辅料及其相关不良反应

辅料名称	辅料分类	不良反应
对羟基苯甲酸酯类	抑菌剂	引起新生儿高胆红素血症及药物刺激性、过敏反应、雌激素效应等 ^[10-11]
苯甲酸钠	抑菌剂	荨麻疹及新生儿高胆红素血症的风险增加 ^[12]
无水磷酸氢钠	缓冲剂	胃肠道紊乱,包括腹泻,恶心和呕吐 ^[10]
胶体无水二氧化硅	助流剂	可能是结节病诱导抗原 ^[13]
聚乙烯醇	塑化剂	烧伤患者的过敏反应,高渗透压,代谢性酸中毒和肾功能衰竭 ^[10]
十六醇十八醇	乳化剂	过敏反应,接触性皮炎 ^[10-11]
十二烷基硫酸钠	表面活性剂	对皮肤,眼睛,黏膜,上呼吸道和胃的刺激 ^[14]
脱水山梨糖醇硬脂酸酯	表面活性剂	过敏反应 ^[14]
聚山梨醇酯80	表面活性剂	血小板减少综合征,肾功能不全,肝肿大,胆汁淤积,腹水,低血压,代谢性酸中毒 ^[10-14] ;抑制p-糖蛋白,可能对血脑屏障和药物-药物相互作用产生影响 ^[15]

2.6 矫味剂

2.6.1 糖精 许多固体和液体制剂中糖精常被用作甜味剂,被大量使用于药物中,有些药物里每日推荐剂量的糖精含量基本上等同于一罐饮料的含量。糖精和磺胺类药物存在交叉反应。已知磺胺类药物过敏的儿童不应使用含糖精的药物进行治疗。最常见的不良反应是皮肤病、荨麻疹、瘙痒症、皮炎和光敏性^[12,40]。美国医学会(American Medical Association,AMA)建议限制幼儿和孕妇摄入糖精,建议限制这种合成甜味剂在儿科人群食物和药品中的使用,平均可接受摄入量为 $0.6 \sim 0.9 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,糖尿病患者为 $0.6 \sim 2.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ^[41]。

2.6.2 山梨糖醇 儿童人群中含山梨糖醇的药物摄入会引发胃肠道相关疾病,尤其是腹泻和吸收不良^[42]。一项调查研究 38 名早产儿暴露于山梨糖醇的范围为 0.1 至 $3.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{week}^{-1}$ 。而成人建议量为 $2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{week}^{-1}$,有一部分超过成人的建议量^[29]。

2.6.3 阿斯巴甜 阿斯巴甜常用于咀嚼片和无糖配方的药物中。应慎用于患有常染色体隐性遗传性苯丙酮尿症的患者,因长期使用含阿斯巴甜的产品可能会导致苯丙氨酸血浆浓度显著增加^[43]。有研究显示,阿斯巴甜会引起儿童头痛^[44]和癫痫发作,但目前临床试验尚未证实阿斯巴甜摄入量与出现头痛之间的因果关系^[45]。有研究表明, $57 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的阿斯巴甜对癫痫患儿是安全的,不会引起相关不良反应^[46]。

2.6.4 蔗糖 蔗糖是一种双糖,用于多种药物制剂,尤其是糖浆剂,蔗糖含量可高达 35%。蔗糖高浓度制剂可能会刺激龋齿形成^[47]。患有 1 型糖尿病儿童,应严格限制或完全避免使用含有天然甜味剂的药物^[48]。

2.7 抗氧化剂

亚硫酸盐被认为是安全的药品和食品用抗氧化剂,1986 年由于收到 250 多例和亚硫酸盐相关不良反应的报道,其中 6 例因服用含有亚硫酸盐的食物而导致死亡,FDA 禁止在水果和蔬菜中使用^[49]。已证实儿童通过口服、吸入和胃肠道外的方式暴露于亚硫酸盐也会发生严重不良反应,例如:气道高反应性哮喘、呼吸困难和胸闷^[50-52]、非免疫性超敏反应^[51]。根据药品说明书查阅结果,临床上常用药物中含有亚硫酸盐的制剂有肾上腺素注射液、阿米卡星注射液等。另外,对肠外营养液中含有亚硫酸盐的氨基酸也需评估其风险。

3 国内外儿童药物辅料安全性现状

全世界制药业正在使用数千种属于不同化学类别的辅料。它们可以引起不一样的药理学反应,这由暴露剂量、代谢及个体易感性决定。在大多数情况下,患病儿童都存在着多药联合的问题,而这可能导致多种辅料摄入。如果联合应用的药物含有相同辅料,则预期暴露量将成倍数增加。在目前无法评估辅料成分暴露量的情况下,儿童用药安全性在辅料这一块有所缺失,给医务工作者临床用药带来了困扰。

在我国,2006 年国家食品药品监督管理局颁布的《药品说明书和标签管理规定》第十一条规定药品说明书“应当列出全部活性成分或者组方中的全部中药药味。注射剂和非处方药还应当列出所用的全部辅料名称”并提及“药品处方中含有可能引起严重不良反应的成分或者辅料的,应当予以说明”。然而 2016 年,一项调查 521 张儿科常用药品说明书的研究显示,辅料的标注率只有 38.8%^[53]。2013 年 2 月 1 日国家食品药品监督管理局制定了《加强药用辅料监督管理的有关规定》,侧重辅料的质量,未对儿童制剂辅料安全性出台相应规定。

目前世界范围内,对药物辅料成分安全性关注也仅仅限于药品立法规定层面,如欧洲儿科调查计划(Paediatric Investigation Plan,PIP)要求辅料的选择及含量必须考虑目标儿科人群的安全性^[54];而大多现有安全标准都是以成人作为标准建立的,在儿童中具体研究仍为空白。例如,Patel 等^[55]强调,需要对儿童的天然安全辅料进行更多研究,如天然聚合物(环糊精);惠特克等^[29]指出虽然胎儿似乎使用山梨醇作为子宫内能量来源,但对出生后山梨醇的处置知之甚少。许多国家正在逐步关注到这个问题,尝试建立一些规范和指南。2006 年 European Medicines Agency(EMA)的一篇反思报告“儿科人群剂型”,提到关注儿童群体剂型中辅料安全性问题^[2]。2014 年,EMA 颁布儿科药物制剂开发指南,旨在为出生至 18 岁之间儿童药品开发提供指导^[56],其中详细列举了辅料安全性信息来源和是否添加某一辅料的决策流程指导。欧洲儿科配方倡议(EuPFI)和美国儿科配方倡议(USPFI)共同创建了 STEP 数据库(Safety and Toxicity of Excipients for Paediatrics, <http://www.eupfi.org/step-database-info/>),提供儿科制剂辅料安全性和毒性的信息汇总^[57]。2016 年 6 月 8 日至 9 日在美国召开“促进儿科药物制剂开发的挑战和策略”会议,辅料安全性问题为一大主题,欧盟和美国多个国家参加会议,讨论了目前迫切问题为儿童药物制剂辅料的安全性评价^[58]。2017 年,由欧洲、美洲、印度、日本等多国家专家参与编写的《药物辅料手册》第八版增加了儿科药物制剂辅料的相关内容^[59]。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration,FDA)提供了非活性成分数据库,可供生产者查询某一辅料在药物不同制剂中的最大添加比例^[60]。当下,辅料安全性已经成为世界范围共同关注的问题。

2012 年,Lass 等^[61]调查爱沙尼亚两家儿科医院 2008 年到 2009 年之间新生儿给予的所有药物辅料成分,发现新生儿中使用的所有药物中约有三分之二(68%)含有至少 1 种可能有害或已知有害的辅料。一项对 102 种可咀嚼和液体儿科制剂说明书调查显示,只有 90% 标记有矫味剂,80% 标记染料和着色剂,65% 标记防腐剂。虽然其中 90% 的制剂标注含有矫味剂,但很少提供详细成分^[62]。英国某新生儿重症监护病房(NICU)的一项观察性研究发现,早产新生儿经常使用含有乙醇和丙二醇的药物^[29],例如含乙醇的铁补充剂和咪塞米,会使早产儿产生慢性和急性毒性,该研究中 38 名新生儿的乙醇暴露量(折算为 96% 乙醇溶液剂体积)为

0.2~1.8 mL·week⁻¹,根据成年人体重推算安全限为3 mL·kg⁻¹·week⁻¹,新生儿乙醇暴露量也值得引起警醒^[29,63]。丙二醇和苯甲醇均可在常用的苯二氮草类药物中找到,如咪达唑仑和劳拉西泮。值得注意的是,上述研究参考的摄入安全量均系从成人按体重推算而得,实际对新生儿乃至早产儿,其“安全量”很可能大幅低于这些仅经过体重折算的剂量。最新研究表明,美国一家医院 NICU 新生儿 98% 的受试者至少暴露于一种有害辅料,5%~9% 的受试者接受的剂量高于成人推荐的剂量,坏死性小肠结肠炎,癫痫发作,支气管肺发育不良等情况会使患儿更长时间暴露于有害辅料^[64]。欧洲、巴西等地亦是如此^[65-67]。

4 讨论与建议

为切实保障儿童的合理安全用药,该如何控制和降低辅料安全性问题给儿童用药带来的危害风险,是每一位儿科药理学工作者值得深思的问题。目前为止国际上仍没有公认的有关儿童药物辅料的指南或目录,我们要尽可能做到在仅有的可利用数据基础上,保障患儿用药安全。从儿童药物研发和生产角度:第一,在辅料使用中注意其必要性,即只添加必要的,可考虑无菌和/或单次使用的口服剂型以避免使用防腐剂,并避免或减少抗氧化剂。第二,开展辅料安全性数据研究以及知识的及时更新和扩充等。第三,谨慎对待新型辅料。从监管角度出发:明确说明书中的辅料标识,建议强制要求儿科制剂必须标注辅料成分及含量。1997年,美国儿科学会(American Academy of Pediatrics)就建议对所有处方药和非处方药的辅料进行强制性标记,特别是儿童制剂^[9]。落实到医疗机构,应加强针对儿科人群的药学服务,在处方审核时关注可能引起危害的儿科人群,如对新生儿、遗传代谢疾病患儿有不良反应的辅料。尽可能的监护医疗机构内患儿辅料摄入量,保障用药安全。最后,笔者呼吁做好安全用药科普,让每一位民众都了解并重视辅料的安全性问题。

REFERENCES

- [1] KURAI J, CHIKUMI H, KODANI M, et al. Acute eosinophilic pneumonia caused by calcium stearate, an additive agent for an oral antihistaminic medication [J]. *Int Med*, 2006, 45 (17): 1011-1016.
- [2] EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Reflection paper: Formulations of choice for the paediatric population [EB/OL]. London: 2006 [2018-11-01]. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/reflection-paper-formulations-choice-paediatric-population_en.pdf.
- [3] THE INTERNATIONAL PETROLEUM ENVIRONMENTAL CONFERENCE (IPEC). The joint good manufacturing practices guide for pharmaceutical excipients [EB/OL]. [2018-10-03]. <http://www.ipec-china.org/aploadfiles/file/2008/579159c9616e478e95f583c7572c3fb2.pdf>
- [4] KALASZ H, ANTALI I. Drug excipients [J]. *Curr Med Chem*, 2006, 13 (21):2535-2563.
- [5] LISTED N A. What are excipients doing in medicinal products? [J]. *Drug Ther Bull*, 2009, 47 (7):81-84.
- [6] MCINTYRE J, CHOONARA I. Drug toxicity in the neonate [J]. *Biol Neonate*, 2004, 86 (4):218-221.
- [7] HANNSJORG W, MATTHIAS S. *Pediatric Clinical Pharmacology* [M]. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2011: 102-103.
- [8] FABIANO V, MAMELI C, ZUCCOTTI G V. Paediatric pharmacology: remember the excipients [J]. *Pharmacol Res*, 2011, 63 (5):362-365.
- [9] AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS COMMITTEE ON DRUGS. "Inactive" ingredients in pharmaceutical products: update (subject review) [J]. *Pediatrics*, 1997, 99 (2): 268-278.
- [10] EUROPEAN COMMISSION. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union:Excipients in the Label and Package leaflet of Medicinal Products for Human Use [EB/OL]. Brussels: 2003 [2018-11-01] <https://www.pharmaexcipients.com/news/excipients-in-the-label-and-package-leaflet-of-medicinal-products-for-human-use/>.
- [11] ROWE R C, SHESKEY P J, QUINN M E, et al. *Handbook of Pharmaceutical Excipients* [M]. 6th ed. London: Pharmaceutical Press, 2009.
- [12] COSTELLO I, LONG P, WONG I K, et al. *Paediatric Drug Handling* [M]. London: Pharmaceutical Press, 2007.
- [13] ROSA SOLÀ, BOJ M, HERNANDEZFLIX S, et al. Silica in oral drugs as a possible sarcoidosis-inducing antigen [J]. *Lancet*, 2009, 373 (9679):1943-1944.
- [14] ROWE R C, SHESKEY P J, COOK W G, et al. *Handbook of Pharmaceutical Excipients* [M]. 7th ed. London: APhA/Pharmaceutical Press, 2012.
- [15] HANKE U, MAY K, ROZEHNAL V, et al. Commonly used nonionic surfactants interact differently with the human efflux transporters ABCB1 (p-glycoprotein) and ABCG2 (MRP2) [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2010, 76 (2):260-268.
- [16] FISHER A A. Allergic paraben and benzyl alcohol hypersensitivity relationship of the "delayed" and "immediate" varieties [J]. *Contact Dermatitis*, 1975, 1 (5):281-284.
- [17] BROWN W, BUIST N M, GIPSON H C, et al. Fatal benzyl alcohol poisoning in a neonatal intensive care unit [J]. *Lancet*, 1982, 319 (8283):1250-1250.
- [18] MENON A A, LANDT M, HILLMAN K L, et al. Benzyl alcohol toxicity in a neonatal intensive care unit [J]. *Am J Perinatol*, 1984, 1 (4):288-292.
- [19] FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS/WORLD HEALTH ORGANIZATION. Summary of evaluations performed by the joint FAO/WHO expert committee on food additives (JECFA) [EB/OL]. 1994. [2018-11-01] <http://www.averynicerestaurant.com/summary-of-evaluations-performed-by-the-joint-fao-who-expert.pdf>.
- [20] RAFFERTY P, BEASLEY R, HOLGATE S T. Comparison of the efficacy of preservative free ipratropium bromide and atrovent nebuliser solution [J]. *Thorax*, 1988, 43 (6):446-450.
- [21] FLIGNER C L, JACK R, TWIGGS G A, et al. Hyperosmolality induced by propylene glycol: a complication of silver sulfadiazine therapy [J]. *JAMA*, 1985, 253 (11):1606-1609.
- [22] MURCH S, COSTELOE K. Hyperosmolality related to propylene glycol in an infant [J]. *BMJ*, 1990, 301 (6742):19-20.
- [23] NAHATA M C. Safety of "inert" additives or excipients in paediatric medicines [J]. *Archiv Dis Childhood (Fetal Neonatal Ed)*, 2009, 94 (6):392-393.
- [24] NATIONAL TOXICOLOGY PROGRAM. NTP-CERHR Monograph on the potential human reproductive and developmental effect of propylene glycol (PG) [J]. *Ntp Cerhr Mon*, 2004, 3 (12):1-117.
- [25] ARULANANTHAM K, GENEL M. Central nervous system toxicity associated with ingestion of propylene glycol [J]. *J Pediatr*, 1978, 93 (3):515-516.
- [26] BEDICHEK E, KIRSCHBAUM B. A case of propylene glycol toxic reaction associated with etomidate infusion [J]. *Archiv Int Med*, 1991, 151 (11):2297-2298.

- [27] MATTILA M A, RUOPPI M, KORHONEN M, *et al.* Prevention of diazepam-induced thrombophlebitis with cremophor as a solvent [J]. *Br J Anaesth*, 1979, 51(9):891-894.
- [28] FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATION/WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO food additives series no. 5 [EB/OL]. Geneva: World Health Organization, 1974 [2018-11-01]. <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v05je90.htm>.
- [29] WHITTAKER A, CURRIE A E, TURNER M A, *et al.* Toxic additives in medication for preterm infants[J]. *Archiv Dis Childhood (Fetal Neonatal Ed)*, 2009, 94(4):236-240.
- [30] SCHAB D. Do artificial food colors promote hyperactivity in children with hyperactive syndromes? A Meta-analysis of double-blind placebo-controlled trials[J]. *J Develop Behavi Pediat*, 2004, 25(6):423-434.
- [31] 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.
- [32] MICHAËLSSON G, PETTERSSON L, JUHLIN L. Purpura caused by food and drug additives[J]. *Archiv Dermatol*, 1974, 109(1):49-52.
- [33] PARODI G, PARODI A, REBORA A. Purpuric vasculitis due to tartrazine[J]. *Dermatology*, 1985, 171(1):62-63.
- [34] BELL R T, FISHMAN S. Eosinophilia from food dye added to enteral feeding[J]. *N Engl J Med*, 1990, 322(25):1822.
- [35] HARIPARSAD D, WILSON N, DIXON C, *et al.* Oral tartrazine challenge in childhood asthma: effect on bronchial reactivity[J]. *Clin Allergy*, 1984, 14(1):81-85.
- [36] SETTIPANE G A. Adverse reactions of aspirin and related drugs [J]. *Archiv Int Med*, 1981, 141(3):328-332.
- [37] SUPRAMANIAM G, WARNER J O. Artificial food additive intolerance in patients with angio-oedema and urticaria[J]. *Lancet*, 1986, 328(8512):907-909.
- [38] BEDINE M S, BAYLESS T M. Intolerance of small amounts of lactose by individuals with low lactase levels[J]. *Gastroenterol*, 1973, 65(5):735-743.
- [39] VAN ASSENDELFT A H. Bronchospasm induced by vanillin and lactose[J]. *Eur J Respiratory Diseases*, 1984, 65(6):468-472.
- [40] MILLER R, WHITE L W, SCHWARTZ H J, *et al.* A case of episodic urticaria due to saccharin ingestion[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1974, 53(4):240-242.
- [41] LISTED N A. Saccharin; review of safety issues [J]. *JAMA*, 1985, 254(18):2622-2624.
- [42] DURO D, RISING R, CEDILLO M, *et al.* Association between infantile colic and carbohydrate malabsorption from fruit juices in infancy[J]. *Pediatrics*, 2002, 109(5):797-805.
- [43] STEGINK L D, FILER L J, BELL E F, *et al.* Repeated ingestion of aspartame-sweetened beverages; further observations in individuals heterozygous for phenylketonuria [J]. *Metabol-clinical Exp*, 1990, 39(10):1076-1081.
- [44] LIPTON R B, NEWMAN L C, COHEN J S, *et al.* Aspartame as a dietary trigger of headache[J]. *Headache J Head Face Pain*, 1989, 29(2):90-92.
- [45] SCHANZ C, BUTCHKO H H, STARGEL W W, *et al.* *The Clinical Evaluation of A Food Additive: Assessment of Aspartame*[M]. Boca Raton, FL: CRC Press, 1996.
- [46] TOLLEFSON L, BARNARD R J. An analysis of FDA passive surveillance reports of seizures associated with consumption of aspartame[J]. *J Am Dietetic Assoc*, 1992, 92(5):598-601.
- [47] 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.
- [48] AIRES C P, TABCHOURY C P, DEL BEL CURY A A, *et al.* Effect of sucrose concentration on dental biofilm formed *in situ* and on enamel demineralization [J]. *Caries Res*, 2006, 40(1):28-32.
- [49] LISTED N A. Sulfite update[J]. *FDA Drug Bull*, 1984, 14(3):24.
- [50] BAKER G J, COLLETT P, ALLEN D H. Bronchospasm induced by metabisulphite-containing foods and drugs [J]. *Med J Aust*, 1981, 2(11):614-617.
- [51] KOEPKE J W, CHRISTOPHER K L, CHAI H, *et al.* Dose-dependent bronchospasm from sulfites in isoetharine [J]. *Jama the J Am Med Assoc*, 1984, 251(22):2982-2983.
- [52] SCHWARTZ H. Sensitivity to ingested metabisulfite: variations in clinical presentation [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1983, 71(5):487-489.
- [53] KAN S Y, YU Q K, WANG H L, *et al.* Medicine information annotation about package inserts of pediatric drugs and children's risk in medication [J]. *Chin J Hosp Pharm (中国医院药学期刊)*, 2016, 36(20):1801-1804.
- [54] QUIJANO RUIZ B, DESFONTAINE E, ARENAS-LÓPEZ S, *et al.* Pediatric formulation issues identified in paediatric investigation plans [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2014, 7(1):25-30.
- [55] PATEL V, DESAI T, CHAVDA B, *et al.* Extemporaneous dosage form for oral liquids [J]. *Pharmacophore*, 2011, 2(2):86-103.
- [56] EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use [EB/OL]. London: European Medicines Agency, 2013 [2018-10-14]. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-development-medicines-paediatric-use_en.pdf.
- [57] SALUNKE S, TULEU C. The STEP database through the end-users eyes-usability study [J]. *Int J Pharm*, 2015, 492(1-2):316-331.
- [58] BUCKLEY L A, SALUNKE S, THOMPSON K, *et al.* Challenges and strategies to facilitate formulation development of pediatric drug products: safety qualification of excipients [J]. *Int J Pharm*, 2018, 536(2):563-569.
- [59] PAUL J S, WALTER G C, COLIN G C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*[M]. 8th ed. London: Pharmaceutical Press, 2017.
- [60] FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Inactive Ingredient Database [DB/OL]. [2018-12-14]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm>.
- [61] LASS J, NAELAPÄÄ K, SHAH U, *et al.* Hospitalised neonates in estonia commonly receive potentially harmful excipients [J]. *Bmc Pediatr*, 2012, 12(1):136-147.
- [62] KUMAR A, RAWLINGS R D, BEAMAN D C. The mystery ingredients: sweeteners, flavorings, dyes, and preservatives in analgesic/antipyretic, antihistamine/decongestant, cough and cold, anti-diarrheal, and liquid theophylline preparations [J]. *Pediatrics*, 1993, 91(5):927-933.
- [63] PANDYA H C, MULLA H, HUBBARD M, *et al.* Essential medicines containing ethanol elevate blood acetaldehyde concentrations in neonates [J]. *Eur J Pediatr*, 2016, 175(6):841-847.
- [64] AKINMBONI T O, DAVIS N L, FALCK A J, *et al.* Excipient exposure in very low birth weight preterm neonates [J]. *J Perinatol*, 2018, 38(2):169-174.
- [65] ALCIDÉSIO SOUZA, SANTOS D, FONSECA S, *et al.* Toxic excipients in medications for neonates in Brazil [J]. *Eur J Pediatr*, 2014, 173(7):935-945.
- [66] NELLIS G, METSVAHT T, VARENDI H, *et al.* Potentially harmful excipients in neonatal medicines: a pan-European observational study [J]. *Archiv Dis Childhood*, 2015, 100(7):694-699.
- [67] NELLIS G, METSVAHT T, VARENDI H, *et al.* Product substitution as a way forward in avoiding potentially harmful excipients in neonates [J]. *Paediatr Drugs*, 2016, 18(3):221-230.

(收稿日期:2018-12-11)