儿童用药中使用抑菌剂时的关注点及注册申报要求

申际丽，龚　青，张新房*
（国家药品监督管理局药品审评中心，北京 100022）

摘要：近年来，为鼓励儿童用药的开发，我国频繁出台了相关的法规和指导原则。而由于儿童群体的特殊性，开发适合儿童的处方是一个挑战。尤其是应选择合理的辅料方面，因其安全性数据有限，故辅料在儿童中的使用常受到限制。该研究以备受关注的抑菌剂为例，梳理了我国、WHO、EMA 等权威监管部门相关的法规及技术要求，总结出了抑菌剂在儿童用药中需关注的问题，重点阐述了儿童用药较成人用药的不同点及相关的注册申报要求，以帮助药品研究者为患儿开发更适宜的药品。

关键词：儿童用药；辅料；抑菌剂；抑菌效力；法规；指导原则
中图分类号：R985、R979.7　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)11-1599-07
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.11.012

Concerns and Registration Requirements of Antimicrobial Preservatives Used in Pediatric Medicines

SHEN Jili, GONG Qing, ZHANG Xinfang*
(*Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022*)

ABSTRACT: In recent years, China has frequently issued relevant regulations and guiding principles to encourage the development of drugs for children. However, due to the specificity of children, developing child-friendly excipients is a challenge, especially in choosing appropriate excipients for pediatric medicines. In particular, the selection of appropriate excipients for pediatric medicines is often limited due to the lack of safety data. In this paper, the closely concerned antimicrobial agents were taken as an example, and the relevant regulations and technical requirements of China, WHO, EMA, and other authoritative regulatory authorities were sorted out, and the problems that antimicrobial agents for pediatric medicine need to pay attention to and the differences between pediatric medicine and adult drugs and related registration and application requirements were summarized to help drug researchers develop more suitable drugs for pediatric.

Key Words: pediatric medicine; excipient; antimicrobial agent; antimicrobial efficacy; regulation; guidance

由于儿童群体的特殊性、临床试验开展存在困难等因素，世界范围内均存在儿童用药短缺的现象。许多药品目前还没有适合儿童的处方和剂型，医疗保健人员常采用成人剂型用于治疗患儿，使用未经许可的、说明书中未显示可治疗患儿的药品的情况非常普遍。这些药品对儿童的影响尚未被研究，通常没有提供与年龄相匹配的处方且未被批准可用于患儿。因此，开发专门针对患儿的处方是亟须解决的问题。

EMA[1—4]、WHO[5]、ICH[6] 等均出台了与儿童用药相关的法规和指导原则。近年来，我国也陆续出台了《儿童用药（化学药品）药学开发指导原则（试行）》等 12 项儿童用药专项指导原则[7]，对儿童用药的重视提升到了一个新高度。由于不同剂型的可接受性、给药体积、剂型和味道，尤其是辅料

收稿日期：2022-10-20
作者简介：申际丽(1987—)，女，硕士，审评员，从事化学仿制药的技术审评工作。
通信作者：张新房(1979—)，男，副主任药师，主审审评员，从事化学仿制药的技术审评工作。
E-mail：zhangxf@cde.org.cn

的可接受性和安全性与年龄和儿童发育阶段密切相关，对成人安全的辅料，也许会导致儿童出现不良反应或出现与成人程度不同的不良反应。因目前这方面的认知有限，故开发适合儿童（特别是年龄较小的儿童）的处方一直以来都是个挑战。

EMA 明确规定儿童用药中仅限使用已知对儿童安全有效的辅料[8—9]。ICH S11 提到，药品处方中有时会含有一些在儿童人群中应用经验有限的辅料[6]，应结合现有可获得的相关信息并遵循证据权重法（weight of evidence approach，WoE 法）评估这些辅料的安全性。如果没有足够的数据支持在目标儿童人群中使用该辅料是安全的，则需进一步评估安全性，例如，在幼龄动物研究（juvenile animal study，JAS）中单独增加一个评估该辅料的试验小组。WHO 审查关于辅料引起儿童的不良反应的文献时显示，与辅料的用量及其质量不可控相关的安全性数据是有限的，其技术指南明确指出[5]，已有文献报道儿童用药（尤其是用于治疗婴儿和新生儿）中的一些辅料存在重大问题[10]，例如含有苯甲醇、偶氮染料、丙二醇、乙醇和尼泊金丙酯的药品。一项研究表明，接受胃肠外给药，特别是新生儿被持续输注给药暴露于苯甲醇和丙二醇时，有潜在剂量相关的毒性风险[11]。辅料对新生儿和婴儿的毒性可能与他们的生理和代谢发育有关[12]。关于一些辅料的安全性信息可通过美国儿科学会出版的综述[13]，以及关于某些食品添加剂评价的 WHO 技术报告系列等途径获得[14]。

儿童用药的开发中，在确保产品的性状、稳定性、口感、微生物控制、剂量均匀性，以及支持产品质量的其他属性符合要求的前提下，辅料的种类应最少、用量应最小。在选择辅料时应考虑以下因素：辅料对目标年龄组儿童的安全性、给药途径、辅料的单次和每日剂量、治疗持续时间、预期儿科人群的可接受性、潜在的替代品，以及目标市场的监管状况。应始终考虑辅料可能对儿童构成重大风险，必要时选择另一剂型，甚至不同给药途径来避免风险。尽管具有明确安全性的、众所周知的辅料是优选，但也须确定其在儿童用药中的安全性、适宜性和质量符合标准后才能使用。

EMA 人用药品委员会（Committee for Medicinal Products for Human Use）在辅料选择方面会审查其致癌性、遗传毒性和生殖毒性[15]。关于儿童用药的处方设计，EMA 公布了一般性要求的指导原则[8—9]。由于抗氧剂和抑菌剂包含一些特定的化学基团，可能抑制正常活细胞，因此当用于人体时可能会产生某些风险，EMA 专门针对上述 2 种辅料制定了相应的注册申报要求指南[16]。本研究基于 EMA 等权威监管部门的相关法规及技术要求，总结出了抑菌剂在儿童用药中的关注点，重点阐述了儿童用药较成人用药的不同点及相关的注册申报要求，以帮助药品研究者为儿童患者开发更适宜的药品。

1　抑菌剂使用时的总体考虑

药品在贮存期间，特别是在开封后多次给药的情况下，可能需要抑菌剂以抑制微生物繁殖，降低生产、贮藏、开封后和使用期间的微生物污染风险。对水性的剂型，必须评估单剂量或多剂量容器、含或不含抑菌剂的风险和获益。在多剂量制剂中使用抑菌剂的必要性须充分论证。儿童制剂的贮藏需要和最低抑菌浓度通过风险获益比来进行说明[7]。

抑菌剂均具有一定的毒性，且不同年龄段儿童的抑菌剂安全暴露水平数据仍然有限，尤其缺少新生儿和婴儿的可接受性和安全性信息。由于新生儿和婴儿生理和新陈代谢尚不成熟，在成人或年龄更大的儿童中被认为是安全的抑菌剂可能并不适用于新生儿和婴儿，因此，这些年龄段的儿童用药中应尽可能避免使用抑菌剂。此外，应避免使用在某些患者群体中已被证明会引起不良反应的抑菌剂；应在预期使用人群中进行风险评估，有可接受性和安全性的证据后方可使用，不应认为某种抑菌剂缺乏危害性证据就意味着可以使用。如果无法获得与儿童有关的安全性数据，则申请人应基于成人可接受阈值评估其在儿童中暴露水平的合理性，并且考虑其他可替代剂型[7]。美国药典（USP）明确，抑菌剂不应作为 GMP 的替代品。我国也鼓励申请人针对儿童药品开发时探索不含抑菌剂的策略[7]。当必须使用抑菌剂时，其种类和用量应经过充分论证，

避免使用复杂的抑菌系统[5]。

2 抑菌剂在不同剂型中的具体应用

2.1 眼用制剂

眼用制剂在打开前必须无菌，因此不含抑菌剂的滴眼液必须作为无菌溶液生产。然而，在没有抑菌剂的情况下，容器打开后就有微生物污染的风险。不含抑菌剂的眼用制剂应在一个临床疗程内供单个患者使用，产品应在打开后立即使用。根据上述规定，任何剩余的溶液应丢弃，除非有已被证明和验证的替代方法。

强烈推荐不含抑菌剂的眼用制剂用于儿童，尤其是新生儿。我国及 EMA 发布的指导原则中提出，为避免抑菌剂对儿童角膜或黏膜产生潜在的局部毒性，应尽量开发单剂量或无需添加抑菌剂的多剂量制剂，这对新生儿或需长期用药的人群尤为重要。对于必须使用抑菌剂的眼用制剂，EMA 规定不得使用含汞（如硫柳汞）的抑菌剂[17]。

英国药典（BP）眼用制剂通则中明确，除兽药产品外，专门用于受伤眼睛或外科手术过程中的制剂不得含抑菌剂并采用单剂量容器包装，否则须提供额外论证且经批准。

2.2 注射剂

《中国药典》2020 年版四部通则 0102 注射剂明确规定多剂量包装的注射液可添加适宜的抑菌剂，其用量应能抑制注射液中微生物生长，除另有规定外，在确定制剂处方时，抑菌效力应符合抑菌效力检查法（通则 1121）的规定。含有抑菌剂的注射液应采用适宜的方法灭菌。静脉给药与脑池内、硬膜外、椎管内用的注射液均不得加抑菌剂。常用的抑菌剂为 0.5%苯酚、0.3%甲酚和 0.5%三氯叔丁醇等。但上述要求未区分成人和儿童用药。

2.3 口服液体制剂

BP 对口服液体制剂提出了较为具体的要求。所有常用的抑菌剂都有毒性反应的报道，儿童和新生儿的口服溶液应尽可能不含抑菌剂。对于不含抑菌剂的口服溶液，如果采用单剂量容器，经过无菌工艺处理，并在第一次打开后立即使用，风险较小。如果不能实现单剂量包装，则应确定适宜的制备方法、包装和贮存条件，以实现并保持产品在整个使用期间的预期质量。此外，应采取适当的措施，以确保使用者了解并掌握产品使用中的最佳处理和贮存方式，以将微生物污染和后续对患者产生的风险降至最低。儿童口服溶液的处方设计由于偏爱无糖和无酒精制剂而变得更加复杂。

为了降低生产过程中微生物污染的风险以及贮存、使用过程中微生物生长和污染的风险，需要考虑以下问题。

在制备时尽量减少产品内的微生物污染。①使用微生物活性低的成分。特别注意水、辅料、容器和瓶盖的微生物质量。所有生产批次的总微生物计数应该通过严格的且被合理验证的限度进行控制。②评估天然病原体在制剂中生存和生长的可能性。③研究终产品灭菌的可能性。对于不太复杂的处方，这通常是一个可行的选择，但对复杂处方，这可能会导致生产和工艺验证的稳定性问题。

在首次开封前，应尽量减少产品内的微生物滋生。①开发具备固有杀菌或抑菌特性的处方，例如高渗透压溶液。然而，这种处方可能会刺激肠道，引起恶心或呕吐，并与新生儿坏死性小肠结肠炎的发生有关。因此，可以考虑给药前立即用液体或食物稀释制剂，但应进行相应的评估。②贮存在冰箱中（除非无菌）。

首次开封后，应尽量减少产品内的微生物污染及滋长。①用单剂量容器提供制剂。②贮存在冰箱里。③进行适当的使用中稳定性试验，规定在首次开启后失效时间。

2.4 其他制剂

BP 在不同剂型的通则中均有不同程度的提及抑菌剂使用时受到的限制和须满足的前提条件，总体上要求当处方中使用抑菌剂时，须向监管当局证明其添加的必要性和有效性，并在标签说明书中明确抑菌剂的种类和用量。另外，还明确了某些制剂不得添加抑菌剂的情况，如单次注射剂量超过 15 ml（除非另有理由）；由于医学原因，抑菌剂不被接受的注射途径，如脑膜内、硬膜外、鞘内或任何可进入脑脊液的途径，或眼内、眼后给药；输液（给

药体积大）不得添加抑菌剂；采用单剂量包装的玻璃体植入剂、吸入用非加压计量制剂、雾化液体制剂等，除非有其他理由和授权批准，否则不得含抑菌剂。

3 注册申报资料要求

目前我国尚未针对抑菌剂制定具体的申报要求，EMA 和 WHO 均有提出一些指导建议，尤其是 EMA，于 2003 年专门发布了《使用辅料抗氧剂和抑菌剂的药品上市申请注册申报要求指南》（草案）（1997 年的更新版本）[16]，在该技术指南中明确了应在通用技术文档（common technical document，CTD）申报资料模块 3 的 P 部分（即 P.1、P.2、P.4、P.5、P.8）中提交的相关信息应包括：①使用抑菌剂的原因；②抑菌效力证明；③成品中的控制方法；④成品标签信息；⑤安全性信息。此外，ICH Q6A 及 EMA 发布的其他相关指南也值得参考。

本研究主要阐述 EMA 对含有抑菌剂的药品申报资料的要求。

3.1 P.1 产品组成

应列出产品所有辅料，包括通俗名称、质量、使用目的和相关标准。应提供抑菌剂的化学名（命名可参考 EP）并明确 RN-CAS 号，说明使用目的。

3.2 P.2 产品开发

应根据《产品开发和工艺验证指导原则》，说明辅料（必要时包括型号）种类和用量的选择依据。申请人在研究过程中应证明抑菌剂添加的必要性及其与药品中其他组份、包装容器的物理和化学相容性。必须从有效性和安全性方面证明所选抑菌剂浓度的合理性，以便使用最低的浓度来达到所需的抑菌效力。并用欧洲药典（EP）的方法来测定抑菌效力，确定是否达到了所需的抑菌效果。抑菌剂的安全性应有文献和（或）试验数据的支持。

某些情况下，一些抑菌剂不建议使用，列举如下。

①含汞抑菌剂。CPMP 关于硫柳汞的立场文件，与致敏相关的警告声明的实施（CPMP/2612/99）和 EMEA 对于疫苗中有关硫柳汞最新发展的立场声明（EMEA/CPMP/1578/00）都要求严格避免使用这种抑菌剂，除非别无选择，但在这种情况下，应充分证明选择的合理性。

②苯甲醇。其降解产物和代谢物为苯甲醛，对中枢神经系统有毒害作用，不建议用于 2 岁以下儿童的肠外产品。

③苯甲酸酯类（对羟基苯甲酸酯及其衍生物等）。不建议用于任何剂型的肠外产品。

④亚硫酸盐和偏亚硫酸氢盐。

⑤肠外输液不含任何抑菌剂，且因医疗原因一些给药途径（如通过脑池间给药或通过任何其他可进入脑脊液的给药途径或后眼给药）亦不得添加抑菌剂。

3.3 P.4 辅料控制

P.4 辅料控制包括标准（P.4.1）、分析方法（P.4.2）、分析方法的验证（P.4.3）和标准的论证（P.4.4）。分别阐述了欧洲药典或其成员国药典已收载和未收载辅料关于质量控制及分析方法验证的不同要求。总体上，需从以下几个方面论证质量标准制定的合理性。

①应考虑辅料选择和使用的特定目的。确定了在常规试验中必须检查的特性，以及与产品的生物利用度有关的质量属性（见《成品的标准和控制测试》指南）。然而，对于常见辅料，例如，对已经在类似药品中使用了很长一段时间且其特性和性能没有显著变化的辅料，并不要求系统的说明标准的制定依据。

②对于固体和半固体剂型，如有必要，应提供辅料相关特性的信息。通常需要进行特殊测试，例如，验证辅料乳化和分散的能力，或测量黏度等。

③当在新的给药途径中使用辅料时，需要提供适当的数据。

④对已列入欧洲药典，或未列入欧洲药典但列入成员国药典和已在药品中使用的其他常见辅料，通常不要求说明标准的制定依据。然而，关于 P.2.1.2 节中定义的特性，任何相关的标准项目都需进行论证，例如，与微晶态有关的筛析等。

⑤人类或动物来源的辅料（P.4.5）应按要求提供病毒安全性和传染性海绵状脑病（transmissible

spongiform encephalopathies，TSE）风险说明。

⑥新辅料（P.4.6）应建立与新的原料药要求相同的数据档案。

分析方法、限度的制定应基于递交的申报资料。

3.4 P.5 产品质量控制

除了《成品的标准和控制测试》指南中所设定的情况外，成品放行标准应包括处方中抑菌剂的鉴别和含量测定，产品货架期标准还应包括抑菌剂的含量限度，且抑菌剂的控制应符合 ICH Q6A 指南。

3.5 P.8 稳定性

成品理化性质的维持取决于辅料的性质和稳定性。对于新辅料，应按照新原料药的要求提供稳定性数据。

注册申请应遵循关于新剂型稳定性的现行 QWP/CPMP 指南，并确保抑菌剂在成品的整个货架期内的含量水平。此外，应使用欧洲药典收载的方法来测定抑菌剂的效力，需在成品的有效期末期和货架期标准的下限处测定。前者是必要的，即使在贮存过程中没有证据表明抑菌剂降解，产品中的其他化学和物理变化可能会影响抑菌剂的功效。对于多剂量的产品，必须确定在模拟使用条件下抑菌剂的功效，测试应在与最终预期使用的相同条件下进行。在已打开或使用过的容器中按照建议的使用中有效期贮存后，测试抑菌剂的有效性也是合适的。

3.6 R 标签

标签必须符合相关 EC 指令《人用药品标签和包装说明书中的辅料》(2001/83/EC) 和 CPMP 关于硫柳汞的立场文件，与致敏相关的警告声明的实施 (CPMP/2612/99)。

但是，如果一种产品使用了不含抑菌剂的多剂量包装，但该产品是油性的，仅用于一次性使用（例如细胞毒性）且由使用者自我保存，则标签和产品信息应标明无抑菌剂。这不仅强调了使用此类产品时相关的风险会增加，而且还有助于医生准确识别不含抑菌剂的产品。

WHO 提出，需在标签（说明书）中注明抑菌剂的种类和用量，应提供抑菌剂不同浓度（由低到高）的筛选过程，以显示选择的用量为最低有效水平。

4 其他关注问题

4.1 已知的某些抑菌剂的安全性风险示例

苯甲酸和苯甲酸盐：①在注射剂中使用苯甲酸、苯甲酸钠和苯甲酸钾可能增加新生儿黄疸的风险；②局部给药时，可能会导致局部刺激反应，应关注对新生儿未成熟皮肤的相关影响。

苯甲醇：①口服给药和注射给药，可能与幼儿严重的不良反应及呼吸系统问题相关；除非医生建议，否则不应给早产儿、新生儿使用；除非医生或药师建议，否则不要在幼儿（<3 岁）中使用超过 1 周；在幼儿体内会蓄积而引起风险；含有苯甲醇的产品肌内注射时可引起儿童臀肌挛缩症；苯甲醇可能会引起注射疼痛。②局部给药可能会导致局部刺激。

有机汞［如硫柳汞、苯汞硝酸（或醋酸、硼酸）盐］：①眼部给药可能会导致过敏反应，应限制使用。②注射给药可能会出现过敏反应。如果曾经在使用疫苗后出现过敏，应予以关注。③局部给药可能引起局部刺激（如接触性皮炎）或者皮肤变色。

苯扎氯铵：EMA 专门发布了关于其使用的问答文件 [18]，对于多数多剂量的鼻腔、眼科和耳科产品，苯扎氯铵是首选的抑菌剂。自 20 世纪 50 年代苯扎氯铵被用作眼药水的抑菌剂以来，至今仍是眼科溶液中最常用的抑菌剂 (2009 年针对欧盟 17 个成员国的调查显示约 74%的眼用制剂采用苯扎氯铵为抑菌剂)，其抑菌浓度为 0.01%～ 0.02%。但临床上，苯扎氯铵可引起眼睛刺激，并可能使软性隐形眼镜变色，亦会导致点状角膜病和（或）中毒性溃疡性角膜病，特别是在频繁或长时间使用或角膜受损的情况下。然而，一般来说，儿童的眼睛对特定刺激的反应比成年人更强烈。如果眼药水引起刺痛（可能是由于防腐剂），可能会影响儿童的依从性。在抗哮喘药物的雾化溶液中作为抑菌剂的苯扎氯铵会引起剂量相关的支气管收缩，特别是在哮喘患者中，并且与呼吸骤停有关。当苯扎氯铵涂在耳朵上时，可能会引起耳中毒。虽然一些报告显示，长期使用含苯扎氯铵为抑菌剂的产品后，不良反应

的发生率有所增加，但无法为一般患者推荐任何安全上限。当苯扎氯铵用于药品中时，应优化浓度，以便使用最低量足够达到欧洲药典抑菌效力的要求。EMA 在问答文件的附件中明确了含有苯扎氯铵的药品（如眼用、鼻用、雾化和吸入、皮肤、口服及粘膜给药等制剂）包装标签上需注明的相关用量信息和使用时存在的安全性风险[18]。

4.2 抑菌效力检查

抑菌剂用量的选择主要基于其抑菌效力的测定，各国药典均收载了测定方法，但也存在些许不同之处，在不同监管机构提交药品上市申请时，需满足当地法规的要求，以准确测得获得满意抑菌效力的最低用量（ChP 等药典均有明确规定）。

ChP 通则 1121 明确，抑菌剂的抑菌效力在贮存过程中有可能因药物的成分或包装容器等因素影响而变化，因此，应验证成品制剂的抑菌效力在效期内不因贮藏条件而降低。

5 总结

通过查阅国内外相关法规和技术文件，可以看出各国均对儿童用药的开发额外关注，除了药物活性成份本身带来的不良反应外，还需特别关注辅料可能引起的安全性问题，尤其是本身具有一定毒性的抑菌剂。

总体上，儿童用药中鼓励开发不含抑菌剂的处方，当不得不使用时，建议结合相同给药途径、同类药品、同类人群中的使用情况，在满足监管当局法规的前提下、充分文献调研的基础上，选择安全性高的抑菌剂且确定其用量为最低有效量（应提供抑菌剂由低到高浓度的筛选过程），并考察抑菌剂与处方中其他组分及包装容器的相容性。关注抑菌剂在整个货架期和包装开启后的使用过程中抑菌性能的变化情况，监测其含量（USP<341> 介绍了常用的测定方法）和抑菌效力，包括考察标准下限时的抑菌能力。

本研究旨在引导研究者关注儿童用药处方开发的特殊之处，了解注册法规要求，为儿童患者提供质量更稳定、安全性更高的药品。

参考文献：

[1] EMA. Regulation(EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending regulation(EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004 [EB/OL]. [2022-08-23]. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32006R1901&qid=1621344437946.

[2] EMA. Regulation(EC) No 1902/2006 of the European Parliament and of the Council of 20 December 2006 amending Regulation 1901/2006 on medicinal products for paediatric use [EB/OL]. [2022-08-23]. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32006R1902&qid=1621344480633.

[3] EMA. European Medicines Agency and European Commission(DG Health and Food Safety) action plan on paediatrics [EB/OL]. (2020-11-12)[2022-08-23]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/european-medicines-agency-european-commission-dg-health-food-safety-action-plan-paediatrics_en.pdf.

[4] EMA. Examples of key binding elements in the PIP decisions [EB/OL]. (2014-5-2)[2022-08-23]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/examples-key-binding-elements-paediatric-investigation-plan-decisions_en.pdf.

[5] WHO. Development of paediatric medicines: points to consider in formulation: WHO Technical Report Series, 970, 2012, Annex 5 [S/OL]. [2022-08-23]. https://www.who.int/publications/m/item/trs970-annex-5-development-of-paediatric-medicines-points-to-consider-in-formulation.

[6] ICH, Draft Guidance for Industry. S11 nonclinical safety testing support development paediatric pharmaceuticals: FDA-2018-D-4524 [EB/OL]. [2022-08-23]. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/s11-nonclinical-safety-testing-support-development-pediatric-pharmaceuticals.

[7] 国家药品监督管理局药品审评中心. 《儿童用药(化学药品)药学开发指导原则(试行)》(2020年12月). [EB/OL]. [2022-08-23]. https://www.cde.org.cn/main/att/download/4efed57cb454fef8fee216e121003c9b.

[8] EMA. Guideline on pharmaceutical development of

medicines for paediatric use [EB/OL]. (2014-2-15)[2022-08-23]. https://www. ema. europa. eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-development-medicines-paediatric-use_en. pdf.

[9] EMA. Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population [EB/OL]. (2006-12-21)[2022-08-23]. https://www. ema. europa. eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-formulations-choice-paediatric-population_en. pdf.

[10] BREITKREUTZ J, BOOS J. Paediatric and geriatric drug delivery [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2007, **4**(1): 37-45.

[11] SHEHAB N, LEWIS C L, STREETMAN D D, *et al*. Exposure to the pharmaceutical excipients benzyl alcohol and propylene glycol among critically ill neonates [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2009, **10**(2): 256-259.

[12] KEARNS G L, ABDEL-RAHMAN S M, ALANDER S W, *et al*. Developmental pharmacology — drug disposition, action and therapy in infants and children [J]. *N Engl J Med*, 2003, **349**(12): 1157-1167.

[13] Anon. "Inactive" ingredients in pharmaceutical products: update (subject review). American Academy of Pediatrics Committee on Drugs [J]. *Pediatrics*, 1997, **99**(2): 268-278.

[14] WHO. WHO Technical Report Series on evaluation of certain food additives [EB/OL]. [2022-08-23]. http://www. who. int/ipcs/publications/jecfa/reports/en/index. html.

[15] CHMP. chmp scientific article 5(3) opinion on the potential risks of carcinogens, mutagens and substances toxic to reproduction when these substances are used as excipients of medicinal products for human use [EB/OL]. (2007-10-18)[2022-08-23]. https://www. ema. europa. eu/en/documents/other/chmp-scientific-article-53-opinion-potential-risks-carcinogens-mutagens-substances-toxic_en. pdf.

[16] EMA. Draft note guidance excipients antioxidants antimicrobial preservatives dossier application_en [EB/OL]. [2022-08-23]. https://www. ema. europa. eu/en/documents/scientific-guideline/draft-note-guidance-excipients-antioxidants-antimicrobial-preservatives-dossier-application_en. pdf.

[17] EMA. EMEA public statement on antimicrobial preservatives in ophthalmic preparations for human use [EB/OL]. [2022-08-23]. https://www. europeansources. info/record/emea-public-statement-on-antimicrobial-preservatives-in-ophthamlimc-preparations-for-human-use/.

[18] EMA. Questions and answers on benzalkonium chloride used as an excipient medicinal products for human use [EB/OL]. [2022-08-23]. https://www. ema. europa. eu/en/documents/scientific-guideline/questions-answers-benzalkonium-chloride-used-excipient-medicinal-products-human-use_en. pdf.