

Руководство по определению возможности использования
лекарственной формы в педиатрической практике или на
ограниченной части педиатрической популяции

СОДЕРЖАНИЕ

ИСХОДНЫЕ ДАННЫЕ И ЦЕЛЬ	3
1. НОВОРОЖДЕННЫЕ, МЛАДЕНЦЫ И ДЕТИ	4
2. СПОСОБЫ ВВЕДЕНИЯ	9
3. ВОЗРАСТ, РАЗВИТИЕ И ОПТИМАЛЬНАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА	26
4. ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА	29
5. ВКУС, ЗАПАХ И ТЕКСТУРА	31
6. ПРЕПАРАТЫ С ЗАМЕДЛЕННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ	34
7. УСТРОЙСТВА ДЛЯ ДОСТАВКИ ДОЗЫ	34
8. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ, КОТОРЫЕ СЛЕДУЕТ РАССМОТРЕТЬ	36
ПРИЛОЖЕНИЕ 1	38
ПРИЛОЖЕНИЕ 2	43
БИБЛИОГРАФИЯ И ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА	46

ИСХОДНЫЕ ДАННЫЕ И ЦЕЛЬ

- Разработка лекарственных препаратов для детей, особенно тех, которые подходят для детей первых лет жизни, может представлять трудность для ученого-фармацевта. Доступны только ограниченные сведения о приемлемости различных лекарственных форм, объемах введения лекарств, размере лекарственной формы, вкусе и, что важно, приемлемости и безопасности вспомогательных веществ в зависимости от возраста и уровня развития ребенка.
- Многие лекарственные препараты в настоящее время недоступны в лекарственных формах, подходящих для введения детской популяции. Следовательно, работники здравоохранения часто прибегают к подготовке и введению неразрешенных лекарственных форм путем обработки лекарственных форм для взрослых.
- В плане исследования у детей должны быть описаны любые меры по адаптации лекарственной формы лекарственного средства в целях обеспечения того, чтобы его использование было более приемлемым, легким, безопасным или более эффективным для разных подгрупп детской популяции.
- Целью настоящего документа является помощь в разработке лекарственных препаратов для детей, позволяющих новорожденным, младенцам и детям всех возрастов, а также лицам, осуществляющим уход за ними, иметь доступ к:
 - ряду разрешенных лекарственных форм, позволяющих безопасное и точное введение лекарственного препарата, что повышает комплаентность и соответствие требованиям, предъявляемым к минимальному воздействию на образ жизни, а также снижает риск ошибок дозирования;
 - препаратам, содержащим только вспомогательные вещества, которые, как известно, являются безопасными и эффективными для возраста пациента педиатрического профиля;
 - лекарственным формам, безопасно и эффективно адаптируемым к потребностям пациентов педиатрического профиля, если подходящие коммерческие лекарственные формы недоступны.
- Следовательно, данный документ был подготовлен для обобщения имеющейся информации о лекарственных формах для детей и использования примеров разрешенных препаратов для детей для инструктирования всех сторон, участвующих в разработке и изготовлении лекарственных средств, в улучшении доступности подходящих лекарственных форм для детей. Документ не предназначен для использования в качестве нормативного руководящего документа, который определяет выполняемые требования.

1. НОВОРОЖДЕННЫЕ, МЛАДЕНЦЫ И ДЕТИ

1.1 Введение

Младенчество и детство - это периоды быстрого роста и развития. Различные органы, системы организма и ферменты, которые подвергаются воздействию активных и вспомогательных веществ, обычно развиваются постепенно, но с разной скоростью. Доза варьируется в течение периода младенчества и детства, в более поздних периодах детства часто следуют изменения площади поверхности тела и массы тела, так что дозы указываются как количество/м² или количество/кг. Дозы могут быть указаны для разных возрастных групп. Фармакокинетическая, фармакодинамическая реакции на вещества и побочные реакции могут также варьировать в зависимости от возраста.

Новорожденные, младенцы и дети постепенно развивают свои познавательные и двигательные навыки, включая координацию. Их зависимость от родителя или лица, осуществляющего уход и питание, также соответствует их способности переносить или принимать различные фармацевтические лекарственные формы. Некоторые пациенты педиатрического профиля с ограниченными возможностями отстают от своей возрастной группы. Возраст, при котором дети могут нести ответственность за прием лекарственных средств, будет сильно варьировать. У детей старшего возраста и подростков образ жизни и давление со стороны сверстников могут повлиять на комплаентность.

Величина доз, необходимых в период детства, может варьировать в 100 раз, способность справляться с различными лекарственными формами также может значительно варьировать. Таким образом, если лекарственный препарат должен использоваться во всех возрастных группах, должен быть доступен целый ряд различных лекарственных форм, обеспечивающих различные дозировки или концентрации, чтобы обеспечить простое, точное и безопасное дозирование.

1.2 Определения возраста

В Руководстве по клиническому исследованию лекарственных средств у детской популяции используются следующие возрастные группы в соответствии со стадиями развития.

- Недоношенные новорожденные младенцы
- Доношенные новорожденные младенцы (0-27 дней)
- Младенцы и дети младшего возраста (от 1 месяца до 23 месяцев)
- Дети (2-11 лет)
- Подростки (12-16 лет или 18 лет)

Указанные диапазоны возрастов отражают биологические изменения - изменения после рождения; ранний ростовой скачок; постепенный рост с 2-12 лет; пубертатный и подростковый ростовые скачки; развитие до уровня зрелости взрослого человека. Возрастная группа 2-11 лет может быть дополнительно подразделена с точки зрения способности ребенка принимать и использовать разные лекарственные формы, например, на детей дошкольного возраста (2-5 лет) и детей школьного возраста (6-11 лет), как описано в таблице 3.1.

Возрастающая выживаемость недоношенных младенцев III степени недоношенности в гестационном возрасте 23-24 недели с крайне низкой массой тела при рождении < 1000 г представляет собой особые проблемы фармацевтики в категории «недоношенных», в основном связанные с величиной дозы.

1.3 ВЛИЯНИЕ НА ВВЕДЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

1.3.1 Способность

Способность использовать различные лекарственные формы сильно варьирует. Это в основном касается возраста, физического развития и способности к координации, а также психологического развития и понимания. Способность эффективно использовать различные ингаляторные устройства хорошо иллюстрирует это с постепенным прогрессированием от удерживания камеры с маской, подкладки, устройства, запускаемого дыханием и дозирующего ингалятора от младенца до подростка. Основная проблема заключается в том, в каком возрасте дети могут безопасно глотать твердые пероральные лекарственные формы, такие как таблетки или капсулы. Опять же, это, как правило, фактор возраста и состояния здоровья, но есть значительные различия между пациентами, примерно же это происходит в среднем около 6 лет. Вкус, запах и текстура будут важными факторами для любого лекарственного средства, вводимого перорально. Кроме того, скорость растворения и способность удерживать лекарства в месте всасывания будут важны при буккальном или сублингвальном введении. Маловероятно, что дети будут переносить повторное введение лекарственных средств, которые причиняют дискомфорт, болезненны или подвергают стрессу.

1.3.2 Влияние заболевания

Острые

Пациенты педиатрического профиля, у которых острое заболевание, могут быть напуганы и менее общительны, чем обычно, особенно если у них повышена температура тела или же они испытывают боль. Жидкие лекарственные средства могут быть предпочтительнее, так как больной ребенок может поперхнуться при приеме твердой лекарственной формы, но жидкости могут выплевываться, что затрудняет их прием. Рвота может также быть признаком болезни, требующим ректального введения или инъекции.

Длительные

Пациентов педиатрического профиля с длительным заболеванием, требующим продолжительного лечения, можно убедить и обучить принимать твердые лекарственные формы с относительно раннего возраста около 3-5 лет. Это особенно верно, если вкус является проблемой при приеме жидких альтернатив. Регулярные инъекции могут переноситься, но могут потребоваться методы отвлечения внимания, соответствующие возрасту, и другие способы для уменьшения боли.

Предпочтительно предлагать ряд лекарственных форм, чтобы у пациентов педиатрического профиля и у лиц, осуществляющих уход, был выбор, поскольку после этого может быть улучшена комплаентность в течение длительного периода.

1.3.3 Удобство для родителей / лиц, осуществляющих уход

Родители или взрослые лица, осуществляющие уход, несут ответственность за введение лекарственных препаратов многим пациентам педиатрического профиля. Хотя предпочтение ребенка определенной лекарственной формы важно, следует также обратить внимание на легкость введения препарата родителем или лицом, осуществляющим уход. Введение ректальных лекарственных препаратов может быть нераспространенным и затрудненным в некоторых чрезвычайных ситуациях.

1.3.4 Дошкольные учреждения и школа

Многие дети дошкольного возраста посещают детские сады или дошкольные учреждения, в которых за ними ухаживают лица, не являющимися их родителями. Дети школьного возраста обычно находятся под присмотром учителя или помощника учителя, но к школе может быть прикреплена медсестра. Препараты длительного действия могут избавить от необходимости введения во время школьных занятий. Тем не менее, все больше признается необходимость введения лекарственных средств детям в течение дня в школе, если препараты длительного действия не подходят. Введение лекарственных средств в условиях школы может быть облегчено соответствующей и подходящей лекарственной формой или системой доставки лекарственного препарата.

1.3.5 Подростковый возраст

Информация о лечении лекарственными средствами во время полового созревания недостаточна.

Подростки могут быть непослушными и отказаться от лекарственных средств, которые они ранее принимали.

У них развивается независимость от взрослых и обычно они сами несут ответственность за свой прием лекарственных средств.

Изменения в образе жизни означают, что дискретные, переносные лекарственные формы становятся все более важными.

1.3.6 Инвалидность

Некоторые пациенты педиатрического профиля имеют тяжелую физическую и/или психическую инвалидность и не могут принимать свои лекарственные средства. Им могут потребоваться питательные трубки, так что энтеральные лекарственные средства должны быть жидкими или обрабатываемыми препаратами, позволяющими им проходить через трубки малого диаметра. Важное значение имеет взаимосвязь с энтеральным введением и аппаратами для введения лекарственных средств.

Данные пациенты педиатрического профиля могут не проявлять явно боль или дискомфорт и не могут описать побочные эффекты лекарственных препаратов или свои предпочтения.

1.3.7 Культурные различия

Могут быть различия в приемлемости различных путей введения в разных странах, а также по разным религиям. Например, в Великобритании обычно не предпочитают ректальный путь введения лекарственных средств.

Культурные различия могут также возникать в отношении вкуса.

1.4 ВОЗРАСТНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Знание о процессах обмена лекарственного средства, которые происходят в младенчестве и детстве, позволяют понять различия в дозе и частоте приема препарата, а также различия в биодоступности. Каждый из данных факторов имеет важное значение при определении оптимальной лекарственной формы для разных возрастных групп. Ниже приводится краткое изложение, но для получения более подробной информации читателям следует обратиться к библиографии.

1.4.1 Всасывание

Возрастные изменения, например, желудочно-кишечного тракта и кожи, могут значительно изменить показатель и степень биодоступности.

Пероральное

РН желудка относительно высок в неонатальном периоде; опорожнение желудка увеличивается; перистальтика кишечника созревает в младенческом возрасте, происходят изменения в висцеральном кровотоке и кишечных ферментов метаболизирующих лекарственные средства, микрофлоры и белков-переносчиков. Существует несколько опубликованных исследований биодоступности, но в целом у новорожденных и младенцев скорость всасывания медленнее, чем у старших пациентов педиатрического профиля.

Буккальное

Существует мало информации о возрастных изменениях слизистой оболочки рта, но у пациентов педиатрического профиля может быть более высокая проницаемость слизистой оболочки по сравнению со взрослыми пациентами (1).

Внутримышечное

Существует мало информации о всасывании веществ, вводимых внутримышечным путем у младенцев и детей. Имеются данные о сниженном мышечном кровотоке и сокращениях мышц у новорожденных, но всасывание может быть увеличено за счет богатого запаса капилляров. Таким образом, внутримышечное всасывание может быть больше у младенцев, чем у детей старшего возраста.

Местное

Младенцы и дети младшего возраста имеют большее отношение площади поверхности тела к весу, чем у взрослых. Вещества, всасываемые через кожу, имеют потенциал для достижения более высокого уровня крови и тканях и могут приводить к токсичности (например, подавление надпочечников местными кортикостероидами). Роговой слой у новорожденных тонкий, в течение всего периода детства степень перфузии и гидратации эпидермиса больше, чем у взрослых. Чрескожное всасывание может быть увеличено, а общее действие усиливается за счет высокого отношения площади поверхности тела к весу.

Ректальное

Удерживание суппозитория может быть затруднительным для детей младшего возраста. Биодоступность некоторых веществ может быть неустойчивой.

Легочное

Депонирование и всасывание через слизистую оболочку легких может быть полезным, неинвазивным способом введения для общего действия; препараты, предназначенные для местного действия, могут всасываться и вызывать системные побочные эффекты.

Назальное

Значительное всасывание активных лекарств, предназначенных для местного действия, может привести к системным нежелательным эффектам, но всасывание через слизистую оболочку носа также может обеспечить полезный путь введения. Некоторые пациенты педиатрического профиля будут предпочитать интраназальное введение инъекциям. Раздражение слизистой оболочки лекарственным препаратом может быть болезненным или вызвать «насморк». Отек слизистой оболочки носа и секреции могут влиять на всасывание препарата.

1.4.2 Распределение

Существуют возрастные изменения состава тканей тела, связывания с белком и активных транспортных механизмов. Гематоэнцефалический барьер в младенчестве считается незрелым, но информации о его созревании мало.

Вода/жир в организме

Доля воды в организме на кг массы тела в первые недели жизни высока и постепенно снижается, тогда как доля жира в организме низкая (особенно у недоношенных новорожденных) и увеличивается до достижения максимальной доли в возрасте около 1 года. Большая часть воды в организме является внеклеточной у детей младшего возраста. Таким образом, водорастворимые вещества (например, аминогликозиды) будут иметь более высокий объем распределения в младшем возрасте, тогда как жирорастворимые вещества (например, диазепам), как ожидается, могут иметь наибольший объем распределения у детей позднего периода младенчества и детей старшего возраста.

Связывание белка

Количество и состав белков, связывающих лекарственные препараты, постепенно меняются во время младенчества, при этом связывание с белком, как правило, снижается у новорожденных и младенцев, так что большая доля лекарств, высокосвязанных с белком, свободна и активна в плазме. В течение неонатального периода конкурирующие вещества, такие как билирубин и свободные жирные кислоты, могут также влиять или находиться под влиянием связывания белков лекарственными препаратами.

1.4.3 Обмен веществ

Основным местом метаболизма лекарственных препаратов является печень, включая реакции фазы 1, такие как реакции окисления и восстановления и фазы 2, такие как конъюгация с глюкуроновой кислотой и сульфатирование. Метаболизм превращает жирорастворимые соединения в соединения с большей растворимостью в воде для выведения с мочой или желчью. В целом, клиренс веществ, метаболизирующихся в печени, у детей выше, чем у взрослых, что требует более высоких доз на кг массы тела.

Основным метаболическим путем для реакций фазы 1 является окисление с использованием ферментов, зависящих от цитохрома P450 (CYP), и эти ферменты, как правило, незрелые при рождении, достигают максимальных значений в возрасте около 2 лет. Печеночный клиренс некоторых веществ, например, карбамазепина, теофиллина будет больше на кг массы **ЗАМЕНИТЬ ПО ТЕКСТУ** тела, чем у взрослых. Различные семейства ферментов CYP созревают с разной скоростью, и могут быть значительные индивидуальные колебания.

Реакции фазы 2 включают глюкуронидацию и сульфатирование. Участвуют в реакциях многочисленные ферменты, и они развиваются с разной скоростью, так что метаболизм веществ в младенчестве может значительно варьироваться как качественно, так и количественно. Новорожденные неспособны эффективно конъюгировать бензойную кислоту, и это имеет большое значение для использования бензилового спирта в качестве вспомогательного вещества в этой возрастной группе, поскольку его метаболит - бензойная кислота - может накапливаться и является токсичным.

Онтогенез и фармакогеномика метаболизирующих ферментов для активных препаратов привлекают все большее внимание, но информации о влиянии на вспомогательные вещества мало.

1.4.4 Выведение почками

Водорастворимые вещества и метаболиты могут выводиться из организма посредством клубочковой фильтрации, например, гентамицин или посредством трубчатой секреции, например, пенициллины. Оба процесса при рождении незрелые, а их развитие до уровня у взрослых может занять 6-12 месяцев.

1.5 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Не может быть ни одной лекарственной формы, которая бы идеально подходила для пациентов педиатрического профиля всех возрастов, так что предпочтительным будет иметь в подборке ряд лекарственных форм. Важно рассмотреть следующие вопросы:

- Минимальная частота приема препарата
- Одна лекарственная форма подходит для всех или для всего ряда
- Минимальное воздействие на образ жизни
- Минимальные, нетоксичные вспомогательные вещества
- Удобное, простое и надежное введение
- Легко производимый, простой, стабильный
- Стоимость и рентабельность

2. СПОСОБЫ ВВЕДЕНИЯ

2.1 Пероральное введение

Пероральный способ введения обычно используется для введения лекарственных средств для пациентов педиатрического профиля, и поэтому многие лекарственные средства должны быть доступны как в жидких, так и в твердых пероральных лекарственных формах. Разнообразие различных доступных пероральных лекарственных форм, таких как растворы, сиропы, суспензии, порошки, гранулы, шипучие таблетки, таблетки для рассасывания, жевательные таблетки и жевательные резинки, мини-таблетки, инновационные гранулы, обычные таблетки и капсулы с немедленным и замедленным высвобождением, делают этот способ чрезвычайно полезным для введения лекарственных препаратов пациентам педиатрического профиля с широким возрастным разбросом (см. Раздел 3).

В этом разделе рассматриваются различные типы пероральных лекарственных форм, которые доступны для применения у детей, и основное внимание уделяется ключевым факторам для повышения их качества и приемлемости для педиатрической популяции. Для всех пероральных лекарственных форм приемлемый вкус критичен для комплаентности и конкордантности. Важность оценки вкуса при разработке пероральных препаратов для детей более подробно обсуждается в Приложении 2.

2.1.1. Жидкая лекарственная форма

Жидкие лекарственные формы включают растворы, сиропы, суспензии, эмульсии и наиболее подходят для младших пациентов педиатрического профиля (например, от рождения до 8 лет), которые не могут глотать капсулы или таблетки.

Объем дозы является основным фактором приемлемости жидкой лекарственной формы. Типичные целевые объемы дозы для детских жидких лекарственных форм составляют <5 мл для детей до 5 лет и <10 мл для детей 5 лет и старше. Однако, чем приятнее на вкус препарат, тем выше допустимый объем дозы. Большие дозы могут быть неудобными как для пациента, так и для лица, осуществляющего уход.

Пероральные растворы очень малых объемов дозы (например, пероральные капли и концентраты) могут быть разработаны с рекомендацией по разбавлению в напитке, часто во фруктовом соке или молоке для улучшения вкусовых качеств.

Важно, чтобы производители предоставляли информацию о приемлемых разбавителях для обеспечения удовлетворительной стабильности и оптимизации вкуса. Кроме того, объемы разбавления должны быть сведены к минимуму, чтобы снизить риск неполного приема внутрь и недостаточной дозы.

Суспензии могут быть очень полезными для препаратов из веществ с плохими вкусовыми характеристиками, поскольку, минимизируя количество лекарственного средства в растворе, можно улучшить вкусовые качества препарата. Кроме того, суспензии могут способствовать более высокому содержанию действующего вещества, чем в растворах, и, следовательно, могут уменьшить объем дозы. Суспензии, содержащие гранулы с покрытием или ионообменные смолы, могут быть полезны для замедления высвобождения лекарственного средства. Однако, если вкусовые характеристики и высвобождение лекарственного средства являются подходящими, растворы предпочтительнее суспензий за счет большей приемлемости при приеме внутрь. Кроме того, для суспензий необходимо предоставить достаточную информацию о необходимости встряхивания препарата для обеспечения правильного дозирования.

2.1.2. Пероральные шипучие лекарственные формы

Пероральные шипучие лекарственные формы включают таблетки, гранулы и порошки, которые растворяются в воде до введения. Шипучие препараты являются альтернативой жидким лекарственным формам для веществ с недостаточной стабильностью в водных средах. Они также лучше транспортабельны, чем обычные жидкие лекарственные формы.

При разработке шипучих лекарственных форм следует учитывать следующие моменты:

- Шипучие препараты всегда должны быть полностью растворены до введения, и для этого могут потребоваться большие объемы разбавителя, что может быть проблематичным для детей. Следовательно, полезно указать минимальный объем, в котором может быть растворен/диспергирован шипучий препарат, а также растворимость лекарственного средства, чтобы при необходимости можно было вводить фракционированные дозы.
- Чтобы свести к минимуму возможность приема бикарбоната, детям следует дать указание не пить раствор до тех пор, пока не пройдет шипение.
- Поскольку шипучие таблетки обычно содержат высокие концентрации ионов натрия и / или калия, они могут подходить не для всех пациентов, например, они не подходят пациентам с почечной недостаточностью.

2.1.3. Пероральные порошки и системы доставки в форме отдельных частиц

Для веществ, которые не являются стабильными, или вкус которых не может быть замаскирован в жидких препаратах, поощряются порошки или лекарственные формы в виде отдельных частиц (например, драже, гранулы и мини-таблетки). Их можно вводить непосредственно в ротовую полость пациента педиатрического профиля или путем смешивания предписанной дозы с небольшим количеством мягкой пищи или с напитком перед введением. Препараты могут поставляться в бутылке с дозирующей ложкой или в саше с однократной дозой. Они также могут поставляться в виде капсул, содержимое которых можно высыпать в пищу.

В информации о фармацевтическом препарате должны указываться, какие общедоступные продукты подходят для смешивания с препаратом, а также перечислены продукты, которых следует избегать из-за проблем со стабильностью, совместимостью или вкусом.

2.1.4. Лекарственные формы для рассасывания

Лекарственные формы для рассасывания могут содержать таблетки для рассасывания, лиофилизированные капсулы и тонкие пленки, и помещаться в ротовую полость, где они рассасываются или «растворяются» на языке. Лекарственные формы для рассасывания имеют большое значение для детей, поскольку их легко принимать, они не требуют добавления воды и, так как рассасывание происходит быстро, трудно выплюнуть лекарство, и это может обеспечить ряд доз, подходящих для применения у детей младшего возраста.

В настоящее время для использования у детской популяции разрешено только несколько препаратов и только в возрасте старше шести лет.

Различные лекарственные формы для рассасывания будут отличаться по времени их рассасывания, ощущениям во рту, потенциалу маскировки вкуса и разрабатываемым дозам. Вкус будет особой проблемой, так как препарат может содержать только ограниченное количество подсластителей и ароматизаторов, которые могут быть включены в данную лекарственную форму. Использование нерастворимых форм солей и/или технологий маскирования вкуса, таких как покрытие частиц, можно рассматривать как улучшающие вкусовые качества. Следует отметить, что, хотя эти стратегии уменьшают растворение во рту и, следовательно, восприятие вкуса, они могут влиять на фармакокинетические характеристики.

2.1.5 Жевательные таблетки

Жевательная таблетка - ценная детская лекарственная форма для детей от 2 лет и старше. Они считаются безопасными в младших возрастных группах, если прием контролируется для обеспечения тщательного жевания, чтобы уменьшить риск вдыхания или проглатывания фрагментов таблетки.

Жевательные таблетки должны распадаться плавно и быстро. В идеале, препарат должен содержать некариесогенные подсластители. К видам препаратов, доступных в виде жевательных таблеток, относятся антациды, антибиотики, противосудорожные средства, анальгетики, противоастматические средства, витамины и препараты для лечения простудных/аллергических заболеваний.

2.1.6 Жевательная резинка

Медицинская жевательная резинка используется только для относительно небольшого количества препаратов для детей, таких как дименгидратин и фторид. Однако она может быть подходящей лекарственной формой для детей, так как большинство детей в возрасте 6 лет и старше знакомы с жевательной резинкой. Жевательная резинка принимается легко, не требует добавления воды и может приниматься в любом месте.

Возможно замаскировать неприятный вкус активных веществ подсластителями и ароматизаторами, добавляемыми в жевательную резинку. Выделение активных веществ контролируется различными способами, такими как солиubilизаторы, ионный обмен, инкапсулирование и количество основы жевательной резинки. Следует определить минимальное время жевания, необходимое для обеспечения полного высвобождения требуемой дозы.

Однако, поскольку жевательная резинка также оценивается детьми, как кондитерское изделие, необходимо принять меры для ограничения их доступа к любой медицинской жевательной резинке.

2.1.7. Таблетки и капсулы

Твердые пероральные лекарственные формы, такие как таблетки и капсулы, могут обеспечить преимущества большей стабильности, точности дозирования и улучшенной транспортабельности над жидкими лекарственными формами. Вкус препарата редко бывает проблемой при применении пленки и/или сахарного покрытия, используемых для улучшения вкусовых качеств. Основным ограничением для использования в педиатрии является то, что твердые пероральные лекарственные формы могут представлять значительные проблемы для детей младшего возраста и подростков, которые испытывают трудности с глотанием. Возраст, при котором дети могут глотать целые таблетки или капсулы, сильно зависит от человека, а также от обучения и поддержки, которые они получают от медицинских работников и лиц, обеспечивающих уход. Примечательные данные свидетельствуют о том, что при поддержке и обучении дети в возрасте < 6 лет могут научиться принимать твердые лекарственные формы, особенно при длительном лечении и/или когда сталкиваются с неприятными жидкими препаратами в качестве альтернативы. Размер таблеток и капсул должен быть как можно меньше. Дозирование нескольких мини-таблеток может быть предпочтительнее одной, более крупной лекарственной формы и может обеспечить гибкость дозирования. Также следует учитывать отметку таблеток, чтобы обеспечить точное разделение на половинки или четверти.

Одним из ключевых преимуществ твердых лекарственных форм является то, что они дают возможность для разработки препаратов с замедленным высвобождением, что технически более сложно при жидких лекарственных формах. Доступность лекарственных форм для детей с замедленным высвобождением более подробно обсуждается в разделе 6.

2.2 Буккальный и сублингвальный способы введения

2.2.1 Преимущества и недостатки буккального / сублингвального способов введения

Пероральный трансмукозальный способ введения имеет некоторые преимущества перед пероральным путем. Вкус является одним из основных определяющих факторов времени контакта со слизистой оболочкой и имеет особое значение для препаратов, специально предназначенных для детей. Основными ограничениями, связанными с этим способом введения, являются отсутствие совместных усилий детей, их проблемы координации и риск удушья и аспирации. Точность дозирования также является ключевой проблемой, поскольку перорально-мукозальные лекарственные формы могут быть проглочены или выплюнуты до их достаточного всасывания.

2.2.2 Перорально-мукозальные лекарственные формы и вопросы для рассмотрения при разработке

Применимость перорально-мукозальных лекарственных форм в лечении пациентов педиатрического профиля должна оцениваться по вопросам безопасности и комплаентности, и в целом зависит от возраста ребенка.

- Буккальные или сублингвальные таблетки: Буккальные таблетки предназначены для медленного рассасывания, чтобы обеспечить эффект длительного высвобождения, тогда как таблетки для сублингвального применения растворяются быстро и обеспечивают быстрый фармакодинамический ответ. Ограничения включают ограниченное количество успешных кандидатов на применение лекарства, ограниченные размеры щечного кармана и подъязычной области, а также вопросы вкусовых качеств и местного раздражения (1). По соображениям безопасности и неопределенности в отношении совместных усилий данный тип препарата не подходит для детей младшего возраста.
- Муко-адгезивные препараты предназначены для удержания в полости рта путем адгезии к эпителию слизистой оболочки и могут модифицировать системное всасывание лекарственного средства на месте применения. Они могут поставляться в виде муко-адгезивных буккальных таблеток или других твердых и полутвердых препаратов. Эти формы могут быть даже пригодны для детей младшего возраста, но необходима более подробная оценка.
- Леденцы представляют собой жесткие, твердые лекарственные формы, предназначенные для растворения или рассасывания в полости рта. Они, как правило, предназначены для локального введения активных веществ в рот и глотку, но также могут содержать вещества для системного всасывания. Данная лекарственная форма может быть приемлемой только для детей старшего возраста.
- Жевательная резинка высвобождает активное вещество в слюну во время жевания и может использоваться как для местного, так и для общего лечения. Жевательную резинку следует жевать в течение определенного периода времени (обычно 10-20 минут), чтобы обеспечить высвобождение предполагаемой дозы, а затем следует удалить остаток. Данная лекарственная форма может быть приемлемой для детей в возрасте 6 лет и старше.
- Жидкие препараты (например, перорально-мукозальные капли, спрей) представляют собой растворы, эмульсии или суспензии, предназначенные для местного или общего действия. Их наносят путем закапывания, опрыскивания или распыления (ротовой шприц) в полость рта или на определенную часть полости рта. Применимость должна оцениваться на индивидуальной основе.

2.3 НАЗАЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ

2.3.1 Преимущества и недостатки назального введения

Многие лекарственные средства, вводимые в носовой проход, предназначены для локализованного действия на слизистую оболочку и нижележащие ткани. Примерами являются местные противоотечные средства или противовоспалительные лекарственные средства, используемые для лечения ринита или заболеваний, связанных с аллергией. Однако, назальный способ введения обеспечивает прямой доступ к большому кругу кровообращения и может быть привлекательной (без иглы) альтернативой инвазивным введениям.

Назальное введение может привести к нежелательному общему действию, может вызвать раздражение слизистой оболочки или вызвать боль и быть неэффективным при обильных выделениях.

2.3.2 Назальные лекарственные формы и вопросы для рассмотрения при разработке

Разработка назальных препаратов местного действия должна быть направлена на минимальное всасывание препарата в слизистую оболочку носа и максимальное время удерживания. В отличие от этого, препараты общего действия требуют эффективного всасывания в кровоток. Назальные препараты представляют собой жидкие, полутвердые или твердые препараты, предназначенные для введения в полость носа для получения общего или местного действия:

- Капли для носа предназначены для закапывания в носовую полость и обычно поставляются в упаковке для многократного приема с подходящим дозирующим устройством. За счет недостаточной достоверности характеристик дозирования капли для носа не рекомендуются для применения сильнодействующих (общего действия) препаратов. С анатомической точки зрения, капли для носа могут быть предпочтительными для младенцев, поскольку их полость носа настолько мала, что одна или две капли могут покрывать всю слизистую оболочку.
- Спрей для носа вводится в носовую полость для местного и/или общего действия. Они могут поставляться в гибких бутылках, системах механического дозирования или в контейнерах под давлением (аэрозоли для носа). Применимость традиционной гибкой бутылки ограничена из-за значительной вариабельности дозы. В отличие от этого, системы дозирования под давлением для назального введения (аэрозоли для носа) очень воспроизводимы в дозировании и распределении размеров мелких капель. Основным недостатком является сильное воздействие паров на слизистую оболочку носа, что приводит к местному раздражению (охлаждение) и дополнительно ограничивает область депонирования лекарственного средства. Системы механического дозирования, которые в основном состоят из насоса с дозирующей камерой и приводом, доступны в широком ассортименте и поэтому могут быть выбраны в зависимости от технологических требований (например, двухкамерные системы для нестабильных препаратов) и потребностей целевой группы пациентов. Приводы для применения у детей более тонкие по форме, а объем дозировки сниженный. Приемлемость и комплаентность для детей младшего возраста требует более подробной оценки.
- Порошки для носа дозируются с помощью подходящей системы доставки. Системы дозирования порошка предпочтительно используются для лекарственных веществ, которые более стабильны в сухом и твердом состоянии (например, пептиды и вакцины). Их можно разделить на пассивные и активные системы доставки. Активные системы оснащены механизмом, который позволяет создавать давление и выталкивать порошок в ноздрю. Эти системы особенно подходят для детей.

Оцениваются различные лекарственные вещества для трансназальной доставки в большой круг кровообращения. Назальный сульфентанил, мидазолам и S-кетамин были использованы для предварительной индукции анестезии у детей. Способ введения через нос также привлекает внимание для лечения послеоперационной боли (интраназальное обезболивание, контролируемое пациентом) и диаморфином для снятия боли после травмы. Кроме того, назальное введение пептидов (например, десмопрессина) и вакцин является привлекательным способом с точки зрения эффективности и принятия пациентом. Во время разработки препарата необходимо учитывать свойства лекарственного средства, воспроизводимость и эксплуатационные характеристики устройства, а также анатомию носа и физиологию детской целевой группы. Чтобы обеспечить требуемую модель депонирования в полости носа, систему доставки необходимо адаптировать по объему дозы и размерам носового привода. Препарат должен быть как можно менее раздражающим, без отрицательного влияния на функции слизистой оболочки носа и ресничек. Следует подтвердить, что усилители проникновения безопасны и эффективны у целевой популяции.

2.4 РЕКТАЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ

2.4.1 Введение

Ректальный способ введения может быть использован для достижения либо местного (например, слабительного, противовоспалительного), либо общего (например, жаропонижающего, обезболивающего, противорвотного, противосудорожного, седативного) действий.

В педиатрии, как и при лечении взрослых, ректальные лекарственные формы могут быть показаны по ряду причин:

- пациент не может принимать препараты перорально или пероральный путь противопоказан, например, из-за тошноты и рвоты, непроходимости верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, непрерывной назогастральной аспирации или бессознательности. Типичные примеры лекарств включают суппозитории парацетамола, диклофенака, карбамазепина и домперидона;
- требуется немедленное общее действие, например, для купирования повторных эпилептических припадков (например, ректальный раствор диазепама);
- требуются местные действие, например слабительные препараты (например, суппозитории бисакодила или глицерина) или противовоспалительные препараты (например, суппозитории сульфазалазина или преднизолона);
- Пациент отказывается от пероральной лекарственной формы из-за проблем вкуса.

Однако, при введении ректальных препаратов пациентам педиатрического профиля существует опасность преждевременного выталкивания препарата. Кроме того, конкордантность и комплаентность могут быть ниже, чем при приеме пероральных лекарственных форм, поскольку ректальный способ введения плохо принимается пациентами и лицами, осуществляющими уход, в определенных странах и культурах.

2.4.2 Лекарственные формы и вопросы для рассмотрения при разработке

Суппозитории - ректальная лекарственная форма наиболее распространенная у детей. Другие лекарственные формы включают кремы, мази, гели, пены, желатиновые капсулы и растворы или суспензии в клизмах малого объема (<20 мл) или большого объема (>67,5 мл). Ректальные препараты в настоящее время часто доступны только в дозах, подходящих для взрослых и пациентов педиатрического профиля старшего возраста.

Суппозитории должны быть доступны в различных дозах для разных возрастных групп. Размер суппозитория должен быть связан с возрастом пациента. Как правило, суппозитории для младенцев весят приблизительно 1 г, что составляет половину веса препарата для взрослых.

Объем клизмы должен быть связан с их функцией (местное или общее действие) и с возрастом ребенка. Объемы клизмы для системного лечения у больных педиатрического профиля должны быть как можно меньше для достижения точной доставки, хорошего всасывания и отсутствия раздражения. Могут быть приемлемы объемы 1-5 мл, в зависимости от возраста и доставляемой дозы. Устройство доставки дозы должно обеспечивать простую доставку; ректальная трубка не должна вызывать травмы и должна иметь длину, соответствующую возрасту ребенка. Использование масштабированных устройств (предварительно заполненные шприцы с «ректальным наконечником») облегчит индивидуальное дозирование, в отличие от устройств по принципу «все или ничего», и может уменьшить потребность в многократных дозах.

Вспомогательные вещества, используемые в ректальных препаратах, не должны раздражать слизистую оболочку прямой кишки младенцев и детей. Например, основы из полиэтиленгликоля могут приводить к раздражению слизистой оболочки прямой кишки из-за их гигроскопичности, которая может быть уменьшена путем увлажнения суппозитория водой перед введением.

2.5 МЕСТНАЯ - ЧРЕСКОЖНАЯ ДОСТАВКА

2.5.1 Введение

Рациональная доставка дозы местных кожных и чрескожных систем для достижения баланса между эффективностью, местной и общей безопасностью является одним из основных требований к лекарственным формам для детской популяции. Необходима четкая дифференциация между желаемыми и неблагоприятными эффектами местных и чрескожных лекарственных форм.

- Характеристики проникновения и проницаемости (местная биодоступность по сравнению с общей биодоступностью) активных веществ сильно зависят от физиологических факторов, таких как состояние участка кожи и состояние кожи, а также характеристик наполнителя (доступность фармацевтических препаратов).
- Существуют важные морфологические различия и, следовательно, различия в проницаемости между нормальной (зрелой) кожей и кожей новорожденных (особенно недоношенных младенцев).
- При рождении дерма в норме составляет всего около 60% от ее толщины у взрослого человека, а созревание длится 3-5 месяцев после рождения.
- После созревания кожа младенца представляет меньшую изменчивость по сравнению с кожей взрослого. Толщина рогового слоя остается практически такой же, но у новорожденных и младенцев эпидермис перфузируется и гидратируется в большей степени, чем у взрослых.
- Различия в проницаемости по отношению к различным участкам применения в теле похожи на кожу взрослых.
- Эффективность, местная и общая безопасность часто коррелируют с соотношением площади поверхности тела к массе тела.
 - Соотношение площади поверхности тела к массе тела у младенцев может быть вдвое больше, чем у взрослых (см. Таблицу 2.1).
 - И физиологические факторы, и соотношение площади поверхности тела к массе тела сильно меняются в первые годы детства.
- Кроме того, у младенцев снижена способность к биотрансформации и выведению активных веществ, в том числе всасываемых чрескожно.

Таким образом, лучшее проникновение активных лекарств и других экзогенных веществ следует учитывать при применении препаратов местного действия у новорожденных, младенцев и детей, поэтому оценки риска должны быть отделены от таковых для взрослых.

(адаптировано по Werfel S, Boeck K, Abeck D, Ring J (1998) Besonderheiten der Topischen Behandlung im Kindesalter, Hautarzt 49: 170-175)

Возраст	Масса (кг)	Площадь поверхности (см ²)	Соотношение (поверхность /масса) (см ² / кг)	Сравнение (взрослый = 1)
Новорожденные	3.4	2,100	617.6	2.4
6 месяцев	7.5	3,500	466.7	1.8
1 год	9.3	4,100	440.9	1.7
4 года	15.5	6,500	419.4	1.6
10 лет	30.5	10,500	344.3	1.3
Взрослые	70	18,100	258.6	1

2.5.2 Последствия и вопросы для рассмотрения

Местные препараты

Местная биодоступность дерматологических средств обычно низкая, поэтому существует вероятность больших вариаций биодоступности. Производители должны учитывать изменения кожи в детстве и повышенное соотношение площади поверхности тела к массе тела, и разрабатывать соответствующие препараты по возрасту и дозам применения.

- У больных педиатрического профиля в возрасте до 2 лет (новорожденные, младенцы и дети ясельного возраста) область применения местных лекарственных форм должна быть ограничена. Например, в случае кортикостероидов было продемонстрировано в 2-10 раз более высокое общее воздействие (даже больше в поврежденной коже).
- Водонепроницаемые материалы (например, окклюзионные повязки, подгузники, пластыри), а также высоко липофильные наполнители (например, препараты на основе парафинов), которые покрывают область применения, могут увеличить общее воздействие.
- Окклюзия может быть полезна, когда требуется системная доступность активного вещества, но ее следует избегать, если системное усвоение приводит к нежелательной реакции.
- Терморегуляция и трансэпидермальная потеря воды могут сильно зависеть от используемого наполнителя, особенно у новорожденных.
- Требуется тщательная оценка риска / пользы.

- Повышение температуры и внешнее тепло (например, использование радиаторов, горячих ванн) могут увеличить скорость проникновения.

В классе активных веществ, для которых следует избегать системного всасывания, следует предпочесть использование активных веществ с высокой скоростью метаболизма внутри кожи.

Чрескожные пластыри

Чрескожные пластыри обеспечивают непрерывное, безболезненное активное проникновение лекарственного средства в течение нескольких часов или даже дней («инфузия без иглы») в сочетании с высокой комплаентностью со стороны пациентов. Они имеют много качеств оптимальной лекарственной формы для детской популяции. Системная доступность может быть достигнута у некоторых активных веществ, используемых в педиатрической практике, с использованием чрескожных пластырей, но данный способ введения редко доступен. Как правило, анальгетики, седативные средства, противорвотные средства, сердечно-сосудистые и лекарства, действующее на органы дыхания, необходимо вводить контролируемым образом. Снижение свойств кожного барьера может быть предпочтительным для доставки этих активных веществ у новорожденного. В настоящее время в ЕС разрешено небольшое количество чрескожных пластырей для использования у больных педиатрического профиля, а те, которые доступны для взрослых, имеют несоответствующий размер и дозировку для пациентов педиатрического профиля.

- Маловероятно, чтобы один чрескожный препарат мог охватывать различные свойства кожи на развивающихся стадиях созревания кожи новорожденных, младенцев и детей, так что необходима индивидуальная оценка случая.
- В то время как большинство чрескожных монолитных пластырей матричного типа могут быть разделены лицом, осуществляющим уход, на более мелкие части, чтобы регулировать дозировку активных веществ в соответствии с конкретными требованиями целевой педиатрической группы, предпочтительными являются препараты, специально предназначенные для пациентов педиатрического профиля. Как минимум, линии резки на пластыре должны быть предоставлены производителем для обеспечения соответствующей дозировки.
- Чрескожные пластыри мембранного типа не должны разрезаться на более мелкие части. Разрушение мембраны приводит к неконтролируемой доставке активного вещества и провоцирует «демпинг дозы» с возможными летальными последствиями.
- Из-за его стандартизированного, воспроизводимого свойства доставки, чрескожный пластырь или система всегда должны быть предпочтительными, когда требуется системное усвоение активного вещества через кожу.
 - Кремы, мази и гели для чрескожной доставки следует рассматривать только в тех случаях, когда нет адекватного чрескожного пластыря или системы.
 - В большинстве случаев необходима дополнительная окклюзия препарата, чтобы влиять на характеристики проницаемости или просто защищать препарат от случайного удаления, растирания или прикосновений.

Недостатки чрескожных пластырей включают преднамеренное удаление ребенком, и подходящие места применения, которые ребенок не может легко достать, должны быть исследованы. Размер пластыря должен соответствовать возрасту ребенка, и клейкие материалы должны иметь низкий аллергенный потенциал во избежание раздражения и последующей инфекции.

2.6 ПАРЕНТАЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ

В данном разделе основное внимание уделяется веществам, доставляемым путем внутривенной инъекции и инфузии, с краткими заметками о внутримышечной, подкожной и внутрикожной инъекциях вместе с чрескожным введением посредством систем без иглы.

Для тяжелобольных пациентов педиатрического профиля, а также для уменьшения боли и страха перед инъекциями, внутривенный способ введения является предпочтительным, и, если возможно, инъекции вводятся через постоянный венозный катетер. Для ограничения боли, возникающей при использовании других путей введения, можно использовать различные методы, особенно для иммунизации.

2.6.1 Способы внутривенного введения

Венозный доступ может быть получен небольшими катетерами, вставленными в периферические вены; также будут встречаться более крупные катетеры с наконечником, расположенным в центральных венах, и полупостоянные центральные венозные катетеры с подкожными резервуарами.

Периферические вены со сравнительно медленным кровотоком будут раздражаться высокой осмотической нагрузкой, крайними значениями pH и химической природой некоторых активных и вспомогательных веществ. Флебит, тромбофлебит или инфильтрация тканей могут приводить к потере вены для лечения и, возможно, повреждению тканей. Когда катетеры расположены в центральных венах, кровоток протекает быстро и обеспечивает быстрое разбавление вводимых веществ. Поскольку существует такое быстрое разведение, нет необходимости разбавлять внутривенные препараты, вводимые центральным путем, в той же степени, что и в периферические вены.

- Возможность вводить более концентрированные препараты может быть очень важной, когда потребление жидкости ограничено.

Тем не менее, скорость введения должна учитывать вероятность токсичности, а побочные эффекты и скорость введения через центральные вены не будут отличаться от скорости введения через периферические вены.

- Должное внимание должно быть уделено потенциальному пути внутривенного введения (центральное и периферическое) и инструкциям, предусмотренным для дополнительного разведения (при необходимости), относящимся к пути введения.

Объем дополнительного разбавителя должен изменяться в зависимости от дозы так, чтобы концентрация «лекарственное средство: разбавитель» оставалось неизменной. В инструкции указать «разбавить X раз перед введением».

- В качестве альтернативы могут быть уместными инструкции по инъекции неразбавленного препарата в текущую инфузию.

Следует описать совместимые инфузионные жидкости и, при необходимости, включать 5% и 10% глюкозу, 0,45% и 0,9 % хлорид натрия, а также комбинации глюкозы и физиологического раствора.

- Предпочтительные и максимальные скорости введения следует указывать в зависимости от массы тела пациента (например, X мг/кг/мин), если это критично или необходимо указать период времени для введения (например, вводить медленно в течение 5 минут).

•

2.6.2 Вопросы для рассмотрения при внутривенных инъекциях:

Восстановленный и вытесняемый объем жидкости

Многие активные вещества для инъекций будут представлены в виде лиофилизированных порошков, подлежащих восстановлению перед введением. Большинство доз для новорожденных, младенцев и детей потребует отбора дозы, которая меньше, чем общий объем после восстановления.

- Рекомендуемый объем для восстановления должен учитывать вытесняемый объем жидкости и должен составлять количество, которое приводит к концентрации препарата, упрощающей расчет пропорций.

В инструкциях по восстановлению можно указать «добавить X мл воды для инъекций во флакон Y грамм для получения раствора, содержащего A мг на мл».

Во многих системах здравоохранения рекомендуется централизованная подготовка инъекций для пациентов педиатрического профиля в готовых к употреблению шприцах для повышения безопасности и уменьшения отходов.

- Химическую и физическую стабильность восстановленного препарата следует указывать при приготовлении в контролируемых (асептическое помещение аптеки) и неконтролируемых (палата) условиях, как определено в Примечании к Руководству по максимальному сроку хранения стерильных препаратов для применения у человека (CPMP/QWP/159/96).

Должна быть также указана стабильность любого дальнейшего разбавления, требуемого для получения продукта, подходящего для введения (Примечание к Руководству по тестированию на стабильность при применении лекарственных средств для людей (CPMP/QWP/2934/99)).

Осмоляльность и pH

Вспомогательные вещества могут способствовать осмотической нагрузке организма и вызывать серьезные системные побочные эффекты у больных новорожденных, младенцев и детей. Гиперосмолярные инъекции и крайние значения pH могут раздражать небольшие периферические вены и вызывать тромбофлебит и кровоизлияние. Гипоосмолярные инъекции могут вызывать гемолиз.

- Необходимо тщательно рассматривать концентрацию и характер вспомогательных веществ.
- Изоосмотическая концентрация является предпочтительной и должна достигаться путем добавления подходящих средств для регулирования тонуса, таких как хлорид натрия или глюкоза, в препарат или путем рекомендации соответствующего разбавления перед введением.
- Гиперосмолярные инъекции могут быть подходящими для центрального венозного введения без дальнейшего разведения. Необходимо указать скорость введения.
- Инструкции по разбавлению (при необходимости) инъекций для введения в периферические вены должны учитывать возможность воздействия на водный и натриевый баланс ребенка.
- Препараты, представленные в виде инфузий, должны иметь нейтральный pH и быть изоосмотическими, если не предназначены для совместного использования с другими растворами. Должны быть даны четкие предупреждения о необходимости разбавления или совместного вливания.

Представление

Если инъекции для детей производятся в различных размерах и концентрациях (в соответствии с возрастом и весом пациентов, подлежащих лечению), дозы могут быть точно измерены, отходы могут быть сведены к минимуму, и может применяться надлежащая практика утилизации остатка раствора во флаконах, приготовленных в неконтролируемых условиях.

Если для достижения дозы необходимо измерить очень малые объемы, необходимо уделить должное внимание способу измерения объема.

- Полезно указывать размер шприца, который позволяет иметь точное введение.
- Серийные разведения для достижения измеряемых объемов особенно подвержены ошибкам, и их следует избегать путем указания соответствующих размеров флакона и концентраций.

2.6.3 Потребность в жидкости

Суточная доза жидкости для пациентов педиатрического профиля, получающих внутривенную терапию, связана с возрастом и массой тела. Например, новорожденный с массой тела 1 кг может получать только 150 мл в день, включая всю потребность в питании, а также лечение. Объем и содержание электролитов во внутривенных инфузиях и инъекциях могут вносить критический вклад в суточное потребление.

- Приблизительные ежедневные потребности в жидкости и натрия для пациентов педиатрического профиля разного возраста могут быть рассчитаны по таблице 2.2.
- Если требуется несколько внутривенных препаратов, и они требуют разбавления и струйного вливания в кровообращение, потребность ребенка в жидкости и натрия могут быть легко превышены или быть настолько высокими, что нарушается питание.
- При составлении рекомендаций по разбавлению и струйному вливанию внутривенных препаратов производители должны принимать во внимание, что могут потребоваться несколько внутривенных препаратов, когда пациенты педиатрического профиля тяжело больны. Следует указывать наименьшие практические объемы. Остаточные объемы при применении наборов и внутривенных капельниц могут быть значительными для новорожденных, и следует учитывать специальные медицинские устройства с небольшим объемом для этой цели.
- Необходимо тщательно учитывать объем инъекций в зависимости от возраста и веса. Необходимость разбавления и струйного вливания также должна быть тщательно оценена в отношении осмоляльности, pH и химической раздражительности активного вещества и вспомогательных веществ.

2.6.4 Подкожное / внутрикожное / внутримышечное введение

Некоторые инъекции могут быть доставлены путем подкожной или внутримышечной инъекции, в то время как другие могут быть предназначены для использования только одним или другим способом.

Длина иглы в соответствии с возрастом и весом важна для обеспечения правильного места инъекции.

•

Подкожная инъекция

Автоматическая подкожная инъекция иглы может быть менее болезненной, чем ручное введение, и может улучшить комплаентность при длительном лечении.

Важным является место инъекции и объем инъекции. Размер инъекции должен быть небольшим и не должен превышать 1 мл для детей старшего возраста.

Следует уделять внимание лекарственной форме и рецептуре относительно боли при инъекции.

- Использование физиологического pH является предпочтительным, если активное вещество стабильно.
- Когда необходимо использовать нефизиологический pH, минимальная возможная доза буферного раствора ассоциируется с наименьшим дискомфортом.
- Буферные растворы, содержащие цитраты, ассоциируются с местной болью.

Внутрикожная

инъекция

Внутрикожный способ введения может потребоваться для диагностических средств, таких как туберкулин PPD, для вакцин, таких как БЦЖ, а иногда и для кортикостероидных препаратов пролонгированного действия.

Техника точной внутрикожной инъекции затруднена, особенно у новорожденных, младенцев и детей ясельного возраста.

Внутримышечная инъекция

Внутримышечные инъекции, как правило, болезненны для детей, поэтому внутривенный путь может быть предпочтительным, если требуется несколько регулярных инъекций. Масса мышц у детей варьируется, а глубина мышечных и жировых слоев будет различаться. Всасывание может быть плохим, и могут следовать осложнения, такие как контрактуры мышц и повреждение нервов, если соответствующий участок введения иглы, размер иглы и угол инъекции не будут эффективно выбраны по возрасту и размерам ребенка и характеру препарата.

- Необходимо оценить возможность раздражения или повреждения мышц препаратом. Модели *in vitro* были описаны.

- Липосомальная инкапсуляция может уменьшить миотоксичность.

- Соразтворители, такие как пропиленгликоль и этанол, имеют добавочное миотоксическое действие, тогда как полиэтиленгликоль 400 может иметь защитное действие.

- Характер буферных растворов и pH являются важными показателями миотоксичности.

- Объемы инъекций должны быть небольшими и не должны превышать 1 мл в одном месте инъекции (23).

- Добавление местного анестетика, такого как лидокаин, может снизить частоту и продолжительность боли при внутримышечной инъекции. Следует рассмотреть вопрос о рекомендации использования местного анестетического раствора в качестве разбавителя.

2.6.5 Чрескожная доставка

Некоторые пациенты педиатрического профиля, получающие регулярные инъекции, например, гормона роста, выражают предпочтение системам без иглы с использованием сжатого воздуха для введения тонкой струи раствора, которая проникает в кожу с минимальным дискомфортом.

Чрескожное введение следует рассматривать, когда терапия требует частого введения, если можно продемонстрировать приемлемую биодоступность.

2.6.6 Другие способы введения

Пациенты педиатрического профиля, также как взрослые пациенты, могут пользоваться другими парентеральными путями введения, но они могут переноситься не так хорошо. Таким образом, интратекальные инъекции обычно вводят под общей анестезией.

- При паллиативном лечении подкожная инфузия может быть ценной.
- Обезболивание, контролируемое пациентом, или обезболивание, контролируемое медсестрой, для детей младшего возраста, а также эпидуральное обезболивание набирают популярность.
- Внутрикостное введение используется в чрезвычайных ситуациях, когда отсутствует венозный доступ.
 - Когда активные вещества, вероятно, будут использоваться в чрезвычайных ситуациях, таких как реанимация и интенсивная терапия, следует установить пригодность внутрикостного введения.
- Из-за проблем, связанных с болью и совместными усилиями, способы введения, которые не связаны с инъекцией, следует рассматривать в качестве альтернативы.
 - Скорость и степень всасывания должны быть подобны инъекции, хотя необходимо учитывать время, необходимое для установления венозного доступа.
 - Буккальное или интраназальное введение может быть подходящей альтернативой.
 - Чрескожное введение следует рассматривать как альтернативу внутривенному вливанию.

Таблица 2.2 Приблизительная нормальная ежедневная потребность в жидкости и натрия для пациентов педиатрического профиля разных возрастов

Вес тела	Объем в сутки
Менее 3 кг	150 мл/кг, но начиная с 40-60 мл/кг для новорожденных)
3-10 кг	100 мл/кг
11-20 кг	1000 мл плюс 50 мл/кг на каждый кг с 11-20 кг. Например, 15 кг=1000+(5×50)=1250 мл
Более 20 кг	1500 мл плюс 20 мл/кг на каждый кг выше 20 кг Например, 30 кг=1500+(10×20)=1700 мл
Взрослая женщина	2000 мл
Взрослый мужчина	2500 мл
Потребность в натрии	Приблизительно 3 ммоль/кг/день

2.7 ПУЛЬМОНАЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ

2.7.1 Введение

Ингаляция - это подходящий способ введения активных веществ в легкие. Это предпочтительный способ введения для пациентов с астмой. Другие заболевания, такие как легочная инфекция при кистозном фиброзе, также можно лечить местно путем ингаляции. В будущем ингаляция может стать более важным для применения активных веществ для системного лечения. Следующие утверждения в основном касаются местного лечения астмы.

Имеются рекомендации и примечания по выбору подходящих устройств доставки по возрасту (1-9). Использование препаратов для лечения астмы у детей должно соответствовать рекомендациям, приведенным в инструкциях. Однако у детей младшего возраста (0-5 лет) мало или отсутствуют доказательства, на которых можно основывать рекомендации.

2.7.2 Преимущества и недостатки

Преимущества ингаляционного способа перед пероральным способом введения включают в себя предотвращение печеночного пресистемного метаболизма. Вдыхание может быть альтернативным путем для парентерального применения для системного лечения, например, пептидами и белками. По сравнению с парентеральным путем, можно во время применения избежать боли (см. Раздел 2.1)

Доля препарата, поступающая в легкие, зависит от нескольких факторов. Одним из важных факторов является способность пациента правильно использовать устройство. В зависимости от их возраста дети будут иметь больше или меньше трудностей с некоторыми из устройств (см. 2.7.3). Проблемы с координацией ингаляции для ингаляторов дозированных препаратов под давлением и способность вдыхать достаточно сильно при применении ингаляторов сухих порошков определяют эффективность доставки препарата в легкие.

2.7.3 Лекарственные формы и вопросы для рассмотрения при разработке

- Ингаляторы отмеренных доз с распылением сжатым воздухом.

Ингаляторы отмеренных доз с распылением сжатым воздухом эффективны, но требуют значительной координации запуска устройства и ингаляционного действия (то есть нажатия и дыхания), что препятствует их использованию у детей младшего возраста. Многие дети могут быть обучены использованию ингаляторов отмеренных доз с распылением сжатым воздухом, активируемых дыханием, которые автоматически запускаются, чтобы высвободить дозированный препарат в начале ингаляции.

- Спейсеры и удерживающие камеры

Использование спейсеров и удерживающих камер с ингаляторами отмеренных доз с распылением сжатым воздухом позволяет избежать проблем с координацией пациентами и означает, что меньшее количество лекарств влияет на ротоглотку. Использование лицевой маски, прикрепленной к удерживающей камере, облегчает использование ингаляторов отмеренных доз с распылением сжатым воздухом у младенцев младшего возраста, хотя иногда они могут уменьшить дозу, достигающую дыхательных путей. По возможности дети должны вдыхать через рот, а не через нос. В каждом случае должна быть проверена пригодность выбранного спейсера и удерживающей камеры с конкретным ингалятором отмеренных доз с распылением сжатым воздухом (то есть информация, указанная в информационном листе пациента).

- Ингалятор сухого порошка (ИСП)
ИСП могут быть эффективными системами доставки для детей старшего возраста, достаточными для достижения необходимого объема вдоха. Объем вдоха, необходимый для вдыхания порошка, варьируется от устройства к устройству. Новые ИСП, появляющиеся на рынке, могут обеспечивать дисперсионную энергию и способствовать деагрегации порошка. При наличии соответствующих доказательств эти устройства могут быть подходящими для детей младшего возраста.
- Небулайзер

Традиционные воздушно-компрессорные небулайзеры - это громоздкие и неэффективные системы доставки аэрозолей. Новые небулайзеры как воздушные компрессорные, так и других конструкций, более компактны. Они могут предложить более эффективную доставку лекарств в легкие за счет новых функций, включая компьютерный контроль.

Доступны новые устройства для распыления лекарственных средств, которые так же удобны, как и ингаляторы отмеренных доз с распылением сжатым воздухом, относительно размера и продолжительности вдыханий. Вся доза мгновенно распыляется и может вдыхаться сразу. Этот тип можно также классифицировать как ингаляторы отмеренных доз жидких препаратов.

3. ВОЗРАСТ, РАЗВИТИЕ И ОПТИМАЛЬНАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Одним из наиболее важных вопросов в разработке лекарственных препаратов для пациентов педиатрического профиля является лекарственная форма, наиболее подходящая по возрасту. Было проведено мало исследований по изучению использования различных лекарственных форм у больных педиатрического профиля. В частности, существует обеспокоенность относительно возраста, при котором дети младшего возраста могут безопасно проглатывать обычные таблетки и капсулы. Хотя это не часто рассматривалось непосредственно в литературе, существуют косвенные данные из исследования рецептов для разных лекарственных форм в зависимости от возраста и примечательных сообщений о том, что дети младшего возраста учатся принимать пероральные твердые лекарственные формы при хронических заболеваниях, такие как лейкемия и ВИЧ. Суппозитории могут назначаться чаще для пациентов педиатрического профиля < 5 лет, тогда как назначение лекарственных форм, таких как ингаляторы и местные средства, остается относительно постоянным в зависимости от возраста за весь период детства.

Была разработана модель, объединяющая разные возрастные группы, способы введения и лекарственные формы, чтобы помочь ответить на этот вопрос. Классификация по возрасту соответствует руководству по клиническому исследованию лекарственных средств у детской популяции.

Таблица не предназначена в качестве рекомендации для разработки конкретной лекарственной формы для возрастной группы, но отражает некоторые общие аспекты приемлемости различных лекарственных форм. Очевидно, что необходимы дальнейшие исследования в этой области.

Классификация лекарственных форм дается отдельно по важным способам введения. Различные пути введения и соответствующие лекарственные формы обсуждаются в других разделах документа. Модель в основном содержит обычные лекарственные формы. Другие лекарственные формы, которые могут иметь особое значение для пациентов педиатрического профиля, упоминаются в других разделах.

Код, используемый в модели, можно интерпретировать следующим образом:

- Для раннего возраста код указывает в основном применимость способа введения и лекарственной формы:

- 1 не применимы
- 2 применимы с проблемами
- 3 вероятно, применимы, но не предпочтительны
- 4 хорошая применимость
- 5 наилучшая и предпочтительная применимость

- Для старших возрастных групп все лекарственные формы могут быть в основном более или менее применимы, но с возрастом предпочтение детей становится более важным:

- 1 не принимается
- 2 принята с оговорками
- 3 приемлема

4 предпочтительная приемлемость

5 оптимальная лекарственная форма

От левых до правых столбцов таблицы фокус смещается от применимости к предпочтительности.

Матрица может быть только ориентиром. Естественно, что пациенты педиатрического профиля (также одного возраста) ведут себя и чувствуют себя по-разному, и у них разная способность обрабатывать лекарственные формы. Принятие определенных лекарственных форм во многом зависит от настроения, заболевания, влияния лиц, осуществляющих уход за ними, культурных и / или региональных привычек. В пределах одного и того же типа лекарственной формы могут наблюдаться огромные различия в приеме в зависимости от свойств препарата (препаратов) и лекарственной формы. Например, если суспензия содержит вещество с горьким привкусом, приемлемость в значительной степени зависит от концепции и эффективности стратегии маскировки вкуса. Таким образом, обобщенное суждение о применимости и приемлемости лекарственной формы может быть неприменимо ко всем пациентам педиатрического профиля в соответствующей возрастной группе и всем индивидуальным препаратам определенного типа лекарственной формы. Тем не менее, модель обычно может указывать на предпочтительные способы введения и лекарственные формы в зависимости от возраста ребенка.

Таблица 3.1. Модель: Способ введения/лекарственная форма в зависимости от возраста

Способ введения Лекарственная форма	<i>Недоношенные новорожденные младенцы</i>	<i>Доношенные новорожденные младенцы (0д-28д)</i>	<i>Младенцы и дети ясельного возраста (1м-2л)</i>	<i>Дети (дошкольного возраста) (2-5л)</i>	<i>Дети (школьного возраста) (6-11л)</i>	<i>Подростки (12-16/18л)</i>
Пероральные						
Раствор / Капли	2	4	5	5	4	4
Эмульсия / суспензия	2	3	4	5	4	4
Шипучие ЛФ*	2	4	5	5	4	4
Порошки/ Отдельные частицы	1	2	2	4	4	5
Таблетки	1	1	1	3	4	5
Капсулы	1	1	1	2	4	5
ЛФ для рассасывания	1	2	3	4	5	5
Жевательные таблетки	1	1	1	3	5	5
Назальные						
Раствор	3	4	4	4	4	4
Полутвердые ЛФ	2	3	3	4	4	4
Ректальные						
Суппозитории	4	5	5	4	3	2
Ректальная клизма	5	4	4	3	3	2
Ректальные капсулы	2	3	4	4	4	3
Местные/чрескожные						
Мазь, крем, гель	4	4	4	5	5	5

Жидкие ЛФ	4	4	4	5	4	4
Чрескожный пластырь	1	2	2	4	4	5
Парентеральные						
в/в раствор	5	4	4	4	4	3
в/м	3	3	3	4	4	3
п/к	4	4	4	4	4	3
Насосная система	5	4	4	4	4	3
Пульмональные						
Небулайзер	2	3	4	5	4	3
Ингаляторы отмеренных доз/Спейсеры	1	3	4	5	4	4
Ингалятор сухого порошка	1	1	3	4	5	5
Офтальмологическое						
Глазные капли	3	4	4	4	5	5
Полутвердая ЛФ	2	3	4	4	4	4

*ЛФ: Лекарственные формы

4. ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА

Хотя вспомогательные вещества должны быть фармакологически неактивными, они могут действительно вызывать побочные эффекты. В частности, при использовании в препаратах для детей следует иметь в виду, что физиология новорожденных и младенцев значительно отличается от физиологии взрослых. Они не могут метаболизировать или элиминировать ингредиент в фармацевтическом препарате таким же образом, как и взрослые.

Опубликовано несколько руководств, касающихся использования и декларирования вспомогательных веществ. Дополнительная информация может быть найдена в документах, опубликованных Европейской комиссией и Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA).

Следующие перечисленные группы вспомогательных веществ и наполнителей не являются исчерпывающими, но направлены на то, чтобы отразить проблемы, наиболее вероятно относящиеся к пациентам педиатрического профиля. Эти проблемы также следует принимать во внимание при разработке лекарственных форм для взрослых, которые могут применяться в педиатрической практике.

4.1 Консерванты

Бензиловый спирт/бензойная кислота/бензоаты

Бензиловый спирт часто используется в качестве консерванта для инъекционных лекарственных средств. Не следует вводить новорожденным из-за их незрелого метаболизма. При разработке фармацевтических препаратов для использования у младших пациентов педиатрического профиля в возрасте до трех лет, бензиловый спирт следует тщательно оценивать и по возможности следует избегать. Он может вызвать боль при инъекции. Бензойная кислота, бензоат натрия и бензоат калия при использовании в парентеральных лекарственных формах могут увеличить риск развития желтухи новорожденных.

4.2 Подсластители

Сахароза

Сахароза является наиболее часто используемым подсластителем. Это дисахарид, который легко гидролизуется в кишечнике до абсорбируемых моносахаридов фруктозы и глюкозы. Его следует избегать у пациентов педиатрического профиля, страдающих от наследственной непереносимости фруктозы. Препараты с высоким содержанием сахара следует избегать при лечении пациентов педиатрического профиля, страдающих диабетом. Для препаратов, предназначенных для длительного лечения, большое количество сахарозы должно быть заменено препаратами, не содержащими сахара, так как сахароза вызывает снижение pH зубного налета, растворение зубной эмали, стимулирует кариес.

Фруктоза

Фруктоза вызывает повышение концентрации глюкозы в крови и поэтому ее следует избегать у пациентов, страдающих диабетом. Фруктоза также противопоказана пациентам с гипогликемией или наследственной непереносимостью фруктозы. Фруктоза может вызвать слабительное действие при пероральном приеме в высоких дозах.

Сорбитол, ксилит

Сорбитол и ксилит являются моносахаридами и не всасываются из кишечника и поэтому считаются безопасными для пациентов с диабетом. Сорбитол и ксилит могут вызвать осмотическую диарею. Поскольку сорбитол метаболизируется до фруктозы, он противопоказан пациентам педиатрического профиля с наследственной непереносимостью фруктозы и гипогликемией - в тяжелых случаях это может привести к повреждению печени, сопровождаемому комой, что приводит к смерти у этих пациентов. Следует избегать особенно внутривенного введения сорбитола.

Аспартам

Аспартам, дипептид аспарагиновой кислоты и метиловый эфир фенилаланина, в 150-200 раз слаще, чем сахароза. Фенилаланиновый компонент может быть вредным у пациентов с фенилкетонурией и противопоказан у гомозиготных пациентов с аутосомно-рецессивными заболеваниями. Сообщалось о редких реакциях гиперчувствительности. Может произойти перекрестная реактивность с сульфонидами.

4.3 Наполнители и растворители

Лактоза

Лактоза является дисахаридом глюкозы и галактозы и абсорбируется после гидролиза кишечной лактазой. У младенцев и детей младшего возраста непереносимость лактозы может быть связана с тяжелой продолжительной диареей, обезвоживанием и метаболическим ацидозом. Несмотря на то, что эти симптомы трудно отнести к потреблению таких небольших количеств лактозы, которые используются в препаратах, чувствительность к лактозе сильно варьирует по степени тяжести, а потребление значительно меньше 3 г может спровоцировать описанные симптомы.

Этиловый спирт

Этанол является общим растворителем в пероральных жидких препаратах. Существуют серьезные острые и хронические проблемы при использовании лекарственных средств, содержащих этанол, у детской популяции, такие как острая интоксикация при случайной передозировке и хроническая токсичность, связанная с повседневным использованием при хронических заболеваниях. В острых случаях, совместное введение этанола может изменить адсорбцию или метаболизм лекарственного средства и может привести к взаимодействию с лекарственными средствами. Сообщается о нежелательных действиях на центральную нервную систему, возникающих при концентрации этанола в крови в диапазоне от 1 до 100 мг / 100 мл. Влияние на печеночно-почечную функцию повышенной концентрации этанола при длительном лечении никогда не изучалось у детской популяции. Клинические параметры, основанные на исследованиях, для установления «безопасных» или приемлемых пороговых значений потребления явно недостаточны.

Пропиленгликоль

Пропиленгликоль используется в качестве растворителя в пероральных, местных и инъекционных лекарственных средствах, часто для веществ, которые не являются высокорастворимыми в воде, например, фенобарбитал, фенитоин и диазепам. Он также широко используется в инъекционных поливитаминных концентратах. Пациенты педиатрического профиля до 4 лет имеют ограниченный метаболический путь (алкогольдегидрогеназа), поэтому в организме может происходить накопление пропиленгликоля. Например, было продемонстрировано, что новорожденные имеют более длительный период полувыведения пропиленгликоля (16,9 часа) по сравнению со взрослыми (5 часов). Препараты, содержащие высокие уровни пропиленгликоля, не следует вводить пациентам педиатрического профиля в возрасте до 4 лет. Основное токсическое действие - подавление центральной нервной системы. Высокое осмотическое давление может вызвать слабительное действие. Сообщалось, что местное введение вызывает контактный дерматит.

4.4 Красители

Количество красителей, которые являются безопасными и приняты в мировом масштабе с точки зрения нормативов, ограничено. Как правило, пациенты педиатрического профиля предпочитают ярко окрашенные препараты. Тем не менее, применение красителей следует избегать в педиатрических препаратах, если они не требуются (например, для покрытия неприятного цвета жидкого препарата, связанного с лекарственным веществом), так как многие красители ассоциировались с гиперчувствительностью и другими побочными реакциями. Большинство красителей, используемых в пероральных лекарственных формах, относятся к одной из следующих групп: азокрасители (например, тартразин, закатный желтый и новый кокцин), хинолиновые красители (например, хиолин желтый), трифенилметановые красители (например, краситель синий для химической и пищевой промышленности) и ксантоновые красители (например, эритрозин). В литературе сообщается о многих побочных эффектах красителей у детской популяции. Приемлемые ежедневные значения для детей младшего возраста (до трех лет) представлены в отчете Европейской комиссии.

4.5 Материалы для покрытия

Сообщалось о случаях фиброзной колонопатии у детей при применении высоких доз препаратов панкреатического фермента, покрытых сополимером метакриловой кислоты и этилакрилата.

5. ВКУС, ЗАПАХ И ТЕКСТУРА

Помимо вкуса и запаха препарата существует много других потенциально важных параметров, которые определяют, будет ли препарат принят ребенком. Текстура препарата в ротовой полости играет важную роль, хотя влиянию текстуры уделяется мало внимания при разработке фармацевтического препарата, поскольку профилактические меры ограничены. Внешний вид также способствует общей приемлемости и может даже влиять на основное восприятие вкуса.

Общая информация о физиологии и восприятии вкуса, запаха и привкуса и о маскировке вкуса содержится в библиографии.

5.1 Физиология вкуса и обоняния у детей

Вкусовые ощущения возникают из-за стимуляции специализированных клеток, сгруппированных в небольшие скопления, называемые вкусовыми сосочками, которые существуют в небольших шишках на лицевой стороне языка, в складках на боковых поверхностях языка и в круговых канавках на задней поверхности языка.

Человеческий плод, по-видимому, имеет специализированные вкусовые клетки примерно на 7-й или 8-й неделе беременности, со структурно зрелыми вкусовыми сосочками, видимыми на 13-15 неделях. Напротив, обоняние развивается постнатально. Восприимчивость к запахам обнаруживается в течение нескольких часов после рождения. Могут наблюдаться изменения дыхания и слюноотделения, реакции становятся более устойчивыми в течение первых нескольких дней после рождения. Младенцы также проявляют сенсорные функции, характерные для зрелого обоняния, такие как снижение реакции при повторном представлении запаха и усиление реакции из-за предыдущего представления контрастного запаха. Однако, несмотря на то, что младенец кажется готовым чувствовать запахи, эмоциональные реакции на приятные/неприятные запахи не появляются у детей до возраста около 5 лет; после 6 лет наблюдается модель взрослого человека.

5.2 Рекомендации по выбору и использованию ароматизаторов в препаратах для детей

5.2.1 Распознавание ароматизаторов целевой популяцией

Сообщалось, что дети испытывают большие трудности в распознавании вкуса в смесях, чем взрослые, из-за ограниченности их аналитических навыков выполнения задач на восприятие. Их аналитическая способность развивается в дошкольные годы и возрастает до подросткового возраста. Однако на их способность распознавать вкус также может влиять концентрация ароматизаторов в препарате и внешний вид самого лекарственного средства. Например, препарат, содержащий клубничный ароматизатор, был идентифицирован как шоколад из-за его коричневого цвета, что указывает на сильную связь между цветом и вкусом. Могут ли дети анализировать и распознавать более одного вкусового компонента в смеси вкусов, неизвестно, и концентрация каждого из вкусов может повлиять на оценку ребенком. Повышение степени распознавания, избегая необычных вкусов и сложных смесей вкусов, увеличивает вероятность того, что препарат будет принят детьми.

5.2.2 Принятие вкуса целевой популяцией

Социальные факторы, такие как выбор продуктов питания взрослых и сверстников, могут оказывать сильное воздействие на вкусовые предпочтения детей. Культурные влияния также могут оказывать сильное влияние на отношение и предпочтения детей даже к основным вкусам и ароматизаторам. Исследование рынка выявило стандартные комбинации конкретных подсластителей с соответствующими вкусами, которые могут варьировать в зависимости от страны и целевого рынка. Национальные фавориты включают в себя «надувную жевательную резинку» и «виноград» в Соединенных Штатах, «цитрусовые» и «красные ягоды» в Европе и «лакрицу» в Скандинавии. Надувная жевательная резинка или вишневый вкус в сочетании с подсластителем высокой интенсивности могут соответствовать американскому рынку препаратов для детей, тогда как менее интенсивная сладость может быть более подходящей для Японии.

Дети могут считать неприятными и отвергнуть раздражающие ощущения во рту, такие как шипение или перечная мята. Перечная мята может быть описана как «пряная» или «горячая» и отвергнута так же, как и горькие вкусы.

Для выбора наиболее подходящего вкуса для лечения детей необходимо учитывать тип вкуса (кислый, щелочной, горький, соленый или сладкий, см. Таблицу 5.1), а также состояние здоровья целевой популяции (таблица 5.2).

Таблица 5.1: Тип вкуса

Основное ощущение	Ароматизатор для покрытия этого вкуса
Кислый	вишня, лимон, лайм, мандарин, апельсин, клубника
Щелочной	банан, карамель, вишня, лакрица, страстоцвет
Горький	съедобный, персик
Горький	вишня, шоколад, грейпфрут, лакрица, клубника, персик, малина, засахаренные фрукты
Соленый	карамель, грейпфрут, лимон, апельсин, ваниль
Сладкий	банан, карамель, сливки, шоколад, виноград, ваниль

Таблица 5.2 Вкусовые предпочтения в Европе в зависимости от заболевания целевой популяции

Заболевание	Сопутствующий ароматизатор
Боль, лихорадка, аллергия, инфекции	вишня, клубника, банан, карамель
Дефицит витамина (поливитамины)	черная смородина, лимон, лайм, мандарин, апельсин
Расстройство пищеварения (антациды)	лимон, лайм, апельсин, перечная мята

5.2.3 Сладость препаратов для детей

Пациенты педиатрического профиля могут распознавать сладость с ранней стадии жизни, а также способны распознавать сладкий вкус в смесях и оценивать интенсивность или степень сладости. То же самое верно для солености. Однако их способность различать и распознавать оба вкуса в смеси зависит от возраста ребенка, но ограничена по сравнению со взрослыми либо из-за незрелых аналитических способностей, либо потому, что вкусовая система обрабатывает смеси по-разному по сравнению с взрослыми.

Кажется, что дети предпочитают более высокий уровень сладости, чем взрослые, и, как представляется, временные гендерные различия встречаются только у детей, при этом девочки в возрасте 4-12 лет более чувствительны к сладости и солености, чем мальчики.

5.2.4 Эффективность подсластителей для маскировки неприятного вкуса

Высокие концентрации интенсивных подсластителей, таких как сахарин натрия или аспартам, иногда используются, но могут оказаться безуспешными в маскировке горького вкуса в препаратах для детей. Эти подсластители, по-видимому, вызывают горькое послевкусие при высоких концентрациях. Интенсивность сладости и способность маскировки горького вкуса при относительно низких концентрациях могут быть усилены добавлением натриевой соли к смеси, возможно, путем блокирования горечи и тем самым высвобождения сладости.

5.3 **Методы оценки приемлемости лекарственного средства**

Вкус и запах могут количественно оцениваться с использованием косвенных аналитических методов и датчиков вкуса/запаха или качественно с помощью вкусовых панелей.

5.3.1 Качественная оценка приемлемости с помощью вкусовой панели

Потребительское тестирование пользователями, прошедшими предварительный отбор, с интересом к качеству продукции, признано лучшей популяцией для оценки продукта. Дети являются потребителями лекарственных средств с сенсорными различиями по сравнению со взрослыми. Поэтому дети являются наиболее подходящей группой для оценки вкуса препаратов для детей. Можно считать этичным испытание некоторых продуктов детьми-добровольцами, но другие должны быть испытаны только у детей с заболеванием, подлежащим лечению активным лекарственным средством.

6. ПРЕПАРАТЫ С ЗАМЕДЛЕННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ

Препараты с замедленным высвобождением могут быть полезны для детей, которые в противном случае должны были бы принимать лекарства во время учебы или в ночное время. Чрескожные препараты могут обеспечить полезное, продолжительное действие, но следует учитывать различные уровни проницаемости кожи в зависимости от возраста. Инъекции с замедленным высвобождением могут значительно снизить частоту введения препарата, что важно для предотвращения боли (см. Раздел 2.5). В пероральных препаратах лекарственные формы один раз в день могут быть полезны для комплаентности. Однако, при разработке препаратов с замедленным высвобождением следует принимать во внимание различные состояния пассажи у пациентов педиатрического профиля и различные физиологические состояния, например, рН в желудке.

Препараты с замедленным высвобождением должны быть способны соответствовать требованиям к дозировке широкого диапазона возрастов. Для твердых лекарственных форм это может быть достигнуто с помощью препаратов в форме отдельных частиц, например, гранулы с длительным высвобождением с конкретной дозой на каждую гранулу. Маленькие частицы также можно легче проглотить, чем монолитные лекарственные формы, и позволяют корректировать дозу и, следовательно, использовать в детской популяции препарат, применимый к взрослым. В жидких препаратах с замедленным высвобождением активное вещество обычно вводится в мелкие частицы или связывается с ними, например гранулы или частицы смолы. Пероральные суспензии могут содержать частицы или гранулы с замедленным высвобождением. Размер гранул должен быть ограниченным, а пациенты не должны жевать эти гранулы. Сведения о подходящем размере частиц в зависимости от возраста отсутствуют. В зависимости от размера, лекарственные формы с замедленным высвобождением в форме отдельных частиц могут также доставляться через трубки.

Удельная площадь поверхности отдельных частиц выше по сравнению с монолитными лекарственными формами. Если необходимо покрыть препарат в форме отдельных частиц, количество покрывающего полимера и других родственных вспомогательных веществ превышает количество, необходимое для монолитной лекарственной формы. Это необходимо учитывать при выборе подходящих вспомогательных веществ. Важна оценка риска полимеров и других вспомогательных веществ, например, смягчителей в отношении вводимой дозы и веса ребенка.

Из-за различных принципов и вспомогательных веществ, используемых для достижения замедленного высвобождения, следует указать, может ли препарат с замедленным высвобождением быть измельчен в жидкости или даже размолот перед применением. Следует также отметить, можно ли вводить препарат с замедленным высвобождением вместе с жидкой или мягкой пищей. Необходимо указать подходящие типы обычных жидкостей и продуктов питания.

7. УСТРОЙСТВА ДЛЯ ДОСТАВКИ ДОЗЫ

7.1 Введение

Устройства для доставки лекарственных средств для детей должны обеспечивать точное измерение дозы и простое контролируемое введение.

7.2 Конструкция устройства

7.2.1 Бытовые ложки

Бытовые ложки не следует рекомендовать в качестве устройств для доставки доз лекарственных средств для детей.

Если ложка считается подходящей для доставки дозы, изготовитель должен предоставить ложку, вмещающую 5 мл, разработанную и изготовленную согласно соответствующим международным, европейским или национальным стандартам

7.2.2 Капельницы

Доставка жидких лекарственных средств в виде небольшого объема, измеряемого как капли, может быть удобной, особенно для младенцев и детей младшего возраста. Однако точность дозирования зависит от нескольких факторов, особенно от угла, на котором удерживается бутылка капельницы, вязкости и плотности препарата.

Точность доставки капель должна быть подтверждена стандартизованными лабораторными испытаниями и тестированием при использовании. Информация, предпочтительно иллюстрированная, о методе использования должна быть предоставлена в информационном листке для пациента. Следует учитывать устройства, которые обеспечивают большие гарантии точности доставки дозы.

7.2.3 Мерные ложки и чашки

Проверенные мерные ложки и чашки удобны для малышей и детей, которые могут использовать их, не проливая, но трудно контролировать прием, если ребенок отказывается. Они обычно доступны в общем объеме 10 мл, с калибровочными линиями и без них для меньшего объема, то есть 5 и 2,5 мл. Измерительные ложки и чашки могут использоваться для всех жидких препаратов, таких как суспензии и растворы. Точность измерения будет зависеть от физических свойств жидкости, таких как вязкость и поверхностное натяжение, а также интерпретация делений и менисков пользователем. Измерительные ложечки и чашки обычно не рекомендуются для введения препаратов с узким терапевтическим индексом.

7.2.4 Цилиндрические мерные ложки

Ложки, которые прикреплены к небольшому мерному цилиндру, проще использовать, не проливая, чем традиционные медицинские ложки или чашки.

7.2.5 Градуированные пипетки и пероральные дозирующие шприцы

Градуированные пипетки и пероральные шприцы особенно удобны для младенцев и детей младшего возраста, которые не могут использовать ни ложки, ни чашки, а также позволяют точно измерять дозу и контролировать введение в щечный карман во всех возрастных группах. Эти дозирующие устройства рекомендуются для лекарственных средств с узким терапевтическим окном, где точное дозирование является обязательным. Пероральные шприцы не должны иметь иглу или подключаться к внутривенным устройствам, таким образом, предотвращая случайную парентеральную инъекцию жидкости. Колпачки шприцев особенно опасны для детей младшего возраста; в информации о препарате должны быть указаны соответствующие предупреждения.

Градуированные пипетки, предназначенные для введения препарата непосредственно в ротовую полость, не должны быть изготовлены из материала, который может сломаться или вызывать повреждение.

7.3 Точность дозирования

Выбранное устройство должно соответствовать объемам, подлежащим измерению, терапевтическому индексу активного вещества, типу и вкусу препарата и простоте введения на практике. Вспенивание после восстановления или при использовании может повлиять на точность измерений, поэтому следует предоставить соответствующую информацию и предупреждения.

Особое значение имеет возможность точно измерять небольшие объемы инъекций, предназначенных для новорожденных детей. Концентрации активных веществ должны быть такими, чтобы требуемые объемы дозы можно было измерять стандартными шприцами и без дальнейшего разбавления. Если после измерения и до введения требуется разбавление, следует помнить, что в поршне шприца может содержаться значительное избыточное количество активного лекарственного средства, поэтому должны быть даны соответствующие инструкции. Невозможность разбавить очень маленькие объемы перед внутривенным введением или струйное введение их в систему может привести к задержкам в доставке препарата или невозможность доставки всего количества из-за потери в аппарате для введения.

7.4 Дополнительные аспекты

Во избежание возможной ошибки, градуировки на дозирующих устройствах следует указывать только в мл или долях мл. Если маркировка в других единицах может быть оправдана (например, мг), устройство должно быть помечено для использования только с этим препаратом.

Дизайн и маркировка устройства должны улучшать использование и должны оцениваться путем испытания. Должна быть установлена совместимость всех компонентов устройства и маркировки, а также устойчивость к обычным процедурам мойки. Информация должна быть предоставлена пользователю.

8. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ, КОТОРЫЕ СЛЕДУЕТ РАССМОТРЕТЬ

Данный раздел следует рассматривать вместе с Приложением 1, касающимся рисков, связанных с обработкой лекарственных средств для взрослых. Обработка лекарств для взрослых для использования у детей должна быть последним средством, но в то же время во многих случаях это считается неизбежной и необходимой операцией. Медицинские работники, которые выполняют эти операции, часто делают это с минимальной информацией и часто вынуждены полагаться на свои профессиональные навыки и общие знания о приготовлении фармацевтических смесей. Конкретная техническая информация, касающаяся некоторых новых запатентованных препаратов или веществ, по большей части находится в руках фармацевтической компании, которая разработала лекарство для взрослых. Такая информация, очевидно, будет важна для медицинских работников, которые готовят дозы для детей.

Компаниям рекомендуется предоставлять максимально возможную уместную информацию, например:

- Первичные физико-химические данные по активному веществу: растворимость и стабильность в обычных растворителях, рН-растворимость и профиль стабильности, микробиологические аспекты, потенциал для твердофазных переходов в суспензии;
- Специфические препараты для детей: те, которые изучены и проверены вместе с их сроком годности, условиями хранения, совместимыми системами консервантов и т. д.;
- Общепринятые продукты питания и напитки, совместимые с порошкообразными таблетками или содержимым капсул с точки зрения стабильности и вкуса;
- Аспекты лекарств для взрослых, которые могут быть проблемой у детской популяции, например, вспомогательные вещества, рН, осмоляльность;
- Критические функциональные компоненты лекарственной формы (например, энтеросолюбильная оболочка / или система с замедленным высвобождением) и могут ли они безопасно обрабатываться, или опасности, к которым это может привести (см. Приложение 1.2).

По сути, фармацевтическая промышленность должна быть осведомлена, что «взрослая» лекарственная форма может быть обработана для использования у детей и предоставлять любую такую информацию о препарате, которая позволила бы фармацевту приготовить соответствующий препарат. В зависимости от оценки таких данных компетентными органами, валидированные лекарственные формы для экстенпорального применения могут считаться приемлемыми для включения в Общую характеристику лекарственного препарата (ОХЛП) и листок-вкладыш.

В качестве полезного дополнения к этим мерам, фармацевтическая промышленность должна также рассмотреть возможность предоставления своих чистых «квалифицированных» активных веществ с целью улучшения качества препаратов, приготовленных для немедленного приема, и снижения необходимости обработки с высоким уровнем риска готовых препаратов для взрослых.

Кроме того, фармацевты могут иметь желание протестировать эти нестандартные препараты. Было бы полезно, если бы соответствующая информация по тестированию (например, метод анализа с индикацией стабильности) была предоставлена по запросу фармацевта.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Риски, связанные с обработкой лекарственных форм «для взрослых» для введения пациентам педиатрического профиля

Целью настоящего Приложения является указание фармацевтической промышленности, как обрабатываются разрешенные лекарственные формы для облегчения введения пациентам педиатрического профиля или подготовки для немедленного приема подходящих педиатрических лекарственных форм из препаратов, представленных для взрослых. Учитывая эту информацию, фармацевтическая промышленность может лучше понять информацию, которая может быть предоставлена для повышения качества, безопасности и эффективности таких обработок в моменты, когда они необходимы и неизбежны.

1 Исходные данные

Многие лекарственные средства разрешены только для использования у взрослых и не содержат утвержденных положений в ОХЛП для использования у детей. В тех случаях, когда препарат только для взрослых может также приносить пользу детской популяции, был разработан ряд практических методов для обработки этих лекарственных средств для взрослых, чтобы сделать их пригодными для дозирования пациентам педиатрического профиля, например, деление таблеток пополам или на четыре части, измельчение таблеток в порошок и т. д.

В практическом мире педиатрической фармации такая практика стала установленной и она действительно необходима. Обычно имеется мало информации о биодоступности обрабатываемой лекарственной формы. Хотя целью настоящего документа является мотивирование фармацевтической промышленности к разработке разрешенных готовых педиатрических лекарственных форм, которые не нуждаются в таких обработках, признается, что до тех пор, пока лекарственные средства, которые явно полезны для пациентов педиатрического профиля, законно разрешены и представлены в подходящей форме для данной популяции, будет оставаться пробел, где фармацевтам и лицам, осуществляющим уход, может потребоваться обработать взрослые лекарственные средства в интересах пациентов педиатрического профиля. Можно отметить некоторые общие моменты:

1. Только простейшие манипуляции (например, деление отмеченных или разрезание неотмеченных таблеток, измельчение таблеток или открытие капсул) могут использоваться в домашних условиях для индивидуального дозирования. Необходимо учитывать здоровье и безопасность лица, осуществляющего уход.
2. Общей ситуацией, вероятно, будет подготовка программы применения доз медицинскими работниками в условиях больницы или местной аптеки, и большинство из дальнейшего относится к этому контексту (сложные манипуляции с лекарственными средствами для взрослых с изменением фармацевтической формы и дозировки должны выполняться только медицинскими работниками в аптеке).
3. Обработку лекарственных средств для взрослых в лекарственные формы для детей предпочтительно следует рассматривать как вторичный вариант, который должен выполняться, когда требуемое соответствующее требованиям сырье, например, чистое активное вещество, недоступно. «Соответствующее требованиям» в этом контексте означает источник, который используется в соответствующем лекарственном препарате, продаваемом в ЕЭС, где оцениваются аспекты качества и проверяются независимыми организациями.
4. В общем, ОХЛП для препарата, о котором идет речь, всегда должна быть проверена медицинским работником на наличие вспомогательных веществ, которые могут вызывать проблемы у пациентов педиатрического профиля, особенно у новорожденных.

6. Поскольку препарат для взрослых, вероятно, уже содержит вспомогательные вещества, переработка рецептуры для использования в педиатрии не должна излишне увеличивать эту нагрузку, то есть ее следует сохранять как можно проще, избегая дополнительных вспомогательных веществ, например, посторонних красителей и т. д. Должное внимание следует уделить совместимости между активным веществом и вспомогательными веществами.
7. Фармацевтам было бы полезно, если бы фармацевтическая промышленность могла предоставлять соответствующие физические/химические/микробиологические данные, чтобы обеспечить большую уверенность в качестве обрабатываемых препаратов и снизить связанные с этим риски (подробнее см. Главу 8).

Эти манипуляции подпадают под заголовки препаратов, приготовленных по рецепту (для немедленного приема). Такие препараты, приготовленные по рецепту, действительно в рамках закона, как это предусмотрено в законодательстве, касающемся лекарственных средств, но освобождаются от обычных требований к данным, необходимым для поддержки заявки на регистрационное удостоверение. Ответственность за препараты, приготовленные по рецепту, по-видимому, различна в государствах-членах, но, как и следовало ожидать, ответственность лежит главным образом на самих «обрабатывающих лицах». Признано, что в условиях больницы или в руках профессионалов, таких как фармацевты, риски будут снижены как можно больше и сопоставляются с преимуществами лечения (и опасностями воздержания от лечения), чтобы способствовать принятию ответственного решения.

Следующий список способов обработки не является исчерпывающим, он служит, главным образом, для выявления потенциальных рисков, связанных с обработкой разрешенных препаратов, и для выделения информации, которая была бы полезной для информирования практикующих специалистов о целесообразности этих обработок.

2 Деление таблеток на части

С практической точки зрения это кажется простой операцией, когда таблетки размечены для облегчения такой манипуляции. Это основывается на предположении, что активное вещество будет равномерно распределено по всему объему таблетки. Однако вероятность ошибки дозирования более очевидна при использовании небольших таблеток и таблеток с низкой дозой (то есть сильных лекарств, где активное содержание может находиться в субмиллиграммовом диапазоне) и увеличивается, если таблетки не размечены. Устройства для удерживания и деления таблеток доступны и могут использоваться в медицинских учреждениях или в домашних условиях.

Некоторые таблетки не следует обрабатывать таким образом, например, таблетки с энтеросолюбильным покрытием, слоистые таблетки (матрица не гомогенна) и многие препараты с замедленным высвобождением; однако можно обрабатывать некоторые матричные формы (см. Раздел 8).

Производитель может рассмотреть вопрос о предоставлении информации, которая будет направлять отпускающего фармацевта по вопросам, связанным с делением таблеток на более мелкие части.

3 Измельчение таблеток

Цель здесь состоит в том, чтобы уменьшить монолитную таблетку до тонкого порошка, в котором активное вещество предполагается равномерно распределенным и которое подлежит уменьшению дозы или смешиванию с пищей или напитком для облегчения приема внутрь. В простейшей ситуации могут быть использованы ступка и пест. Разделение порошка может быть даже выполнено визуальным осмотром в домашних условиях (очевидно, связанным с высоким риском ошибки дозирования) или по весу пропорционально предполагаемой дозе, которую следует дать.

Существует также дополнительный риск выделения активного вещества в объемном порошке, вызванного длительным обращением и вибрацией. В условиях больничной аптеки операциями, которые могут увеличить однородность получающегося «объемного» порошка, могут быть следующие:

Дробление таблеток в небольшой лабораторной молотковой дробилке. Изменения в размере частиц могут влиять на биодоступность. Повышение температуры может увеличить потенциал для химического распада или твердофазных переходов, особенно в случае стероидов;

Дополнительная манипуляция, которая часто используется в больничной среде, представляет собой смешивание порошкообразных таблеток с лактозным разбавителем, впоследствии заполняемых в бумажные пакетики (саше) для порошков или твердые желатиновые капсулы вручную или с использованием машины для наполнения вручную, чтобы облегчить подготовку партий менее или более 100. Данная манипуляция требует технических навыков в проверке и эксплуатации.

Существует опасность того, что смешивание с лактозой может применяться как операция по умолчанию, если это неуместно. Например, активные вещества, которые являются первичными аминами (например, амлодипином), более адекватно разрабатываются, чтобы избежать лактозы из-за хорошо известного взаимодействия и нестабильности в присутствии таких восстанавливающих сахаров.

Существует также риск того, что таблетки с замедленным высвобождением могут быть непреднамеренно измельчены или обработаны таким образом, что их особые полезные свойства будут потеряны.

Изготовитель может рассмотреть возможность предоставления любой доступной информации о пригодности таблеток для измельчения и подходящих порошковых разбавителей, когда фармацевты готовят капсулы или пакетики порошков, чтобы позволить введение меньших доз. Любая информация о совместимости и стабильности измельченной таблетки с обычными продуктами питания и напитками (например, йогуртом, молоком, водой, фруктовыми соками) и любые известные действия на биодоступность может быть представлена в Общей характеристике лекарственного препарата.

4 Открытие капсул

Это улучшенный вариант измельчения таблеток, поскольку производитель уже вложил в капсулу порошковую основу. Как и в случае измельчения таблеток (см. выше), содержимое капсулы может быть разделено визуальным осмотром или по весу с сопутствующими рисками или диспергировано в напиток/пищу для облегчения приема внутрь. Препараты с замедленным высвобождением покрытых частиц, упакованных в капсулы, обычно можно открывать и диспергировать в пищу или напиток. Содержимое капсул можно положить в бумажные пакетики для порошков или меньшие капсулы, как указано выше.

Производитель может рассмотреть возможность предоставления примеров любых известных совместимых/несовместимых продуктов питания и напитков и комментирования любых известных действий на биодоступность.

5 Диспергирование таблеток / капсул и получение доли

Дальнейшая обработка порошка, полученного из таблеток или взятого изнутри капсул, заключается в диспергировании его в подходящей суспендирующей жидкости и достижении снижения дозы волюметрическими средствами, а не гравиметрически или иным образом. Существует риск ошибки дозировки, возникающей в результате оседания или осаждения полученной дисперсии, и это может быть несколько уменьшено за счет использования суспензионной среды с высокой вязкостью.

Риски здесь связаны с ошибками, связанными с волюметрическим измерением вязких жидкостей и потерями вследствие гидролиза в водных средах. В некоторых случаях активное вещество может растворяться из порошкообразной основы и быть принятым в полный раствор, и в этих случаях ошибка уменьшается, хотя можно ожидать потерь из-за реакций гидролиза.

При наличии запроса производители могут рассмотреть возможность предоставления информации, чтобы обеспечить подготовку для немедленного приема пероральных жидкостей или суспензий из разрешенной лекарственной формы таблетки или капсулы. Производители могут рассматривать и предоставлять любую информацию о пригодности дисперсии таблеток или капсул для целей волюметрического измерения для введения доли лекарственной формы «для взрослых».

6 Разрезание/покрытие чрескожных пластырей

Поскольку доза, доставляемая через кожу, пропорциональна площади поверхности чрескожного пластыря, находящегося в контакте с ней, теоретически возможно уменьшить вдвое дозу, уменьшив вдвое площадь пластыря, при прочих равных условиях. Поэтому есть много сообщений о том, что лица, осуществляющие уход, разрезали пластырь ножницами, чтобы получить уменьшенную дозу для детей пропорционально уменьшенной площади. При этой конкретной обработке существует ряд рисков.

- Самая важная проблема - это различная структура созревающей кожи у новорожденных. Несмотря на утверждения производителей о том, что их чрескожные препараты содержат определенную мембрану, контролирующую высвобождение, вполне вероятно, что основным фактором, контролирующим скорость высвобождения, является сама кожа, роговой слой в частности. Поэтому нельзя ожидать, что кинетика всасывания, связанная с чрескожными пластырями для взрослых, будет применяться к членам детской популяции младшего возраста.
- Возможно, будет сложно определить, какая именно необходима площадь пластыря – площадь основы может быть меньше видимой глазу площади, а асимметричная резка может привести к ошибкам.
- Основа пластыря герметично закупорена в форме для взрослых. Резка подвергает обрезанные кромки воздействию атмосферного воздуха и возможной механической эрозии и окислительному распаду.
- Резка противопоказана для заполненных гелем пластырей.

Производители могут рассмотреть возможность предоставления любой имеющейся информации о влиянии на резку пластыря или покрытия части пластыря на характеристики высвобождения активного вещества.

7 Резка суппозитория

Опять же, это предполагает равномерное распределение активного вещества в основе суппозитория.

В этом случае точная корректировка дозировки затруднена, так как очень мало суппозитория представлены в удобной форме, облегчающей деление пополам простым визуальным осмотром. Резка по плоскости симметрии (то есть по вертикали, а не по горизонтали) будет очевидным решением и несет меньший риск ошибки дозирования, но полученная форма может быть не оптимальной для ректальной вставки. Горизонтальное срезание асимметричной или пулевидной формы или закругленного усеченного конуса несет наибольший риск ошибки дозирования.

Производители могут рассмотреть возможность предоставления любой имеющейся информации об однородности распределения активного вещества в суппозитории.

8 Инъекционные растворы, вводимые другими способами введения

Использование инъекций для перорального введения является дорогостоящим, но в целом эта манипуляция имеет наименьший потенциал для ошибок дозирования, поскольку многие инъекции представляют собой разбавленные водные растворы, не вязкие и уменьшение дозы можно при необходимости получить с помощью небольшого шприца, возможно, после дополнительного разбавления. Порошки для инъекций могут быть растворены в подходящем разбавителе обычным способом перед снижением дозы. Для перорального применения неприятный вкус может быть проблемой и должен быть рассмотрен, если не используются назогастральные трубки. Однако существует ряд более значительных рисков.

В случае законсервированных или многодозовых инъекций они могут содержать бензиловый спирт, пропиленгликоль или другие вещества или иметь рН или осмолярность, потенциально опасные для новорожденных или детей.

Кроме того, стабильность растворов для инъекций может быть нарушена при разбавлении, и при отсутствии надежной технической информации от первоначального производителя не следует полагать, что профиль стабильности исходного препарата будет воспроизводиться при разбавлении.

Инъекционные препараты иногда вводятся в легкие путем распыления. Незнание точного состава исходного препарата (для взрослых) может представлять значительный риск для безопасности при использовании инъекционных препаратов, стабилизированных антиоксидантами на основе сульфита, которые могут спровоцировать спазм бронхов.

Производители могут рассмотреть возможность предоставления по запросу информации, которая позволит фармацевту определить пригодность инъекционного раствора для введения другими способами.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Методы оценки вкуса лекарственного средства

1. Количественная оценка вкуса на основе аналитических методов

Используемый аналитический метод очень похож на метод определения скорости высвобождения лекарственного средства и, в основном, основан на обнаружении лекарственного вещества в течение короткого периода времени в водной среде (например, искусственной слюне). Метод рассматривается как косвенный метод оценки маскировки вкуса, поскольку он не способствует оценке вкуса и сладости лекарственного препарата. Метод обычно используется для измерения эффективности покрытия и комплексообразования в составе препарата. Маскирование вкуса достигается, когда в течение 1-2 минут лекарственное вещество либо не обнаружено, либо обнаруженное количество ниже порога для определения его неприятного вкуса.

2 Количественная оценка вкуса с использованием датчика вкуса

Датчик вкуса (электронный язык, e-tongue) может обнаруживать вкус таким же образом, как и вкусовое ощущение человеком. Вкусовые вещества вызывают изменения плотности электрического заряда поверхности липидной/полимерной мембраны и/или распределения ионов вблизи поверхности мембраны датчика. Полное электрическое изменение задается в качестве электрического потенциала реакционной мембраны для испытуемого вещества. Электрический потенциал реакции различен для веществ, обладающих различными вкусовыми качествами в каждой мембране и отличается от одной мембраны к другой. Таким образом, информация о вкусе приобретает в качестве образца мембранных потенциалов.

Результат электронного языка – это качество вкуса тестируемых препаратов и их интенсивность по сравнению с установленными стандартами (например, оценка горечи с использованием хининового гидрохлорида или раствора кофеина при разных концентрациях) или другими эталонами (например, препарат, содержащий активное соединение, подлежащее испытанию без каких-либо веществ, маскирующих вкус).

Методика может быть применима ко многим лекарственным формам для детей. Процедура сравнительно недорогая и простая в проведении. В дополнение к оценке вкуса при разработке лекарственных препаратов, датчики вкуса также будут полезны при скрининге новых веществ на горечь и для контроля стабильности вкуса с течением времени.

3 Качественная оценка вкуса с помощью вкусовой панели

Потребительское испытание признано лучшей популяцией для оценки препарата. Потребителями считаются лица, прошедшие предварительный отбор, чтобы быть фактическими пользователями тестируемого препарата с особым интересом к качеству препарата. В соответствии с этим определением и с учетом сенсорных различий между взрослыми и детьми, очевидно, что дети как целевая популяция рассматриваются как наиболее подходящая группа для оценки вкуса препаратов для детей.

3.1 Рекомендации по проведению испытаний вкусов у детей

Для планирования исследования вкусовых качеств препаратов у детей, в качестве ключевых элементов необходимо учитывать следующие параметры:

- Тест должен быть кратковременным, чтобы соответствовать времени концентрации внимания у детей;
- Поскольку дети легко отвлекаются, тест должен быть внутренне мотивирующим и «забавным» для выполнения;
- Процедура должна быть как можно более простой, чтобы ее могли понять даже дети младшего возраста (например, дети дошкольного возраста);
- Чтобы обеспечить надежную оценку, предотвращающую путаницу у детей и усталость вкуса, количество вариантов, подлежащих тестированию, должно быть ограничено максимум четырьмя.

Исследования вкусовых качеств не описаны ни в одном нормативном руководстве, а должны рассматриваться как клинические исследования, проводимые квалифицированным персоналом с получением одобрения Этического комитета и информированного согласия от родителей или опекунов и согласия ребенка по мере необходимости. Могут существовать этические трудности при разработке подходящих безопасных исследований, в которых дети могут легко участвовать.

3.2 Участие и проведение испытаний

Как правило, дети в возрасте от 4 лет и старше считаются способными участвовать в испытаниях вкуса. Младшие дети очень часто застенчивы и сопротивляются. Кроме того, их способность понимать и следовать указаниям иногда ограничена; они также теряют интерес или испытывают трудности с концентрацией внимания в течение всего периода испытания. Частота неудач варьируется до 50% в зависимости от плана и продолжительности испытания. Кроме того, они часто не могут сообщать о своих чувствах и предпочтениях (1, 2).

Чтобы повысить понимание и мотивацию детей, рекомендуется начинать с высокой концентрации тестируемого вещества, который должен быть оценен (ароматизатор или подсластитель), или с известными соединениями (например, обычно используемыми ароматизаторами), за которыми следует более конкретный, необычный (например, клубника или вишня, за которыми следует страстоцвет съедобный). В некоторых случаях начать испытание с высокой концентрацией тестируемого вещества (например, подсластителя) было бы неуместным из-за неприятного сладкого вкуса или горького послевкусия. Процедуры устранения предыдущего вкуса могут включать повторное полоскание рта, употребление соленых крекеров и достаточно длительный промежуток между сеансами.

3.3 Сенсорная оценка: эмоциональное и аналитическое испытание и ранжирование

Вероятно, наиболее важным элементом сенсорной оценки является определение цели, то есть того, что именно должно быть определено. Цель теста определяет тип и возраст субъектов исследования и методику для разработки, проведения и интерпретации исследования и его результатов.

- Эмоциональное испытание включает в себя испытание принятия/предпочтения. Типичными вопросами являются: «какой образец ты предпочитаешь?», «насколько тебе это нравится?» и «что тебе не нравится?».
- Аналитическое испытание требует использования объективных сенсорных методик, направленных на определение характеристик/свойств объекта испытаний без определения мер принятия / предпочтительных. Аналитическое испытание отвечает на такие вопросы, как «какой образец более горький» или «какой образец отличается». Аналитические методы помогают определить сенсорные свойства лекарственного препарата и дифференцировать варианты, но не будут непосредственно предсказывать, насколько понравится вариант. Он часто используется в качестве технического инструмента для поддержки целей разработки / оптимизации.

- Ранжирование - это очень исчерпывающий метод, который может использоваться для оценки предпочтений или аналитической оценки («пожалуйста, расположите образцы в порядке ваших личных предпочтений» или «пожалуйста, расположите образцы в порядке возрастания горечи» соответственно). Преимуществом этого метода является то, что это простая процедура. Однако результаты исследования могут быть предвзятыми из-за ограниченной памяти и внимания тестирующего в течение всего периода испытания. Это ограничение может быть более выраженным в зависимости от возраста участвующих субъектов исследования.

3.4 Принципы оценки

В большинстве случаев рассматриваются запах, текстура, вкус и послевкусие, а иногда и внешний вид (например, если препараты окрашены). Язык, используемый в вопроснике, должен быть простым и понятным для всех участников, независимо от их возраста, социального уровня и уровня развития. Для описания этих свойств рекомендуется использовать общеупотребительные термины, относящиеся к возрасту участников:

- сладкий, соленый, кислый и горький (характеризующие вкус)
- тонкий, толстый, вязкий, зернистый (направленные на описание текстуры элемента тестирования)
- сладкий, соленый, кислый и горький, но также вяжущий, онемелость или свежесть (для описания послевкусия)

Следующие два принципа оценки вкуса устанавливаются в исследованиях вкусовых качеств с детьми: вербальное суждение и лицевая гедонистическая шкала (3).

- Вербальное суждение, за которым следует оценка по шкале, например, 1-5 (оценка 1 соответствует очень хорошему вкусу, а оценка 5 - очень плохому вкусу) облегчает статистическую оценку полученных данных (5).
- Лицевая гедонистическая шкала позволяет выражать предпочтения, используя иллюстрированную шкалу.

Дети до 5-6 лет не считаются способными выражать различия в восприятии вкуса с использованием предпочтительного метода. Надлежащая оценка различий, особенно в этой возрастной группе (<5 лет), может быть достигнута с использованием собственных спонтанных вербальных суждений ребенка по контрольным вопросам. Лицевая гедонистическая шкала не может использоваться исключительно для того, чтобы различать вкусы тестируемых препаратов в самой низкой возрастной группе.

Дети младшего возраста могут связывать фигуры с вещами, а не со вкусом (например, счастливое лицо = я не буду больше оставаться в больнице, грустное лицо = боль или дискомфорт). Выражения лица и модель поведения самого субъекта исследования (искривление лица, пожимание плечами, рвота или выплевывание препарата) также могут отражать степень принятия тестируемого препарата.

Чтобы обеспечить надежный результат исследования вкусовых качеств у детей младшего возраста, предлагается пригласить родителей, опекунов или медицинских работников участвовать в исследовании, спрашивая о каких-либо ощущениях дискомфорта или других наблюдениях в связи с приемом исследуемого лекарства.

Поскольку дети старшего возраста более критично ко всему относятся, в отличие от детей младшего возраста, они могут различать препараты, используя как вербальное суждение, так и гедонистическую шкалу.

Независимо от возраста детей и выбранного принципа оценки, предлагается включить в вопросник заключительные вопросы об общей оценке вкуса препарата, такие как «какой препарат был наилучшим» или «какой препарат был наихудшим». Аналогичные подходы могут быть применены для оценки используемого ароматизатора: «какой из испытуемых ароматизаторов вам понравился больше всего» или «который вам не понравился больше всего».

БИБЛИОГРАФИЯ И ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. НОВОРОЖДЕННЫЕ, МЛАДЕНЦЫ И ДЕТИ

2. Библиография:

1. Leopold A. et al., Pharmacokinetics of lidocaine delivered from a transmucosal path in children, *Anesth. Prog.* 2002; 49 (3): 82-87

Дополнительная литература:

Barker C, Nunn AJ, Turner S. Paediatrics. In Walker R, Edwards C. *Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 3rd ed. London: Churchill Livingstone, 2003.

Kearns GL, Abdel- Rahman SM, Alander SW, Blowey DL et al. *Developmental Pharmacology – drug disposition, action, and therapy in infants and children*. N Engl J Med 2003; 349: 1157-67.

International Conference on Harmonisation 2000. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population (CPMH/ICH/2711/99). London: EMEA.

Choonara I, Nunn AJ, Kearns G (editors). *Introduction to paediatric and perinatal drug therapy*. Nottingham: Nottingham University Press, 2003.

2. СПОСОБЫ ВВЕДЕНИЯ

2.1 Пероральный

Библиография:

1. Yeung WV, Wong IC. When do children convert from liquid antiretroviral to solid formulations? *Pharm. World Sci.* 2005, Oct; 27 (5): 399-402.

2. Michele TM, Knorr B, Vadas EB, Reiss TF. *Safety of chewable tablets for children*. *Journal of Asthma* 2002;39 (5): 391-403.

3. Ansel HC, Allen LV, Popovitch NG. *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. 7th ed, 1999.

4. Schirm E, Tobi H, de Vries TW, Choonara I, de Jong-van den Berg LTW. *Lack of appropriate formulations of medicines for children in the community*. *Acta Paed* 2003; 92: 1486-9

Дополнительная литература

Pagliari LA, Pagliaro AM. *Problems in paediatric drug therapy*. 4th ed. Washington; American Pharmaceutical Association.

American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. Inactive ingredients in pharmaceutical products: update (subject review). *Pediatrics* 1997; 99: 268-278

The Mystery Ingredients: Sweeteners, Flavorings, Dyes, and preservatives in Analgesic/Antipyretic, Antihistamine/Decongestant, Cough and Cold, Antidiarrhoeal, and Liquid Theophylline Preparations; A, Kumar, R.D.Rawlings, D.C.Beaman, *Pediatrics* Vol.91 No.5 May 1993

Rowe RC, Sheskey PJ, Weller P (editors). *Handbook of pharmaceutical excipients*. 4th ed. London: Pharmaceutical Press, 2003.

A Guide to Pharmaceutical Excipients (Inert Ingredients), Pediatric Pharmacotherapy, Vol. 2, No 9, Sep 1996

Ethanol in Liquid Preparations Intended for Children, American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs, Pediatrics, Vol 73 No 3 March 1984

Propylene glycol: A potentially toxic vehicle in liquid dosage form, G.Martin, L.Finberg, Journal of Pediatrics, Vol 77, No 5, Nov 1970

Central Nervous System Toxicity Associated with Ingestion of Propylene Glycol, K.Arulanantham, M.Genel, Journal of Pediatrics, Sep 1978

Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 2nd Edition 2002

Pawar S, Kumar A. Issues in the formulation of drugs for oral use in children: role of excipients. Paediatr. Drugs 2002; 4(6), 371-9

Sorbitol is a possible risk factor for diarrhea in young children. M.L.Payne, W.J.Craig, A.C.Williams, Journal of the American Dietetic Association, Vol.97, No.5, May 1997

Vidal – L'information de référence sur les produits de santé. (Electronic version, <http://www.vidal.fr/index.htm>) 2004.

BIAM (Banque de Données Automatisée sur les Médicaments, <http://biam2.org/>) 2004.

Dosage forms for peroral drug administration to children. J.Breitkreutz, T.Wessel, J.Boos, Paediatric and Perinatal Drug Therapy 1999, 25-33.

2.2 – 2.3 Буккальный, сублингвальный и назальный способы введения

Библиография:

1. J.C. McElnay, C.M. Hughes. *Drug Delivery – Buccal Route*.
M.B. Maurin, A.A. Hussain, L.W. Dittert. *Dosage Form Design : A Physicochemical Approach*.
R. Sagraves. *Pediatric Dosing and Dosage Forms*.
R. Bommer. *Drug Delivery – Nasal Route*.
Encyclopedia of Pharmaceutical Technology 2002
2. J.M. Henderson, D.A. Brodsky, D.M. Fisher, C.M. Brett, R.E. Hertzka. *Pre-induction of anesthesia in pediatric patients with nasally administered sufentanil*. Anesthesiology 1988;68:671-675
3. H.W. Karl, A.T. Keifer, J.L. Rosenberger, M.G. Larach, J.M. Ruffle. *Comparison of the safety and efficacy of intranasal midazolam or sufentanil for preinduction of anesthesia in pediatric patients*. Anesthesiology 1992;76:209-215
4. M. Danish, M.K. Kottke. *Paediatric and Geriatric Aspects of Pharmaceutics*.
S.Øie, L.Z. Benet. *The Effect of Route of Administration and Distribution on Drug Action*.
Modern Pharmaceutics, edited by G.S. Banker, C.T. Rhodes, 4th ed.
5. *Nasal Preparations <676>*. European Pharmacopoeia 4.08

2.4 Ректальный

Дополнительная литература :

Pagliario LA, Pagliario AM. Problems in paediatric drug therapy. 4th ed. Washington; American Pharmaceutical Association.

Rytting JH, Fix JA. Drug delivery – rectal route. In Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 2nd Edition 2002

Duncan-Hewitt W, Rains J. *Compounded Suppositories and Pharmaceutical Care*. International Journal of Pharmaceutical Compounding 1997; 1(2): 93-99.

Physicians Desk Reference (PDR Electronic library) 2004.

Electronic Medicines Compendium (<http://emc.medicines.org.uk/>), Datapharm Communications 2004.

BIAM (Banque de Données Automatisée sur les Médicaments, <http://biam2.org/>) 2004.

2.5 Местная – чрескожная доставка

Дополнительная литература:

Williams A. C. Transdermal and Topical Drug Delivery. London: Pharmaceutical Press, 2003.

Traupe H, Hamm H (Hrsg). Pädiatrische Dermatologie. Springer Verlag; Berlin-Heidelberg-New York, 1999.

2.6 Инъекция

Библиография:

1. Reis EC, Roth EK, Syphan JL, Tarbell SE, Holbkov R. *Effective pain reduction for multiple immunization injections in young infants*. Arch. Pediatr. Adolesc. Med 2003; 157(11): 1115-20.
2. Reis EC, Holubkov R. *Vapocoolant spray is equally effective as EMLA cream in reducing immunization pain in school-age children*. Pediatrics 1997; 100(6): E5.
3. Cassidy KL, Reid GJ, McGrath PJ, Smith DJ, Brown TL, Finley GA. *A randomised double-blind, placebo-controlled trial of the EMLA patch for the reduction of pain associated with intramuscular injection in four to six-year-old children*. Acta Paed 2001; 90: 1329-36.
4. Phelps SJ, Helms RA. *Risk factors affecting infiltration of peripheral venous lines in infants*. J. Pediatr 1987; 111(3): 384-9.
5. Phelps SJ (editor). *Teddy Bear Book, Pediatric Injectable Drugs*. 6th ed. Bethesda, USA: American Society of Health-Systems Pharmacists, 2002.
6. Anon. Paediatric Injectable Therapy Guidelines. Liverpool, UK: Royal Liverpool Children's NHS Trust, 2000.
7. Nunn AJ, Fairclough S. *A centralised intravenous additive (CIVA) service for children*. VFM Update 15 (May). London: Department of Health, 1995, pp18-19.
8. Anon. Intravenous fluid therapy. In Medicines for Children. London: RCPCH Publications Ltd, 2003; G54-7.

9. Groswasser J, Kahn A, Bouche B, Hanquinet S, Perlmutter N, Hessel L. *Needle length and injection technique for efficient intramuscular vaccine delivery in infants and children evaluated through ultrasonographic determination of subcutaneous and muscle layer thickness*. Pediatrics 1997; 100: 400-3.
10. Pope BB. *Illustrated guide: How to administer subcutaneous and intramuscular injections*. Nursing 2002; 32(1): 50-1.
11. Main KM, Jorgensen JT, Hertel NT, Jensen S, Jakobsen L. *Automatic needle insertion diminishes pain during growth hormone injection*. Acta Paed 1995; 84: 331-4.
12. Jorgensen JT, Romsing J, Rasmussen M, Moller-Sonnergaard J, Vang L, Musaeus L. *Pain assessment of subcutaneous injections*. Ann Pharmacother 1996; 30: 729-32.
13. Fransson J, Espander-Jansson A. *Local tolerance of subcutaneous injections*. J Pharm Pharmacol 1996 ; 48 : 1012-5
14. Frenken LA, van Lier HJ, Jordans JG, Leunissen KM, van Leusen R, Verstappen VM, Koene RA. *Identification of the component part in an epoetin alfa preparation that causes pain after subcutaneous injection*. Am J Kidney Dis 1993; 22: 553-6.
15. Bergeson PS, Singer SA, Kaplan AM. *Intramuscular injections in children*. Pediatrics 1982; 70(6): 944-8.
16. Losec JD, Gyuro J. *Pediatric intramuscular injections: do you know the procedure and complications?* Pediatr. Emerg. Care 1992; 8(2): 79-81.
17. Pope BB. *Illustrated guide: How to administer subcutaneous and intramuscular injections*. Nursing 2002; 32(1): 50-1.
18. Nony P, Girard P, Chabaud S, Hessel L, Thebault C, Boissel JP. *Impact of osmolality on burning sensations during and immediately after intramuscular injection of 0.5 ml of vaccine suspensions in healthy adults*. Vaccine 2001;19: 3645-51.
19. Napaporn J, Thomas M, Svetic KA, Shahrokh Z, Brazeau GA. *Assessment of the myotoxicity of pharmaceutical buffers using an in vitro muscle model: effect of pH, capacity, tonicity, and buffer type*. Pharm Dev Technol 2000; 5(1): 123-30.
20. Brazeau GA, Fung HL. *Use of an in vitro model for the assessment of muscle damage from intramuscular injections: in vitro-in vivo correlation and predictability with mixed solvent systems*. Pharm Res.1989; 6(9): 766-71.
21. Williams PD, Masters BG, Evans LD, Laska DA, Hottendorf GH. *An in vitro model for assessing muscle irritation due to parenteral antibiotics*. Fundam Appl Toxicol 1987; 9(1):10-7.
22. Lima EM, Oliveira AG. *Tissue tolerance of diclofenac sodium encapsulated in liposomes after intramuscular administration*. Drug Dev Ind Pharm 2002; 28(6): 673-80.
23. Losek JD, Gyuro J. *Pediatric intramuscular injections: do you know the procedure and complications?* Pediatr Emerg Care 1992; 8: 79-81.
24. Hayward CJ, Nafziger AN, Kohlhepp SJ, Bertino JS. *Investigation of bioequivalence and tolerability of intramuscular ceftriaxone injections by using 1% lidocaine, buffered lidocaine, and sterile water diluents*. Antimicrob-Agents-Chemother 1996; 40: 485-7.
25. Polillio AM, Kiley J. *Does a needleless injection system reduce anxiety in children receiving intramuscular injections?* Pediatr. Nurs 1997; 23(1): 46-9.

26. Houdijk ECAM, Herdes E, Delemarre-Van de Waal HA. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant human growth hormone by subcutaneous jet- or needle-injection in patients with growth hormone deficiency*. Acta Paediatr 1997; 86: 1301-7.

2.7 Вдыхание

Библиография:

1. J.O. Warner, C.K. Naspitz, G.J.A. Cropp (Eds). Third International Pediatric Consensus Statement on the Management of Childhood Asthma. *Pediatric Pulmonology* 25 (1998) 1-17.
2. R. Wettengel et al. Empfehlungen zur Asthmatherapie bei Erwachsenen und Kindern. *Pneumologie* 52 (1998) 591-601.
3. NICE Technology Appraisal Guidance No. 10: Guidance on the use of inhaler systems (devices) in children under the age of 5 years with chronic asthma. Nice: London 2000. (<http://www.nice.org.uk/pdf/NiceINHALERguidance.pdf>)
4. NICE Technology Appraisal Guidance No. 38: Inhaler devices for routine treatment of chronic asthma in older children (aged 5-15 years). Nice: London 2002. (http://www.nice.org.uk/pdf/Niceinhalers_ldC38GUIDA.pdf)
5. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline on the Management of Asthma. Revised Edition April 2004. (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/download.html>)
6. CPMP 2922/01. Note for Guidance on the Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Asthma. 2002. (<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/292201en.pdf>)
7. NIH 97-4051, National Heart, Lung, and Blood Institute. Guidelines for the Management and Diagnosis of Asthma. 1997.
8. NIH 02-5074, National Heart, Lung, and Blood Institute. Guidelines for the Management and Diagnosis of Asthma. Update on selected topics 2002.
9. AARC Clinical Practice Guideline. Selection of an Aerosol Delivery Device for Neonatal and Pediatric Patients. *Respir Care* 40 (1995) 1325-1335.
10. E. Schirm, H. Tobi, H. Gebben, LTW de Jong-van den Berg. Anti-Asthmatic drugs and dosage forms in children: A cross-sectional study. *Pharm. World Sci.* 24 (2002) 162-165.

3. ВОЗРАСТ, РАЗВИТИЕ И ОПТИМАЛЬНАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Библиография:

1. Schirm E, Tobi H, de Vries TW, Choonara I, de Jong-van den Berg LTW. *Lack of appropriate formulations of medicines for children in the community*. Acta Paed 2003; 92: 1486-9
2. Solomonidou D. Personal communication 2004.
3. Wong I. Personal Communication 2004.

4. ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА

Библиография:

1. Swarbrick J, Boylan JC (editors). Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. New York: Marcel Deker, 2002; 2053 - 2056
2. A guide to pharmaceutical excipients. Pediatric Pharmacotherapy 1996; 2(9): internet edition
3. Dawson LM, Nahata MC. Guidelines for compounding oral medications for pediatric patients. Journal of Pharmacy Technology 1991; Vol. Sept./Oct.: 168-175
4. Breitzkreutz J, Kleinebudde P, Boos J. Kindgerechte Arzneiformen. Pharmazeutische Zeitung, [www.pharmazeutische-zeitung.de/ pza/2002-33/titel.htm](http://www.pharmazeutische-zeitung.de/pza/2002-33/titel.htm)
5. Hill EM, Flaitz CM, Frost GR: Sweetener content of common pediatric oral liquid medications. American Journal of Hospital Pharmacy 1988; 45:135-42
6. Pawar S, Kumar A. Issues in the formulation of drugs for oral use in children. Pediatric Drugs 2002; 4: 371-379
7. Pecar A. Arzneimitteltherapie bei Früh- und Neugeborenen, Säuglingen und Kindern. PZ Prisma 1998; 5: 5-15
8. American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. Inactive ingredients in pharmaceutical products: update (subject review). Pediatrics 1997; 99: 268-278
9. Fiochi MD et al. Ethanol in medicines and other products intended for children. Nutrition Research 1999; 19:373-379
10. Pevny I, Brennenstuhl M, Razinskas G. Patch testing in children (II). Contact Dermatitis 1984;11: 302-310
11. Ibero M et al. Dyes, preservatives and salicylates in the induction of food intolerance and/or hypersensitivity in children. Allergologia et Immunopathologia 1982; 10: 263-268
12. Kumar A et al. Sweeteners, dyes and other excipients in vitamin and mineral preparations. Clinical Pediatrics 1996; 35: 443-450
13. Powell CJ. Colonic toxicity from pancreatins: a contemporary safety issue. Lancet 1999; 353 (9156): internet edition.
14. Littlewood JM, Wolfe SP: Control of malabsorption in cystic fibrosis. Paediatric Drugs 2000; 2(3): 205-222
15. European Commission report on dietary food additive intake in the EU, October 2001; ref. COM (2001) 542 final (Annex V, table 2)
16. *ibid*, Annex III, table 2 and Annex V, table 2

Дополнительная литература:

Anon. 3AQ9A – Excipients in the dossier for application for Marketing Authorisation of a medicinal product. In Eudralex Collection Vol 3, **The Rules Governing Medicinal Products in the European Union**. Brussels: European Commission, 1994.
<http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-3/pdfs-en/3aq9aen.pdf>.

Anon. 3BC7A – Excipients in the Label and Package leaflet of Medicinal Products for Human Use. In Eudralex Collection Vol 3B, **The Rules Governing Medicinal Products in the European Union**. Brussels: European Commission, revision July 2003. http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-3/pdfs-en/3bc7a_200307en.pdf

CPMP/QWP/419/03. Note for guidance on excipients, antioxidants and antimicrobial preservatives in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product (draft). Brussels: EMEA, February 2003. www.emea.eu.int/pdfs/human/qwp/041903en.pdf

5. ВКУС, ЗАПАХ И ТЕКСТУРА

5.1 Физиология вкуса у детей

Библиография:

1. Mennella JA, Pepino M, Beauchamp GK. Modification of bitter taste in children. *Dev. Psychobiol.* 2003; 43; 120-127.
2. Llorens J. The physiology of taste and smell: how and why we sense flavours. *Water Science & Technology* 2004; 49(9):1-10.
3. Gilbertson TA, Margolskee RF. The molecular physiology of taste transduction. *Current Opinion in Neurobiology* 2000; 10(4):519-527
4. Rinchuse DJ, Zullo T, Rinchuse DJ. Taste preferences among children and dental hygienists for sweetened and unsweetened toothpastes. *Clinical Preventive Dentistry* 1981; 3(6):6-8
5. Watson WL, Laing DG, Hutchinson I, Jinks AL. Identification of the components of taste mixtures by adults and children. *Developmental Psychobiology* 2001; 39(2):137-145
6. Oram N, Laing DG, Freeman MH, Hutchinson I. Analysis of taste mixtures by adults and children. *Developmental Psychobiology* 2001; 38(1):67-77
7. Visser J, Kroeze JH, Kamps WA, Bijleveld CM. Testing taste sensitivity and aversion in very young children: development of a procedure. *Appetite* 2000; 34(2):169-76
8. James CE, Laing DG, Oram N, Hutchinson I. Perception of sweetness in simple and complex taste stimuli by adults and children. *Chemical Senses* 1999; 24(3):281-7
9. James CE, Laing DG, Oram N. A comparison of the ability of 8-9-year-old children and adults to detect taste stimuli. *Physiology and Behavior* 1997; 62(1):193-7
10. Lawless H. Sensory development in children: research in taste and olfaction. *Journal of the American Dietetic Association* 1985; 85(5):577-82

5.3 Количественная оценка вкуса с использованием датчика вкуса

Библиография:

1. Yajima T, Fukushima Y, Itai S, Kawashima Y. Method of evaluation of the bitterness of clarithromycin dry syrup. *Chem Pharm Bull* 2002; 50 (2): 147-152
2. Takagi S, Toko K, Wada K, Ohki T. Quantification of suppression of bitterness using an electronic tongue. *J Pharm Sci* 2001; 90 (12): 2042-2048

3. Uchida T, Miyanaga Y, Tanaka H, Wada K, Kurosaki S, Ohki T, Yoshida M, Matsuyama K. Quantitative evaluation of the bitterness of commercial medicines using a taste sensor. *Chem Pharm Bull* 2000; 48 (11): 1843-1845
4. Murray O.J., Dang W., Bergstrom D. Using an electronic tongue to optimize taste masking in a lyophilized orally disintegrating tablet formulation. *Pharm. Technology* 2004, 42-52

5.3 Качественная оценка вкуса с помощью вкусовой панели

Библиография:

1. Samulak KM, El-Chaar GM, Rubin LG. Randomized, double blind comparison of brand and generic antibiotic suspensions: I. a study of taste in adults. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 14-17
2. Bagger-Sjöbäck D, Bondesson G. Taste Evaluation and compliance of two pediatric formulations of phenoxymethylpenicillin in children. *Scan J Prim Health Care* 1989; 7:87-92
3. Sjövall J, Fogh A, Huitfeldt B, Karlsson G, Nylén O. Methods for evaluating the taste of paediatric formulations in children: a comparison between the facial hedonic method and the patients own spontaneous verbal judgement. *Eur J Ped* 1984; 141: 243-247
4. Gillette M. Sensory evaluation: analytical and affective testing. *Perfumer & Flavorist* 1990; 15: 33-40
5. Steele RW, Thomas MP, Begue RE. Compliance issues related to the selection of antibiotic suspensions for children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 1-5
6. Ruff ME, Schotik DA, Bass JW, Vincent JM. Antimicrobial drug suspensions: a blind comparison of taste of fourteen common pediatric drugs. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 30-33
7. Jahnsen T, Thorn P. An acceptability study of two pivampicillin mixtures in children in general practice. *Scand J Prim Health Care* 1987; 5: 241-243
8. Angelilli ML, Toscani M, Matsui D, Rieder MJ. Palatability of oral antibiotics among children in an urban primary care center. *Arch Pediatr Adolesc. Med.* 2000; 154: 267-270
9. Matsui D, Lim R, Tschen T, Rieder MJ. Assessment of the palatability of beta-lactamase-resistant antibiotics in children. *Arch Pediatr Adolesc. Med.* 1997; 151: 599-602
10. Matsui D, Barron A, Rieder MJ. Assessment of the palatability of antistaphylococcal antibiotics in pediatric volunteers. *Ann Pharmacotherapy* 1996; 30: 586-588
11. Uhari M, Eskelinen L, Jokisalo J. Acceptance of antibiotic mixtures by infants and children. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 30: 503-504

7. УСТРОЙСТВА ДОСТАВКИ ДОЗЫ

Библиография:

1. Bunn G. Administration of oral liquids. *Pharm. J.* 1983; 231: 168-169.
2. Committee on Drugs. Inaccuracies in administering liquid medication. *Pediatrics* 1975; 56:327-28
3. Litovitz T. Implication of dispensing cups in dosing errors and pediatric poisonings: a report from the American Association of Poison Control Centers. *Ann. Pharmac.* 1992; 26; 917-918

4. McKenzie M. Administration of oral medications to infants and young children. *US Pharmacist* 1981; 55-65
5. Deeks T, Nash S. Accuracy of oral liquid syringes. *Pharm. J.*1983; 231: 462.
6. Monk PM, Ball PA. The accuracy of a paediatric dosing device. *Australian J. Hospital Pharmacy* 199; 27(4): 323-324.
7. Pugh J, Pugh CH. Accuracy of measurement of 2.5 ml dose by oral syringe and spoon. *Pharm. J.* 1994; 253: 168-169
8. Kimminau MD. New findings on oral dosing. *American Pharmacy* 1980; Vol. NS 20, No. 8: August/463, 39ff
9. McMahon SR, Rimsza ME, Bay RC. Parents can dose liquid medication accurately. *Pediatrics* 1997; 100(3):
10. Jonville A-PE, Autret E, Bavoux F, Bertrand PP, Barbier P, Gauchez A-SM. Characteristics of medication errors in pediatrics. *DICP Ann Pharmacotherapy* 1991; 25: 1113-1117.