基于药物安全设计角度探讨仿制药物理特性的研发

何驰宇，胡玉玺*
（国家药品监督管理局药品审评中心，北京 100022）

摘要：片剂、胶囊剂具有便于使用、贮存、携带等优势，是临床上常见的药物剂型。然而，吞咽片剂或胶囊剂可能引起患者不适感或者吞咽困难。药物制剂的尺寸、形状等物理特性是影响患者吞咽药物能力的重要因素，其物理特性差异有可能影响患者的依从性，甚至可能造成用药错误，从而降低治疗的持续性和治疗效果。本研究从药物安全设计角度探讨仿制药尺寸、形状以及其他物理特性对服用药物的影响，为片剂、胶囊剂的仿制药开发提供参考。

关键词：仿制药；物理特性；药物安全设计
中图分类号：R926　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)03-0299-07
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.03.003

Discussion on Research and Development of Physical Attributes of Generic Drugs Based on Perspective of Drug Safety Design

HE Chiyu, HU Yuxi*
(*Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022*)

ABSTRACT: Tablets and capsules with the advantages of being easy to use, storage, and carrying are common clinical drug dosage forms. However, swallowing tablets or capsules may cause discomfort or difficulty swallowing (dysphagia). The size, shape, and other physical attributes of pharmaceutical preparations are essential factors that affect the ability of patients to swallow drugs. Differences in their physical attributes may affect patient compliance and may even lead to medication errors, thereby reducing the durability and efficacy of treatment. From the perspective of drug safety design, this review discusses the influences of the size, shape, and other physical attributes of generic drugs on taking drugs and provides a reference for the development of generic drugs for tablets and capsules.

Key Words: generic drug; physical attribute; drug safety design

仿制药是各国民生基本用药的基础，我国市场上共约 19 万个药品批文，95％为仿制药[1]。我国对仿制药的定义为仿与原研药品质量和疗效一致的药品[2]。美国联邦法典将仿制药定义为与参比制剂具有相同的药物活性成分、剂型、规格、给药途径、说明书、质量、适应证等特性，并且与参比制剂生物等效[3]。欧洲药品管理局（EMA）对仿制药的定义为与参比制剂具有相同的活性成分（不考虑所使用的赋形剂）和剂型，与参比制剂的生物等效性通过恰当的生物利用度研究得到证实[4]。

美国对仿制药的定义更详细，甚至要求与参比制剂外形相似，例如，美国 FDA 于 2013 年发布的关于可分割刻痕片的指导原则明确规定仿制药的刻痕特征应与参比制剂保持一致[5]；2015 年发布的关于仿制药片剂和胶囊剂的尺寸、形状和其他物理特性的指导原则中建议片剂、胶囊剂仿制药应与参比制剂具有相似的尺寸和形状[6]。我国国家药品监督管理局（NMPA）在 2020 年发布了《化学仿制药口服片剂功能性刻痕设计和研究技术指导原则（试行）》[7]，对可分割刻痕片的仿制进行了规定，但尚未对仿制片剂和胶囊剂的外观、尺寸等物理特性做明确规定。

收稿日期：2021-11-04
作者简介：何驰宇(1990—)，女，助理研究员，从事化学药品技术审评工作。
通信作者：胡玉玺(1982—)，男，副主任药师，从事化学药品技术审评工作。
E-mail：huyuxi@cde.org.cn

片剂、胶囊剂无需在医生的帮助下使用，具有便于使用、贮存、携带等优越性，是临床上常见的药物剂型，也是口服固体仿制药物的主体。在对片剂、胶囊剂仿制药的审评过程中发现，许多仿制药产品与参比制剂存在尺寸或形状的差异，该差异有可能会影响患者的用药依从性、用药方法的接受程度，甚至可能导致用药错误，尤其对于吞咽困难的患者或老年人影响更大。

近年来，FDA 对于用药安全性的关注日益增加，并提出了安全源于设计（safety by design，SbD）的理念。良好的制剂设计对于提高用药方法的可接受性和患者的依从性是至关重要的，有助于满足监管机构对药品安全性的要求。本研究将从药物安全设计的角度，结合国内外指导原则或技术文件，分析仿制药尺寸、形状以及其他物理特性对药物吞咽的重要影响，并探讨仿制药物理特性的研发要点。

1　药物安全设计的出发点

1.1　药品吞咽困难的发生率高

患者在吞咽片剂或胶囊剂时感受到不适或吞咽困难的发生率为 26%～ 50%，该数据取决于不同的研究人群 [8—9]。一项美国的全国性调研结果显示，超过 40%的成年人遇到过难以吞咽药片的问题。在吞服药片时经历不适的患者中，14%的患者延迟服用药物，8%的患者误服剂量，4%的患者中断治疗 [10]。对一些需长期服药的患者，吞咽困难构成了持续的挑战。一项对长期护理机构的调查显示，15%的患者存在吞咽片剂和胶囊剂困难，仅有 5%的患者可以做到定期服药，27%的患者由于吞咽困难而放弃服药 [11]。

吞咽困难与年龄增长存在一定关联。瑞典一项针对 50 ～ 79 岁患者的研究显示，药品吞咽困难的发生率为 35% [12]。随着人口老龄化的发展，该数据很可能会持续增加。挪威的一项研究显示，有 26%的患者报告了吞咽困难的问题，影响因素包括片剂的大小、表面质地、形状和味道等 [13]。儿童在用药方法的可接受性以及吞咽片剂和胶囊剂的难易程度方面与老年人有类似的情况。一家丹麦儿科诊所的调研结果显示，年龄在 12 岁以下的儿童难以服用口服液体制剂和片剂，服用片剂时的问题更为突出 [14]。超过 1/3 的青少年在吞咽片剂时存在困难，主要原因与片剂的尺寸和味道有关 [15]。以上调研结果均突显出药品吞咽困难导致患者依从性和治疗的持续性和有效性降低的问题。

1.2　吞咽困难发生的原因

吞咽过程快速且复杂，需要口腔和喉咙部位许多组织结构之间的良好配合。通常，物质经过咀嚼与分泌的唾液形成丸团，再被推向咽后部引发吞咽，此时鼻咽闭合，喉和咽肌收缩以及食管上括约肌张开，食道肌肉收缩后，将丸团推向胃部 [16]。许多患者能够正常吞咽食物，但在吞咽片剂和胶囊剂时却时常感觉不适或难以下咽，这与人体口咽和食道的局部形态相关，大多数人都难以吞咽小而硬的片剂 [13,17—18]。

吞咽困难是一种较为复杂的疾病，可能表现为多种症状。常见的表现是吞咽时咳嗽或窒息，或出现喉咙后部有食物粘连的感觉 [19]。随着衰老程度的加剧，食道运动功能和协调能力下降，吞咽可能变得更加困难 [20]。此外，某些疾病可导致吞咽困难，例如，神经退行性疾病（帕金森病等）、中风和头颈部恶性肿瘤等 [21—23]，高血压和胃食管反流等疾病还可能导致食道瘢痕形成 [24—26]。

2　与药物物理特性和药物安全设计相关的指导原则情况

2.1　美国和欧洲

为解决吞咽困难引起的患者用药依从性问题，FDA、EMA 等监管机构陆续出台了相关指导原则，鼓励医药企业进行药物安全性设计，以提高患者的用药依从性。

FDA 分别于 2015 年 6 月和 2016 年 4 月发布了 2 个指导原则鼓励药品生产企业设计符合患者需求并能减少用药错误的药品 [6,27]。FDA 建议，仿制药生产企业应确保仿制药的设计不影响患者依从性，仿制药应具有适当的尺寸、形状和包衣等，以增强药物的可吞咽性。

EMA 也出台了相应的技术要求，以解决患者用药安全的问题。2011 年 12 月，EMA 发布了一项《儿科用药的药物开发指南》[28]，强调了药物的可接受性必须是儿科药物开发的组成部分，同时对 2 ～ 18 岁青少年及儿童用药的尺寸进行了规定。2015 年 11 月，EMA 发布了《最大限度降低患者用药风险的综合指

南》[29]，指出“面临身体和认知障碍的老年患者一般存在服药困难的情况（例如，吞服药片、打开药片包装或阅读药品说明书等），药品生产企业在药物开发时应加强对上述问题的考虑”。此外，EMA 于 2017 年 5 月发布了《老年人用药的药物开发文件》[30]，强调药片的可吞咽性问题。文件中讨论了老年人所面临的特殊问题，并指出“老年患者更有可能经历导致吞咽障碍的疾病，例如中风或帕金森病，这可能导致意外的剂量不足，药品生产企业可以通过开发和使用更易于此类患者吞咽的制剂来适当改善可吞咽性”。

2.2 中国

目前，国内关于药物吞咽困难问题的研究很少，说明这个问题尚未引起国内研究机构或医院的足够重视。同时，出现吞咽药物不适的患者通常也不向医生反映此类问题，因为大部分患者认为吞咽不适感是普遍或正常的现象，无需干预。

国内关于药物物理特性的指导原则，除上述提到的《化学仿制药口服片剂功能性刻痕设计和研究技术指导原则（试行）》外[7]，尚无其他相关规定。由此可知，目前我国在药物物理特性或安全性设计方面的规定与国际要求存在一定差距。

3 仿制药尺寸、形状和其他物理特性对药物吞咽的重要影响

3.1 尺寸

片剂和胶囊剂仿制药的尺寸和形状均有可能影响药物在咽喉和食道的运输，从而影响患者吞咽药物的能力。片剂和胶囊剂的尺寸过大通常是造成吞咽困难的主要原因[31]。已有研究报道，不论患者自身因素或给药方式如何（例如，饮水、患者处于站立或平躺位），较大的片剂和胶囊剂通常表现出更长的食道运输时间。相较于直径 8 mm 的圆形药片，直径 11 mm 的圆形药片及 14 mm×9 mm 的椭圆形药片在食道的运输时间明显更长[32]。

FDA 指导原则中提到，直径大于 8 mm 的药片更可能与吞咽性问题相关[6]。为了缓解吞咽困难带来的问题，FDA 规定片剂和胶囊剂仿制药的大小应与参比制剂相似，具体建议包括：若参比制剂的最大尺寸小于 17 mm，仿制药的尺寸不得大于参比制剂的 20%，容积不得超过参比制剂的 40%；若参比制剂的最大尺寸已超过 17 mm，仿制药的尺寸和容积均不得超过参比制剂；片剂仿制药尺寸的最大值不得过超过 22 mm，胶囊剂仿制药尺寸不得大于 00 号；但对于尺寸小于 8 mm 的参比制剂，其仿制药允许有一定的灵活性，但仍建议尽量开发与参比制剂具有相似尺寸和形状的仿制药。

FDA 的指导原则将药物尺寸进行了统一规定，但因药物尺寸大小引起吞咽困难的问题还与患者类型（如儿童、成年人和吞咽功能下降的老年人）相关，根据患者类别做进一步细化规定也值得探讨。对于有吞咽困难的患者，仿制药片剂尺寸大小的阈值可能会进一步降低。一项对 65 岁以上老年人用药依从性的调研表明，减小药片大小对老年人的用药依从性有显著影响，吞咽困难的老年患者更易接受尺寸小于 6.5 mm 的药片[33]。进行儿童药物设计时，药物尺寸也应与成年人不同。EMA 指导原则中建议[28]，小型药片（直径为 3 ～ 5 mm，系指药片宽度或长度最长的部分）适用于小于 2 岁的幼儿，中型药片（直径为 5 ～ 10 mm）适用于 6 岁以下的儿童，大型药片（直径为 10 ～ 15 mm）适用于 18 岁以下青少年。目前，国内尚未对药片尺寸大小进行规定，由于不同人种的药物吞咽能力可能存在差异，FDA 和 EMA 规定的尺寸限度是否可以作为国内仿制药尺寸大小的直接参考，有待进一步研究确定。

3.2 形状

药物黏附于食道引起食道损伤的病例报道越来越多，而通过改变药物的形状和配方，可以很大程度改变产品黏附于食管黏膜的趋势[34]。已有研究显示，对于任何给定的尺寸，某些特定形状可能比其他形状更容易吞咽。相比等质量的圆形药片，长且厚度小的药物（例如椭圆形的片剂和胶囊剂）具有更优越的可吞咽性，能显著减少通过食道的时间[32]。FDA 指导原则中建议[6]，片剂和胶囊剂仿制药的形状应与参比制剂形状相似或设计为比参比制剂更易被吞咽的形状，可以通过评估参比制剂和仿制药的最大横截面积来进行形状量化对比。通常情况下，具有较大横截面积的片剂或胶囊剂比相同体积但横截面积较小的片剂或胶

囊剂更难吞咽。

3.3 其他物理特性

除了片剂和胶囊剂的尺寸大小和形状，包衣材料的材质也有可能影响药物在食道的滞留时间。包衣材料对药物在食道的运输时间的影响与药物尺寸大小无关。相比具有相同尺寸和形状的未包衣药物，包衣后药物的流动性更好，能提高药物通过食道的速度、减少药物通过食道时造成的损伤。包衣时增加调味剂、甜味剂等，可以改善药物的气味，提高患者对药物的接受程度。一项针对药片包衣后改善儿童吞服片剂能力的研究显示，86%的儿科患者能够在药片进行包衣后顺畅地服用药物，吞咽不适感改善了 87%，用药依从性显著提高 [35]。

药物的质量大小也能影响药物通过食道的时间。研究显示，当患者站立位服药时，质量大的胶囊剂比外形相似、质量轻的胶囊剂通过食道的时间更短 [32]。

药物的颜色也会影响患者的用药依从性。研究显示，最受患者喜爱的片剂颜色和胶囊剂颜色均为白色，最不被患者接受的是紫色的片剂和棕色的胶囊剂 [36]。此外，当仿制药的颜色与原研药不同时，可能会增加患者错误用药的风险，尤其是年龄较大且每日需服用多种药物的患者群体。该类患者习惯根据形状、颜色来区分药物，当将原研药物替换为形状或颜色不同的仿制药后，通常容易造成患者对药物的错误判断，从而导致用药错误。

4 应对策略

患者自行解决药物吞咽困难的方法存在诸多危险性。大多数吞咽困难的患者在服用片剂或胶囊剂之前，可能会选择压碎药片或打开胶囊，以减小吞咽的难度，而这很可能会导致药物的损失，从而造成药物剂量错误 [37]。药物剂量的准确性是药品质量的关键指标，剂量错误很可能引起不良反应。特别是对于缓控释制剂，若将其压碎后服用，很可能会改变其释放与吸收特性，改变药物的药动学行为，提高不良反应发生率。例如，将羟考酮和维拉帕米片剂压碎后再服用，会影响它们在体内的释放行为，最终导致患者死亡 [38]。此外，吸入在压碎过程中雾化的潜在致癌物质，也可能危及患者的健康 [39]。

有研究表明，药物吞服培训可有效改善儿童的用药依从性。一项针对 HIV/AIDS 儿童患者的研究报告称，在参加吞咽药丸训练 6 个月后有 97%研究人群（平均年龄 7.5 岁）对抗逆转录病毒疗法的用药依从性增加了 10% [40]。由于吞咽药物训练计划主要针对儿童患者设计，并非适用于所有患者，因此吞咽培训也并不是解决吞咽困难问题的长久之计。

也有研究认为口腔崩解片（orally disintegrating tablet，ODT）具有快速崩解、无需吞咽等优点，可能是常规片剂和胶囊剂的替代品，可缓解吞咽困难造成的问题，但该技术也存在诸多局限性，例如，ODT 技术不适用于制备缓控释制剂 [41]。

综上所述，从患者自身角度或制备 ODT 并不能很好地解决吞咽困难问题，若要从源头解决该问题，还需从药物制剂本身出发。

对于已上市药品，生产企业应持续跟进对患者用药依从性的反馈，以便及时对药物进行必要的调整。例如，用于治疗 2 型糖尿病的药物盐酸二甲双胍缓释片，原研品由 Bristol-Myers Squibb Company 生产，其规格 500 mg 的原研品最初于 2000 年在美国上市，我国于 2003 年进口，美国上市原研品（Glucophage XR）和国内进口原研品的处方、片剂尺寸、片重（1 025 mg）一致，片剂尺寸的长、宽、厚分别为 19.22、9.40、6.88 mm，该品种属于尺寸、片重较大的片剂。之后，原研厂家考虑到该片剂可能影响吞咽困难患者的用药依从性，拟通过减少赋型剂种类和比例来减小片剂尺寸、改变片剂形状，以助于吞咽困难患者的药物治疗。最终，去除了原研处方中的一种辅料（改良后片重为 728 mg），同时将片剂变更为圆形，尺寸减小至直径 12.10 mm、厚度 6.90 mm，该品种（Glucophage SR）于 2014 年在欧盟获批上市。

对于仿制药而言，建议仿制药企业在进行仿制药开发时，应加强对参比制剂物理特性的考察，以参比制剂的尺寸、形状等物理特性为标准，开发与参比制剂具有相似大小和形状的仿制药。若设计的仿制药尺寸大于参比制剂或形状与参比制剂不相同，应提供药物安全性设计的相关研究依据，以确保患者的用药依从性。

5 结语

综上所述，片剂和胶囊剂的尺寸、形状、包衣材料等物理特性均有可能影响患者吞服药物的能力。其中尺寸是患者认为影响药物吞服的主要因素，尺寸较大的片剂更易引起吞咽不适。尺寸相同时，特定的药物形状如椭圆形的片剂更易被吞服。此外，使用包衣技术可提高药物的体内流动性，减小药物黏附于食道造成的损伤。通过调整药片的物理特性可显著改善药物的可吞咽性，提高患者的用药依从性和安全性。近年来，FDA 和 EMA 基于药物安全设计的角度，提出了多项指导原则，用于指导医药生产企业的药物开发，其中均体现了对药物尺寸、形状等物理特性的关注，且在新药或仿制药的申报资料中，要求申请人提交制定药物物理特性的研究依据，说明药物的物理特性已被认定为影响药品质量和疗效的重要因素。

国务院于 2012 年正式印发《国家药品安全“十二五”规划》，提出对已上市的化学仿制药进行质量和疗效一致性评价，正式开启了仿制药的一致性评价相关工作，旨在提高我国仿制药质量，使其不低于国际先进水平，率先进行的便是口服固体制剂的一致性评价。在口服固体制剂仿制药一致性评价的审评工作中，申请人对仿制药尺寸、形状等物理特性方面的关注度不高，较少从安全设计角度对相关物理特性进行研发。迄今为止，国内关于药物吞咽困难问题的研究资料很少，NMPA 尚未对药物物理特性进行规定。但是，国际上已有充分的医药文献证明药物的物理特性会导致吞咽方面的问题，甚至对患者的药物吸收情况、治疗方案的接受程度以及用药安全性均会造成负面影响，药物物理特性的研究应获得重点关注。建议国内医药生产企业加强对仿制药物理特性的研究，以参比制剂的物理特性为基础，开发物理特性与参比制剂相似的药物，若设计的仿制药尺寸突破了参比制剂尺寸临界值，应提供安全性设计的相关研究依据。同时，我国药品监管机构有必要制定一项符合我国国情的仿制药物理特性指导原则，以利于规范医药生产企业在药物开发时关于药物安全性设计的技术要求，使我国仿制药水平能持续与国际接轨。

参考文献：

[1] 刘昌孝．药品安全战略与仿制药一致性评价策略[J]．中国临床药理学与治疗学, 2016, **21**(10): 1081-1087.

[2] 国务院．国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见[EB/OL]．[2021-10-29]．http://www．cfda．gov．cn/ws01/cl1686/126923．html.

[3] U.S Code．Federal Food, Drug, and Cosmetic Act [21USC 355(j)] [EB/OL]．[2021-10-29]．http://www．Law, comell．Edu/uscode/text/21.

[4] EMA．Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the community code relating to medicinal products for human use [EB/OL]．[2021-10-29]．http://118．187．18．132/www．ema．europa．eu/docs/cn_GB/doucument_libarary/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004481．pdf.

[5] FDA．Tablet scoring: nomenclature, labeling, and data for evaluation [EB/OL]．[2021-10-29]．https://www．fda．gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/tablet-scoringnomenclature-labeling-and-data-evaluation.

[6] FDA．Guidance for industry: size, shape, and other physical attributes of generic tablets and capsules [EB/OL]．[2021-10-29]．https://www．fda．gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/size-shape-and-other-physical-attributes-generic-tablets-and-capsules.

[7] 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《化学仿制药口服片剂功能性刻痕设计和研究技术指导原则(试行)》的通告(2020年第35号)[EB/OL]．[2021-10-29]．https://www．nmpa．gov．cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20201023153016123．html.

[8] PIMPARADE M B, VO A, MAURYA A S, *et al*. Development and evaluation of an oral fast disintegrating anti-allergic film using hot-melt extrusion technology [J]．*Eur J Pharm Biopharm*, 2017, **119**: 81-90.

[9] STEFFENINO R M．Is your tablet hard to swallow? Guidance addresses drug tablet design [J]．*Pharm Tech*, 2017, **41**(10): 40.

[10] ECRI Health Technology Assessment Group．Diagnosis and treatment of swallowing disorders(dysphagia) in acute-care

stroke patients [J]. *Evid Rep Technol Assess* (Summ), 1999, (8): 1-6.

[11] WRIGHT D. Medication administration in nursing homes [J]. *Nurs Stand*, 2002, **16**(42): 33-38.

[12] LINDGREN S, JANZON L. Prevalence of swallowing complaints and clinical findings among 50 – 79-year-old men and women in an urban population [J]. *Dysphagia*, 1991, **6**(4): 187-192.

[13] SCHARITZER M, LENGLINGER J, SCHIMA W, *et al*. Comparison of videofluoroscopy and impedance planimetry for the evaluation of oesophageal stenosis: a retrospective study [J]. *Eur Radiol*, 2016, **27**(4): 1760-1767.

[14] LIU F, RANMAL S, BATCHELOR H K, *et al*. Patient-centered pharmaceutical design to improve acceptability of medicines: similarities and differences in paediatric and geriatric populations [J]. *Drugs*, 2014, **74**(16): 1871-1889.

[15] RANMAL S R, O'BRIEN F, LOPEZ F, *et al*. Methodologies for assessing the acceptability of oral formulations among children and older adults: a systematic review [J]. *Drug Discov Today*, 2018, **23**(4): 830-847.

[16] ATKINSON M, KRAMER P, WYMAN S M, *et al*. The dynamics of swallowing. Ⅰ. Normal pharyngeal mechanisms [J]. *J Clin Invest*, 1957, **36**(4): 581-588.

[17] CHANNER K S, VIRJEE J P. The effect of formulation on oesophageal transit [J]. *J Pharm Pharmacol*, 1985, **37**(2): 126-129.

[18] STEIN H J, SCHWIZER W, DEMEESTER T R, *et al*. Foreign body entrapment in the esophagus of health subjects—a manometric and scintigraphic study [J]. *Dysphagia*, 1992, **7**(4): 220-225.

[19] DUDIK J M, COYLE J L, EI-JAROUDI A, *et al*. A matched dual-tree wavelet denoising for tri-axial swallowing vibrations [J]. *Biomed Signal Process Control*, 2016, **27**: 112-121.

[20] AGUILERA J M, PARK D J. Texture-modified foods for the elderly: status, technology and opportunities [J]. *Trend Food Sci Technol*, 2016, **57**: 156-164.

[21] PFLUG C, BIHLER M, EMICH K, *et al*. Critical dysphagia is common in parkinson disease and occurs even in early stages: a prospective cohort study [J]. *Dysphagia*, 2018, **33**(1): 41-50.

[22] KING S N, DUNLAP N E, TENNANT P A, *et al*. Pathophysiology of radiation-induced dysphagia in head and neck cancer [J]. *Dysphagia*, 2016, **31**(3): 1-13.

[23] YEH H. Swallowing exercise for upper esophageal sphincter dysfunction in stroke patient with dysphagia: a systematic review [J]. *Ann Phys Rehabil Med*, 2018, **61** (Suppl): e381-e382.

[24] KAPPELLE W F W, SIERSEMA P D, BOGTE A, *et al*. Challenges in oral drug delivery in patients with esophageal dysphagia [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2016, **13**(5): 645-658.

[25] ESLICK G D, TALLEY N J. Dysphagia: epidemiology, risk factors and impact on quality of life—a population-based study [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, **27**(10): 971-979.

[26] CHIOCCA J C, OLMOS J A, SALIS G B, *et al*. Prevalence, clinical spectrum and atypical symptoms of gastrooesophageal reflux in Argentina: a nationwide population-based study [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006, **22**(4): 331-342.

[27] FDA. Guidance for industry: safety considerations for product design to reduce medication errors [EB/OL]. [2021-10-29]. https://www. fda. gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM331810. pdf.

[28] EMA. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use [EB/OL]. [2021-10-29]. http://www. ema. europa. eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/07/WC500147002. pdf.

[29] EMA. Good practice guide on risk minimisation and prevention of medication errors [EB/OL]. [2021-10-29]. http://www. ema. europa. eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2015/11/WC500196981. pdf.

[30] EMA. Reflection paper on the pharmaceutical development of medicines for use in the older population [EB/OL]. [2021-10-29]. http://www. ema. europa. eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/08/WC500232782. pdf.

[31] BHOSLE M, BENNER J S, DEKOVEN M, *et al*. Difficult to swallow: patient preferences for alternative valproate pharmaceutical formulations [J]. *Patient Prefer Adherence*, 2009, **3**: 161-171.

[32] CHANNER K S, VIRJEE J P. The effect of size and shape

of tablets on their esophageal transit [J]. *J Clin Pharmacol*, 1986, **26**(2): 141-146.

[33] VALLET T, MICHELON H, ORLU M, *et al*. Acceptability in the older population: the importance of an appropriate tablet size [J]. *Pharmaceutics*, 2020, **12**(8): 746.

[34] JASPERSEN D. Drug-induced oesophageal disorders: pathogenesis, incidence, prevention and management [J]. *Drug Saf*, 2000, **22**(3): 237-249.

[35] EL EDELBI R, EKSBORG S, LINDEMALM S. *In situ* coating makes it easier for children to swallow and tolerate tablets and capsules [J]. *Acta Pdiatr*, 2015, **104**(9): 956-961.

[36] OVERGAARD A B, HØJSTED J, HANSEN R, *et al*. Patients' evaluation of shape, size and colour of solid dosage forms [J]. *Pharm World Sci*, 2001, **23**(5): 185-188.

[37] VERRUE C, MEHUYS E, BOUSSERY K, *et al*. Tablet splitting: a common yet not so innocent practice [J]. *J Adv Nurs*, 2011, **67**(1): 26-32.

[38] CHARATAN F. Time-release analgesic causes fatal overdoses in United States [J]. *West J Med*, 2001, **175**(2): 82.

[39] GLUSTEIN J. To crush or not to crush: administering solid medication to the elderly patient [J]. *Perspectives*, 1984, **8**(4): 12-13.

[40] GARVIE P A, LENSING S, RAI S N. Efficacy of a pill-swallowing training intervention to improve antiretroviral medication adherence in pediatric patients with HIV/AIDS [J]. *Pediatrics*, 2007, **119**(4): e893-e899.

[41] LLORCA P M. Discussion of prevalence and management of discomfort when swallowing pills: orodispersible tablets expand treatment options in patients with depression [J]. *Ther Deliv*, 2011, **2**(5): 611-622.