

Возрастные лекарства и ингаляционные пути доставки лекарственных средств

Лекция для студентов V курса
Института Фармации
ЧФТ



План лекции

- Исторические аспекты создания детских лекарственных форм
- Требования к лекарственным формам для детей
- Особенности применения ЛП у детей
- НД, регламентирующая изготовление детских ЛФ
- Требования к АФС для детских ЛП
- Требования к ЛФ для детей



- Назначение и применение лекарственных средств (ЛС) в педиатрической практике имеют определенную специфику. Ответы на фармакологическое воздействие у взрослых и детей, больше всего это касается раннего возраста, могут быть неодинаковыми. Особенности применения лекарственных препаратов (ЛП) у детей обусловлены изменениями фармакокинетики, связанными с различиями всасывания фармацевтических субстанций из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), количественными и качественными изменениями состава белковых фракций плазмы крови, функциональной незрелостью экскреторной функции и многими другими факторами (Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б., 2011; Зырянов С.К., Соколов А.В. и др., 2011).
- По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), для большинства детских заболеваний нет специальных препаратов и детских лекарственных форм (ЛФ), чрезвычайно мало информации по безопасности применения препаратов у детей. Подавляющее большинство ЛП назначается детям на основании экстраполяции данных клинических исследований (КИ) на взрослых.
- *В сентябре 2000 г. на Саммите тысячелетия была принята Декларация тысячелетия Организации Объединенных Наций (ООН) для борьбы с нищетой, голодом, болезнями, неграмотностью, ухудшением состояния окружающей среды и дискриминацией в отношении женщин.*

В Декларации тысячелетия ООН (2000) представлены следующие восемь целей, которые получили название «Цели развития тысячелетия»:

- ▶ ликвидировать абсолютную бедность и голод;
- ▶ обеспечить всеобщее начальное образование;
- ▶ содействовать равноправию полов и расширению прав женщин;
- ▶ **сократить детскую смертность;**
- ▶ улучшить охрану материнского здоровья;
- ▶ бороться с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)/синдромом приобретенного иммунодефицита человека (СПИД), малярией и прочими заболеваниями;
- ▶ обеспечить экологическую устойчивость;
- ▶ **сформировать всемирное партнерство в целях развития медицины для детей.**



В августе 2006 г. на Первой международной совместной консультации экспертов ВОЗ - ЮНИСЕФ [Детский фонд Организации Объединенных Наций (United Nations International Children's Emergency Fund, UNICEF)] по основным ЛС для детей (Joint WHO - UNICEF Consultation on Essential medicines for children, 9-10 August, 2006, Geneva) представители более чем 20 стран определили приоритеты в области медицинской помощи детям:

- ▶ инфекции дыхательных путей;
- ▶ уход за новорожденными;
- ▶ паллиативная помощь при последних стадиях СПИДа, сочетанных инфекциях ВИЧ/туберкулез и других оппортунистических инфекциях;
- ▶ улучшенный электронный доступ к последней информации ВОЗ по ЛС.

В качестве первоочередной задачи также отмечено решение вопросов, связанных с качеством лечения детей: производство средств, обезболивающих места проведения инъекций, разработка ЛС с улучшенным вкусом, а также специальных мини-таблеток.

Необходимость разработки мини-таблеток, в частности, была связана со смертельными случаями, имевшими место при осуществлении антигельминтной кампании в Эфиопии, когда четверо детей в возрасте до трех лет умерли, задохнувшись, при попытке проглотить крупные таблетки (Joint WHO - UNICEF consultation, 2006).

В 2007 г. был опубликован ряд нормативных документов (НД) ВОЗ, касающихся недостаточного обеспечения детей ЛС. Основная цель этих документов - обратить внимание на отсутствие надлежащей разработки и недостаточность информации о детских ЛФ, а также о способах применения препаратов у детей. Так как многие ЛС не были должным образом исследованы на предмет эффективности и безопасности с участием детей, регулирующие органы не могут утвердить их педиатрическое использование. Именно поэтому при определении дозы педиатры часто лечат детей как маленьких взрослых, что является ошибкой.

Динамический процесс развития организма ребенка - одно из главных отличий детей от взрослых. По мере роста и развития происходят существенные изменения в пропорциях тела и биохимическом составе организма, что отражается на эффективности, токсичности и режиме дозирования ЛП.

На фармакокинетические и фармакодинамические характеристики ЛС в разном возрасте также влияют изменения функций органов. С целью обращения внимания на нехватку информации о детских ЛС и ЛФ, а также рациональной разработки их составов и способов применения ЛП у детей опубликованы доклад 60-й сессии ВОЗ «Лучшие лекарственные средства для детей» (Best medicines for children, 2007) и руководство «Обеспечение безопасности лекарственных средств для детей» (Promoting safety of medicines, 2007).

В мае 2007 г. в докладе секретариата 60-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения в качестве причин отсутствия ЛС для детей были названы: отсутствие научной информации и надлежащей разработки, относительная несостоятельность рынка, а также недостаточность знаний о назначении, дозах и наличии детских ЛС у профессиональных работников здравоохранения.

Одновременно указывалось, что изготовителям фармацевтических препаратов необходимо создавать новые ЛФ в дозировках для детей различного возраста, стабильные при хранении и легко применяемые у детей.



На 60-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения была принята резолюция «Лучшие лекарственные средства для детей». В этой резолюции ВОЗ настоятельно призывает все государства - члены организации:

- ▶ предпринять шаги для определения надлежащих ЛФ и дозировок ЛС для детей и поощрять их производство и лицензирование;
- ▶ разработать рецептуру имеющихся в настоящее время ЛС с целью сделать их пригодными для использования у детей;
- ▶ провести эпидемическое обследование по выяснению устойчивости к противомикробным препаратам, обычно назначаемым в педиатрической практике;
- ▶ поощрять исследования и разработку специальных ЛС от болезней, которыми страдают дети, и обеспечить проведение высококачественных КИ с их участием;
- ▶ создать возможности для своевременного лицензирования высококачественных и доступных по цене ЛС для детей; поощрять маркетинг специальных детских ЛФ;
- ▶ содействовать доступу населения к основным ЛС для детей, разработать меры по мониторингу цен на них;
- ▶ сотрудничать в целях создания новаторских методов исследований и разработок, а также обеспечения информацией по использованию в педиатрической практике ЛП, разрешенных для применения взрослым;
- ▶ использовать все необходимые административные и законодательные меры, включая международные соглашения, в том числе Соглашение о торговых аспектах прав интеллектуальной собственности, в целях доступа широких слоев населения к ЛС для детей.

- *В сентябре 2007 г.* в публикации ВОЗ «Обеспечение безопасности лекарственных средств для детей» (Promoting safety of medicines for children) констатировалось отсутствие препаратов и специальных ЛФ, соответствующих возрастным категориям.
- Это побуждает работников здравоохранения назначать детям ЛС, официально не разрешенные в педиатрической практике (unlicensed) или не в соответствии с инструкцией по применению препарата (off-label)

Категории лекарственных средств, назначаемых детям



Даже в промышленно развитых странах около 50% детей получают ЛС в ЛФ, не адаптированных для детей, а предназначенных для взрослых.

В развивающихся странах эта проблема еще более усугубляется. Из-за дефицита специальных детских ЛС педиатры вынуждены рисковать, назначая ЛП, которые не имеют данных по безопасности и эффективности у детей, а также использовать различные модификации ЛФ для взрослых. Например, назначение таблеток по частям, использование измельченных или растворенных таблеток, а также порошков, промышленно упакованных в капсулы.

Подобное вынужденное применение у детей ЛС, фактически разработанных для взрослых, не всегда безопасно и эффективно, а также сопровождается повышенным риском возникновения осложнений и вызывает от 1/3 до 1/2 возникающих в педиатрической практике неблагоприятных/побочных реакций

В декабре 2007 г. ВОЗ начала кампанию «Создать лекарства для детей» (Make medicines child size) и объявила о новой программе научных исследований и разработок. Эта программа стимулировала создание и производство ЛП для детей, включая антибиотики, препараты от астмы и болеутоляющие средства.

Одновременно сохраняется актуальность создания комбинированных препаратов для лечения ВИЧ/СПИДа, туберкулеза, малярии, а также некоторых редких тропических болезней. Для решения этих задач ВОЗ определила три приоритетных направления:

- ▶ разработку ЛС для тех заболеваний, специфического лечения которых не существует или эффективность и безопасность применения препаратов у детей не изучена;
- ▶ создание препаратов, существующих в настоящее время только в дозировках для взрослых, специально для детей;
- ▶ обеспечение доступности для детей тех ЛП, которые по каким-либо причинам до них не доходят.

В январе 2008 г. появилась Международная платформа по регистрации КИ с участием детей. ВОЗ создала интернет-портал и веб-сайт для отражения результатов КИ, проводимых с участием детей.

В феврале 2008 г. опубликовано руководство ВОЗ «Разработка лекарств в педиатрии: особенности, на которые надо обратить внимание при фармацевтическом производстве» [Development of paediatric medicines: points to consider in pharmaceutical development (QAS/08.257 2008)]. Руководство содержит информацию о технологических особенностях ЛП для детей:

- ▶ выбор оптимальных ЛФ для детей в зависимости от возраста;
- ▶ основные элементы исследования активных фармацевтических субстанций (АФС) (чистота, растворимость, стабильность, микробиологическая чистота);
- ▶ вспомогательные вещества (ВВ) (их выбор, функции, аспекты безопасности и токсичности для детей);
- ▶ параметры биофармацевтических исследований различных ЛФ.

В феврале 2014 г. вступило в силу «Руководство по фармацевтической разработке лекарственных средств для педиатрического применения» (Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use) Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA). Это руководство следует рассматривать в сочетании: с директивой 2001/83/ЕС Европейского парламента и Совета Европейского союза (ЕС) о своде законов в отношении ЛС для человека; Педиатрическим регламентом 1901/2006/ЕС Европейского парламента и Совета ЕС по ЛС для педиатрического применения; Европейской фармакопеей. Данное руководство включает в себя описание характеристик АФС для педиатрической практики, предпочтительных для детей путей введения и ЛФ, требований к ВВ, способов усовершенствования доступности и повышения комфорта применения ЛС для детей.

В ноябре 2016 г. EMA подвело итоги десятилетнего действия стратегии Педиатрического регламента (Paediatric Regulation 1901/2006/ЕС). За период с 2007 по 2015 г. в странах ЕС появилось 80 новых ЛС для детей, 141 новое показание к применению в педиатрии, 29 ЛС в детских ЛФ. Была существенно расширена информация о применении у детей ЛС: 316 новых данных о детских дозировках, 261 - о результатах исследования на детях, 201 - о безопасности ЛС для детей. За указанный период в ЕС было одобрено 859 педиатрических исследовательских планов (paediatric investigation plans, PIP), значительно увеличилось количество педиатрических КИ.

ЕВРОПЕЙСКОЕ АГЕНТСТВО ПО
ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВАМ

EMEA

[illegible]

European Agency for the Evaluation of
Medicinal Products

www.abbreviationfinder.org

- Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency for the Evaluation of Medicinal Products, ЕМЕА, European Medicines Agency, ЕМА) - это агентство по оценке ЛП на их соответствие требованиям, изложенным в Европейской фармакопее. Агентство несет ответственность за научную оценку ЛП, разработанных фармацевтическими компаниями и используемых в ЕС.
- ЕМА основано в 1995 г. Европейским союзом. Территориально оно находится в Лондоне. ЕМА действует как децентрализованное научное учреждение ЕС, ответственное за охрану и поддержку здоровья человека и животных путем оценки и отслеживания центрально или национально зарегистрированных ЛП, развития технического руководства и предоставления научных рекомендаций организаторам КИ.

ЕМА имеет 7 научных комитетов, состоящих из членов, назначаемых ЕС, которые осуществляют научную оценку заявок от фармацевтических компаний:

- ▶ комитет по лекарственным средствам (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP);
- ▶ фармакологический комитет по оценке рисков (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC);
- ▶ комитет по лекарственным средствам для ветеринарного использования (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, CVMP);
- ▶ комитет по орфанным лекарственным средствам (Committee for Orphan Medicinal Products, COMP);
- ▶ комитет по растительным лекарственным средствам (Committee on Herbal Medicinal Products, HMPC);
- ▶ комитет по передовым методам терапии (Committee for Advanced Therapies, CAT);
- ▶ педиатрический комитет (Paediatric Committee, PDCO). Вышеуказанные комитеты обычно собираются ежемесячно с целью определить, действительно ли ЛП отвечают необходимым требованиям качества, безопасности и эффективности в соответствии с законодательством ЕС.

К функциям PDCO относят:

- ▶ оценку данных в соответствии с Педиатрическим исследовательским планом (PIP);
- ▶ предоставление отсрочки или отказов в разработке ЛП для детей;
- ▶ оценку качества, безопасности и эффективности ЛП для детей (исследования проводятся по просьбе CHMP или медицинского регулирующего органа государства - члена ЕС);
- ▶ консультирование и поддержку развития Европейской сети педиатрических исследований EMA (European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency, Enpr-EMA);
- ▶ предоставление консультаций по вопросам в области педиатрических ЛП (проводится по просьбе исполнительного директора EMA или Европейской комиссии);
- ▶ создание и обновление Перечня необходимых лекарственных средств для детей;
- ▶ консультирование при проведении научных исследований с участием детей (PDCO: Overview

- *В октябре 2007 г.* было опубликовано первое издание Примерного перечня ВОЗ основных лекарственных средств для детей (WHO Model List of Essential Medicines for Children). Этот перечень предназначен для лечения детей в возрасте до 12 лет, он представляет собой минимальный список ЛС, которые наиболее эффективны и одновременно безопасны для детей. Указанный перечень пересматривается и обновляется каждые два года (2009, 2011, 2013, 2015, 2017) (WHO Model List, 2007; WHO Model List, 2013). В 2017 г. опубликовано 6-е издание этого перечня (WHO Model List of Essential Medicines for Children 2017, 6th List).
- *В 2010 г.* издан Модельный формуляр ВОЗ для детей (WHO Model Formulary for Children). Он создан в качестве дополнительного ресурса для работников здравоохранения с целью улучшения их информирования об использовании ЛС, включенных в Примерный перечень ВОЗ основных ЛС для детей. Целью данной публикации является не только описание того, что известно о лечении, но и акцентирование ситуаций, в которых необходимы дополнительные исследования.
- *В 2011 г.,* чтобы помочь педиатрам различных стран сделать доступными те ЛП, которые будут иметь наибольшее влияние на снижение материнской, младенческой и детской заболеваемости, а также смертности в указанных группах, ВОЗ совместно с ЮНИСЕФ разработан перечень «Приоритетные лекарственные средства для матерей и детей» (Priority medicines for mothers and children).
- *В 2012 г.* указанный выше перечень был обновлен и назван «Приоритетные лекарственные средства при угрозе жизни матерей и детей» (Priority life-saving medicines for mothers and children).

Российская Федерация

- В России в *2004 г.* под руководством СПР началась разработка клинических рекомендаций по наиболее распространенным заболеваниям детского возраста. Клинические рекомендации - это документ, содержащий информацию по диагностике и лечению заболеваний и помогающий врачу принимать правильные клинические решения. Клинические рекомендации содержат сведения обо всех вмешательствах, эффективность и безопасность которых доказана в КИ и проверена на практике. Первый выпуск был опубликован в *октябре 2005 г.*, а в *2008 г.* было принято решение создать специальную серию книг - клинических рекомендаций по отдельным разделам педиатрии (Клинические рекомендации,

- В феврале 2006 г. на конгрессе СПР было объявлено о начале работ по подготовке Российского национального педиатрического формуляра лекарственных средств - нового, регулярно обновляемого информационного ресурса для педиатров, предназначенного для обеспечения рациональной фармакотерапии детских заболеваний. Над его созданием под руководством СПР с учетом формуляров ВОЗ и БНФ для детей работали ведущие педиатры и клинические фармакологи. Отечественный Педиатрический формуляр был издан в 2009 г. Вся информация о ЛС, включенных в формуляр, носит независимый и некоммерческий характер. В формуляре указаны только наиболее изученные, эффективные и безопасные для детей ЛС (Баранов А.А. и др., 2011; Мета Д. и др., 1999).
- В качестве примеров нерационального использования ЛС в педиатрии следует отметить:
 - ▶ полипрагмазию/полифармацию (чрезмерное количество ЛП, применяемых одновременно исходя из принципа: симптом - препарат);
 - ▶ чрезмерное использование антимикробных средств;
 - ▶ избыточное применение парентеральных ЛП (даже при наличии ЛФ для приема внутрь);
 - ▶ назначение ЛС не в соответствии с клиническими рекомендациями;
 - ▶ самостоятельное применение ЛП, запрещенных для использования без назначения врача (особенно предназначенных для рецептурного отпуска).
- Педиатрический формуляр носит рекомендательный характер и включает 370 наименований ЛС всех анатоμο-терапевтичеcко-химических групп 1-го уровня.

- Информация о ЛС, содержащаяся в Российском национальном педиатрическом формуляре:
 - ▶ общие рекомендации по назначению ЛС детям;
 - ▶ информация об отдельных ЛС, рекомендованных для лечения наиболее распространенных заболеваний детского возраста;
 - ▶ рекомендации по рациональному использованию ЛС;
 - ▶ формы для сообщений о побочных эффектах и проблемах с качеством ЛС;
 - ▶ дополнительные инструменты - графики, формулы для расчета доз ЛС.

- В историческом аспекте проблема создания детских ЛП и специальных ЛФ для детей поднималась в нашей стране (тогда СССР) уже с 1960-1970-х годов. Профессора А.И. Тенцова и И.С. Ажгихин в своих работах неоднократно ставили вопрос о необходимости разработки специальных ЛП для детей, обосновывая это анатомо-физиологическими особенностями детского организма, отражающимися на своеобразии реакции при применении различных лекарственных веществ. Книга этих авторов «Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств (введение в биофармацию)» (1974) стала первым отечественным пособием по проблемам возрастных ЛП. Разработка и создание специальных детских ЛП уже тогда требовали комплексного решения физиологических, технологических и биофармацевтических вопросов.
- Следует отметить, что значительная часть научно-исследовательских работ общесоюзного значения по разработке ЛП для педиатрической практики проводилась в тот период на Украине. В частности, в ВНИИ химии и технологии лекарственных средств был разработан проект *отраслевых методических указаний «Требования к разработке детских лекарственных форм»*.



- В конце 1980-х - начале 1990-х годов вопрос по созданию и значительному расширению производства ЛП для детей остро встает перед отечественным здравоохранением, медицинской промышленностью и научно-исследовательскими институтами различного профиля по ЛС.
- В общей проблеме повышения качества ЛП наиболее значимым становится направление по созданию высококачественных препаратов для детей раннего возраста. Требования к детским ЛФ формулируются как особые, то есть отличные от препаратов для взрослого населения.

требования к ЛФ для детей



- ▶ Твердые ЛФ для детей должны иметь несколько дозировок, обтекаемую форму, быть покрыты скользящими оболочками; допускается нанесение на таблетки разделительных рисок, облегчающих дробление на части.
- ▶ Суппозитории для детей должны иметь уменьшенную форму и выпускаться в нескольких дозировках; масса суппозитория для детей должна быть в пределах от 0,5 до 1,5 г.
- ▶ Капли для носа не должны содержать веществ, раздражающих слизистую оболочку, должны иметь приятный вкус и запах, для чего в их состав допускается введение корригентов запаха и вкуса.
- ▶ Для детей до 1 года предпочтительными ЛФ при наружном применении являются присыпки, растворы, эмульсии, линименты, пенные и пенообразующие аэрозоли, позволяющие производить обработку кожи без прикосновения к ней. В такие препараты не следует вводить (или по возможности необходимо ограничить содержание) веществ, вызывающих сухость и шелушение кожи, изменяющих ее проницаемость, тепло- и газообмен между кожей и окружающей средой, оказывающих раздражающее действие

Особенности применения ЛП у детей



- ▶ дозирование ЛС в зависимости от возраста и массы тела ребенка;
- ▶ простота и удобство применения препарата;
- ▶ большинство ЛП для детей младшего возраста должно быть предназначено для приема внутрь или ректального введения, а при жизненной необходимости - парентерального введения в организм;
- ▶ жидкие ЛФ для внутреннего применения, контактируя с большей площадью слизистой оболочки пищеварительного тракта, лучше всасываются; в связи с этим наиболее удобны для приема сиропа либо суспензии;
- ▶ приятные органолептические свойства препарата (цвет, вкус, запах).

- НД - были, как правило, посвящены только особым требованиям к ЛП для новорожденных и детей до 1 года.
- Отметим некоторые технологические особенности ЛФ для детей младшего возраста (Будукова Л.А., Кондратьева Т.С., 1987; Методические указания, 1984, 1986, 1988; Синева Т.Д., Борисова О.А., 2014):
 - все ЛП для новорожденных (для внутреннего и наружного применения, капли глазные, масла для обработки кожных покровов) должны быть стерильны;

► растворы для внутреннего употребления для новорожденных изготавливаются в асептических условиях, массообъемным методом, на воде, очищенной без добавления стабилизаторов или консервантов;

► в медицинских организациях растворы для внутреннего применения изготавливаются и отпускаются в объемах для одноразового индивидуального использования (10-20 мл); допускается отпуск

в объемах, рассчитанных на несколько детей, но не более 200 мл при условии их одномоментного использования;

► по амбулаторным рецептам растворы для внутреннего употребления для новорожденных отпускаются из аптек в объеме не более 100 мл. После вскрытия растворы должны быть использованы в течение 2 сут при условии хранения их в холодильнике, о чем необходимо сделать отметку на этикетке;

► запрещается готовить растворы, состав которых не нормирован или нет данных об их химической совместимости, условиях стерилизации;

► в одном производственном помещении запрещается готовить одновременно разные растворы или растворы одного наименования, но разной концентрации;

► в качестве ВВ для детских ЛФ могут быть использованы индифферентные, преимущественно натуральные продукты, разрешенные к применению в медицинской практике; содержание ВВ в детских ЛФ должно быть минимальным;

► при изготовлении твердых ЛФ следует учитывать устойчивость субстанций к микробной контаминации.

НД

статьи Государственной фармакопеи XV издания:

ОФС «Стерильные лекарственные препараты аптечного изготовления»

ОФС «Лекарственные препараты аптечного изготовления для детей»

ОФС «Лекарственные препараты аптечного изготовления»

- ЛФ для новорожденных относятся к категории «стерильные ЛФ». Стерильные ЛФ (парентеральные, глазные, предназначенные для нанесения на поврежденную кожу и слизистые оболочки, для новорожденных)
- производят и изготавливают с применением материалов и методов, предотвращающих загрязнение и обеспечивающих их стерильность в соответствии с ОФС.1.4.1.0001 Лекарственные формы; ОФС.1.2.4.0003 Стерильность.
- В НД на ЛП для детей в зависимости от возраста ребенка, а также от состава, особенностей технологического процесса и способа применения могут быть указаны следующие нормы по микробиологической чистоте (ОФС.1.2.4.0002.18 Микробиологическая чистота):
 - ► для препаратов, предназначенных для детей от 0 до 1 года, - суммарно не более 50 аэробных бактерий и дрожжевых и плесневых грибов, при отсутствии энтеробактерий, устойчивых к желчи, *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*;
 - ► для препаратов для детей старше 1 года - не более 500 аэробных бактерий и 50 дрожжевых и плесневых грибов (суммарно), при отсутствии энтеробактерий, устойчивых к желчи, *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*
 - ► для препаратов для приема внутрь (таблетки, капсулы и др.) или вводимых ректально (суппозитории) для детей старше 1 года - не более 50 аэробных бактерий в 1 г препарата при отсутствии в 1 единице препарата энтеробактерий, *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* и дрожжевых и плесневых грибов.

- Растворы для внутреннего и наружного применения, предназначенные для лечения новорожденных и детей в возрасте до 1 года, в зависимости от природы входящих лекарственных веществ и технологического процесса делятся на две группы:
 - ▶ растворы, стерилизуемые в конечной упаковке;
 - ▶ растворы, изготавливаемые в асептических условиях без последующей термической стерилизации; растворы из этой группы требуют изготовления на стерильном растворителе.

- Все ЛП для детей, изготовленные в аптечных организациях, подлежат обязательному письменному и органолептическому контролю, а также контролю при отпуске. ЛФ, предназначенные для детей, выборочно проверяются на вкус.
- Физический контроль обязательно осуществляется в отношении ЛП, предназначенных для детей в возрасте до 1 года.
- Все ЛФ, предназначенные для лечения новорожденных и детей до 1 года, в обязательном порядке подвергаются полному химическому контролю (качественному и количественному анализу).
- При отсутствии методов контроля качества в НД, указанных выше, изготовление ЛФ, предназначенных для применения у новорожденных или детей в возрасте до 1 года, осуществляется «под наблюдением». Соответственно контроль должен осуществлять провизор-аналитик или провизор-контролер, исполняющий контрольные функции при изготовлении и отпуске ЛП.

- КЛАССИФИКАЦИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА
- В детских ЛП должна иметься возможность корректирования дозы в зависимости от возраста и массы тела ребенка.



Европейское агентство по лекарственным средствам		Всемирная организация здравоохранения		Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами	
Недоношенные новорожденные	Количество недель не указано	Недоношенные новорожденные	<37 нед гестации	Недоношенные новорожденные	Количество недель не указано
Новорожденные	От 0 до 27 дней	Новорожденные	От 0 до 28 дней	Новорожденные	От 0 до 28 дней
Младенцы и дети младшего возраста	От 1 до 23 мес	Младенцы и дети младшего возраста	От 1 мес до 2 лет	Младенцы	От 1 мес до 2 лет
Дети	От 2 до 11 лет	Дети дошкольного возраста	От 2 до 5 лет	Дети	От 2 до 5 лет
		Дети школьного возраста	От 6 до 11 лет		От 6 до 11 лет
Подростки	От 12 до 16 или 18 лет	Подростки	С 12 лет	Подростки	От 12 до 18 лет

Требования к АФС для детских ЛП



- Требования к качеству АФС/АФИ (активного фармакологического ингредиента) для педиатрической практики описаны в НД ВОЗ «Разработка лекарств в педиатрии: особенности, на которые надо обратить внимание при фармацевтическом производстве» (Development..., 2008). Согласно требованиям ВОЗ еще до разработки ЛФ АФИ/АФС должны пройти в лабораторных условиях ряд аналитических исследований по физическим и химическим показателям, представленным в табл.

Основные методы исследования активных фармацевтических субстанций

Аналитические исследования	Аналитические методы, определяющие подлинность, чистоту и количество активных фармацевтических субстанций
<i>Химические свойства</i>	
Растворимость*	pH=1-8
Константа диссоциации**	pKa
Коэффициент распределения	Распределение между липидным растворителем и водой
Температура плавления	Например, плавление в капилляре

Аналитические исследования	Аналитические методы, определяющие подлинность, чистоту и количество активных фармацевтических субстанций
Кристаллические свойства, включая кристаллическую структуру, полиморфизм/псевдополиморфизм	Например, термический анализ
Плотность	Истинная плотность
Гигроскопичность	Изотермы сорбции/десорбции
<i>Физические свойства</i>	
Распределение частиц по размерам	Например, ситовой анализ, оптическая микроскопия
Поверхность	Форма частиц, кристаллов, площадь поверхности
Скорость растворения	
Смачиваемость	
Текучесть	
Компактность	
<i>Другие параметры качества</i>	
Цвет	
Запах, вкус	
pH насыщенного раствора	
Стабильность	
Химическая и физическая стабильность	Стабильность в твердом состоянии, стабильность значения pH в водном растворе
Совместимость с наполнителями	

Требования к АФС

Показатель	Соответствие нормативной документации	Примечание
Допустимое содержание примесей в новых АФИ	ICH Q3A (2R) рекомендации (Гармонизированное трехстороннее руководство ICH. Примеси в новых фармацевтических субстанциях). Тестирование примесей. Примеси в новых лекарственных веществах	Инструкции и пределы примесей во всей НД связаны со взрослыми людьми
Допустимое содержание примесей в непатентованных АФИ	▶ Международная фармакопея. ▶ Европейская фармакопея. ▶ Фармакопеи США. ▶ Японская фармакопея	
Устойчивость и стабильность	▶ Комитет экспертов ВОЗ по спецификациям фармацевтических препаратов. Тридцать девятый доклад (Серия технических отчетов ВОЗ, № 929). ▶ Рабочий документ ВОЗ QAS/06.179: проект испытания на стабильность активных фармацевтических ингредиентов и фармацевтических продуктов	Проводят стресс-тестирование, позволяющее определить необходимые защитные наполнители (антиокси-данты), вероятные пути разрушения и дать оценку физической стабильности
Микробиологическая чистота	▶ Международная фармакопея. ▶ Надлежащая производственная практика (Good manufacturing practice, GMP)	Внимание должно быть уделено уровню загрязнения и АФИ, и ВВ

Требования к ЛФ

При создании ЛФ для детей следует учитывать следующие важные факторы (Reflection paper, 2006):

- ▶ минимальную частоту приема;
- ▶ возможность применения одной ЛФ для всех детей (при невозможности необходим их полный ассортимент);
- ▶ минимальное воздействие на образ жизни;
- ▶ нетоксичность или минимальную токсичность ВВ;
- ▶ удобный, легкий, надежный способ введения в организм;
- ▶ приемлемые внешние органолептические характеристики;
- ▶ стабильность;
- ▶ коммерческую целесообразность.

Лекарственные формы, предпочтительные для различных путей введения лекарственных препаратов в организм в зависимости от возраста ребенка

Лекарственная форма	Недоношенные	Новорожденные (0-30 дней)	Младенцы и дети младшего возраста (1 мес - 2 года)	Дети дошкольного возраста (2-5 лет)	Дети школьного возраста (6-14 лет)
<i>Прием внутрь</i>					
Растворы/капли	+/-	++	+++	+++	++
Эмульсии/суспензии	+/-	+	++	+++	++
Шипучие формы	+/-	++	+++	+++	++
Порошки/гранулы	-	+/-	+/-	++	++
Таблетки	-	-	-	+	++
Капсулы	-	-	-	+/-	++
Таблетки для рассасывания	-	+/-	+	++	+++
Жевательные таблетки	-	-	-	+	+++

Лекарственная форма	Недоношенные	Новорожденные (0-30 дней)	Младенцы и дети младшего возраста (1 мес - 2 года)	Дети дошкольного возраста (2-5 лет)	Дети школьного возраста (6-14 лет)
---------------------	--------------	---------------------------	--	-------------------------------------	------------------------------------

Интраназально

Назальные растворы/капли	+	++	++	++	++
Мази	+/-	+	+	++	++

Ректально

Суппозитории	++	+++	+++	++	+
Клизмы	+++	++	++	+	+
Ректальные капсулы	+/-	+	++	++	++

--	--	--	--	--	--

--	--	--	--	--	--

Лекарственная форма	Недоношенные	Новорожденные (0-30 дней)	Младенцы и дети младшего возраста (1 мес - 2 года)	Дети дошкольного возраста (2-5 лет)	Дети школьного возраста (6-14 лет)
Накожно					
Пасты	++	++	++	+++	+++
Мази	++	++	++	+++	++
Трансдермальные пластыри					
Парентерально					
Внутривенно	+++	++	++	++	++
Внутримышечно	+	+	+	++	++
Подкожно	++	++	++	++	++

Лекарственная форма	Недоношенные	Новорожденные (0-30 дней)	Младенцы и дети младшего возраста (1 мес - 2 года)	Дети дошкольного возраста (2-5 лет)	Дети школьного возраста (6-14 лет)
---------------------	--------------	---------------------------	--	-------------------------------------	------------------------------------

Ингаляционно

Небулайзер	+/-	+	++	+++	++
Спейсер	-	+	++	+++	++
Порошковый ингалятор	-	+/-	+	++	+++

Глазные формы

Капли	+	++	++	++	+++
Мази	+/-	+	++	++	++

Ингаляционно

- В детском возрасте происходят значительные изменения в способности принимать ЛФ. Жидкие ЛП в малых объемах (например, капли) являются подходящими для применения у детей младших возрастных групп. Жидкие препараты (в том числе жидкие при применении, шипучие и быстрорастворимые составы) подходят для большинства возрастов, в то время как таблетки и капсулы более удобны для подростков.
- В то же время возраст, в котором дети могут проглотить твердые ЛФ (капсулы или таблетки), в значительной степени зависит от каждого отдельного ребенка и вида его заболевания. Так, по рекомендации ВОЗ, дети до 6 лет могут при необходимости научиться использовать твердые ЛФ, в частности, при длительной терапии или когда маскировка вкуса жидкой формы затруднительна. Для регулярного приема твердых ЛФ, например при хронических заболеваниях, детям младшего возраста следует принимать их под контролем медицинских работников/воспитателей, а для самостоятельного приема - пройти обучение.
- Дозирование несколькими мини-таблетками для детей младшего возраста предпочтительнее, чем одной большой, стандартной для взрослого человека таблеткой. Применение мини-таблеток позволяет преодолеть проблемы с глотанием и одновременно корректировать дозу.

- Проблемы с глотанием ЛП у детей могут быть преодолены с помощью разлома таблеток - только со специальными рисками (!) - на половинки или четвертинки, а также изготовления жевательных, растворимых, шипучих таблеток или orodispersible ЛФ (растворяются на языке).
- Если ЛП можно растворить в грудном молоке, это может быть использовано для детей раннего возраста (<6 мес). Однако нужно обязательно исходить из совместимости АФИ и грудного молока (!). При смешивании с грудным молоком следует учитывать влияние неприятного вкуса препарата, который может вызвать отвращение к грудному вскармливанию у детей. То же самое справедливо для препаратов, которые смешивают с продуктами питания, поэтому всегда требуются дополнительные исследования по совместимости (!).

- ЛП для приема внутрь являются предпочтительными в педиатрической практике. Однако следует учитывать, что на всасывание АФИ из ЛФ, предназначенных для приема внутрь, влияют внешние (органо-лептические характеристики) и внутренние (состояние и развитие организма) факторы.
- При разработке детских пероральных форм следует учитывать физиологические особенности ЖКТ ребенка по сравнению со взрослыми людьми:
 - ▶ значение pH среды (pH желудка новорожденного гораздо выше, чем у взрослых);
 - ▶ скорость опорожнения желудка (быстрее у новорожденных, но у младенцев и детей - медленнее, чем у взрослых);
 - ▶ наличие пищеварительных ферментов и др.

- Различают жидкие и твердые ЛФ для приема внутрь. К достоинствам твердых форм (таблетки, капсулы) относятся компактность при транспортировке, химическая и микробиологическая стабильность по сравнению с жидкими формами, точность дозирования. Однако известно, что даже 25% взрослых людей испытывают трудности при глотании (дисфагия) целых таблеток, а в детской популяции этот процент значительно выше. Дисфагию можно преодолеть, например, путем создания растворимых, диспергируемых, жевательных и других таблеток.
- Жидкие ЛФ могут быть предпочтительны в том случае, когда ребенок испуган, плохо идет на контакт или когда у него лихорадка, боли. Жидкие формы (растворы, сиропы, суспензии и эмульсии) являются наиболее подходящими для младших возрастных групп детей (от рождения до 4-8 лет), которые не способны глотать капсулы или таблетки.

Требования Всемирной организации здравоохранения, Европейского агентства по лекарственным средствам к пероральным лекарственным формам лекарственных препаратов для детей

Лекарственные формы	Всемирная организация здравоохранения	Европейское агентство по лекарственным средствам
1. Жидкие ЛФ (при применении)	Наличие сахарозы в жидких формах ЛФ нежелательно. Важным критерием является объем дозы для разового приема, который в зависимости от возраста должен составлять для детей: до 5 лет - не более 5 мл, от 5 лет и старше - не более 10 мл. Большой объем ЛП может быть неудобен для применения как для пациента, так и для воспитателя, однако при необходимости введения высокой дозы больший объем допускается	
	Для точности дозирования многодозовый ЛП должен быть снабжен многоразовым контейнером и градуированной пипеткой	
1.1. Растворы	Могут быть одно- или многодозовыми. Последние должны быть упакованы в многоразовые контейнеры вместе с соответствующим устройством дозирования. Правильное функционирование этого устройства и точность измерения объема должны быть гарантированы производителем. Как правило, шприцы для дозирования более предпочтительны из-за лабильности в дозировании и высокой точности по сравнению с пипетками и пластиковыми ложками. Растворимость АФИ в воде при разработке жидкой пероральной ЛФ имеет большое значение, так как необходимо свести к минимуму объем разовой дозы для применения. Оптимальным значением pH среды раствора для приема внутрь является нейтральное или слегка кислое, щелочная среда связана с неприятным вкусом. Значение pH до 3-4 приемлемо, если отсутствует буферная емкость. Вкус подкисленных растворов может быть улучшен добавлением подсластителей. <i>(!) Использование для улучшения химической устойчивости водного раствора соразтворителей (этанол, глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль), неионных ПАВ (например, полисорбата), а также буферных агентов, антиоксидантов, комплексообразователей (бета- циклодекстрин) и подсластителей может быть осуществлено только после проведения</i>	

Лекарственные формы	Всемирная организация здравоохранения	Европейское агентство по лекарственным средствам
1.2. Капли	Капли для приема внутрь традиционно используют при назначении сильнодействующих препаратов в небольших объемах, разбавляя дозу подходящей жидкостью перед применением. Использование капельницы или пипетки позволяет варьировать объем ЛП. Из-за неопределенности в отношении объема ЛП следует избегать неточного назначения (несколько капель). Рекомендуемое деление пипетки от 0,5 мл до нескольких миллилитров	
	Разбавление растворов для приема внутрь небольшого объема (например, капли для приема внутрь и концентраты) должно быть сведено к минимуму, чтобы уменьшить риск неполного приема или передозировки. Для улучшения вкусовых качеств эти ЛФ могут быть разработаны для применения после разбавления в напитках (например, во фруктовых соках или молоке). <i>(!) В данном случае очень важно, чтобы производители предоставили сведения о допустимых разбавителях, обеспечивающих не только оптимальный вкус, но и удовлетворительную стабильность и совместимость</i>	

Лекарственные формы	Всемирная организация здравоохранения	Европейское агентство по лекарственным средствам
1.3. Суспензии	В большинстве случаев суспензии нуждаются в физической стабилизации. Идеальный стабилизатор должен хорошо смачивать твердые частицы и обладать высокой вязкостью, когда суспензию хранят, и низкой вязкостью, когда суспензию встряхивают. Суспензии необходимо взбалтывать перед использованием, чтобы обеспечить однородность жидкости и АФИ, так как частицы дисперсной фазы могут осаждаться в процессе хранения	
1.4. Порошки и гранулы для растворения	Твердые ЛФ для получения жидкости для приема внутрь разрабатываются для ЛП, имеющих низкую стабильность и короткий срок хранения. Порошки и гранулы предоставляются обычно в контейнерах, которые могут одновременно содержать жидкость для растворения. Во многих случаях растворитель подбирается с целью создания стабильного готового препарата с хорошими вкусовыми качествами. (!) Если растворитель не вода, то он обязательно должен предоставляться вместе с твердой формой. Порошки и гранулы для растворения не должны быть пылящими, должны легко смачиваться и растворяться или диспергироваться при добавлении растворителя. По этой причине гранулы более предпочтительны, а в качестве альтернативы используют лиофилизированный продукт. Для улучшения растворения гранул могут быть использованы гидрофильные связующие вещества и ПАВ	

Лекарственные формы	Всемирная организация здравоохранения	Европейское агентство по лекарственным средствам
.5. Шипучие ЛФ	Шипучие ЛФ - таблетки, гранулы и порошки, которые растворяются в воде перед употреблением. В их состав всегда одновременно входят кислый и щелочной ингредиенты. Шипучие ЛФ являются альтернативой жидким ЛФ, имеющим недостаточную стабильность в водных средах. Они также более компактны при хранении и транспортировке, чем жидкие ЛФ. Шипучие ЛФ обязательно должны быть полностью растворены, поэтому производитель должен указывать минимальный объем воды для растворения. Однако прием большого объема воды может быть проблематичным при принятии ЛП детьми. <i>(!) Чтобы свести к минимуму употребление натрия гидрокарбоната, детям необходимо объяснить, что пить можно тогда, когда стихнет шипение.</i> Шипучие ЛФ не подходят для больных с почечной недостаточностью из-за высокого содержания калия или натрия	
Твердые ЛФ	АФИ присутствует в ЛФ в виде твердых частиц, поэтому растворимость имеет большое значение для высвобождения и абсорбции	

Лекарственные формы	Всемирная организация здравоохранения	Европейское агентство по лекарственным средствам
2.1. Таблетки	Традиционные таблетки - это таблетки без покрытия, с пленочным или сахарным покрытием, которые предназначены для немедленного распада, высвобождения, всасывания после проглатывания. Покрытие таблеток оболочкой может: маскировать неприятный вкус и запах, улучшать вкусовые качества, защищать от влаги и других внешних факторов. <i>(!) Соответствующая информация о способе приема таблеток (проглатывать или измельчать) обязательно должна быть указана на упаковке таблеток</i>	
	Поскольку дети имеют проблемы с глотанием таблеток, то их размер должен быть как можно меньше. Таблетки удлиненной и круглой формы предпочтительнее. <i>(!) Разламывать можно только таблетки с насечкой</i>	

Лекарственные формы	Всемирная организация здравоохранения	Европейское агентство по лекарственным средствам
2.2. Капсулы	Капсулы могут быть мягкими (с жидким или полутвердым содержимым) и твердыми (с порошком). Капсулы могут быть проглочены полностью или вскрыты и смешаны с пищей или питьем. <i>(!) Если предполагается применение АФС из вскрытых капсул, в инструкции по применению обязательно должна быть указана информация о возможности смешивания с продуктами питания</i>	
2.3. Жевательные таблетки	Жевательная форма таблетки доступна таким ЛС, как антациды, анальгетики, антиастматические средства и витамины. Соответствующая информация о способе приема таблеток (жевать!) должна быть указана на упаковке. Жевательные таблетки должны иметь гладкую поверхность, хорошие органолептические свойства, обладать достаточной механической прочностью, однако при жевании должны легко ломаться <i>(что необходимо для сохранности детских зубов!)</i>, быстро распадаться. Жевательные таблетки обычно изготавливают с высоким содержанием водорастворимых подсластителей, например маннитола, который обеспечивает сладкий охлажденный вкус. К подсластителю может быть добавлен ароматизатор. <i>(!) Жевательные таблетки предназначены для детей от 2 лет и старше. При назначении младшим возрастным группам необходимо контролировать полноту жевания таблетки, чтобы ребенок не проглотил ее целиком</i>	

Лекарственные формы	Всемирная организация здравоохранения	Европейское агентство по лекарственным средствам
2.4. Защечные и подъязычные таблетки		Защечные (суббукальные) таблетки медленно растворяются для оказания пролонгированного эффекта, в то время как подъязычные (сублингвальные) растворяются быстро и обеспечивают быстрый фармакодинамический эффект. (!) По соображениям безопасности такой продукт не подходит для маленьких детей. Ограничения объясняются малым количеством АФС-кандидатов (вкусовые качества, наличие местного раздражения) и ограниченным размером защечной и подъязычной области у детей младшего возраста
2.5. Мукоадгезионные препараты		Мукоадгезионные препараты предназначены для применения в ротовой полости путем адгезии к эпителию. Они могут использоваться в виде таблеток или других твердых и полутвердых ЛФ. (!) Эти формы могут подойти даже маленьким детям, но требуется дополнительная оценка

Лекарственные формы	ВОЗ	Европейское агентство по лекарственным средствам
2.6. Леденцы		Леденцы - это жесткие твердые ЛФ, предназначенные для рассасывания и растворения в ротовой полости. Они предназначены для местного (полость рта, горло) и системного действия. (!) <i>Леденцы более приемлемы для детей старшего возраста</i>
2.7. Жевательная резинка		Жевательная резинка проста в применении, не требует дополнительного приема воды. В жевательной резинке есть возможность замаскировать неприятный вкус активных веществ, добавить подсластители и ароматизаторы. Высвобождение активных веществ контролируется с помощью различных факторов, таких как растворимость, ионный обмен, инкапсуляция и количество жевательной основы. Для обеспечения требуемой дозы ЛП должно быть определено минимальное время жевания. (!) <i>Жевательная резинка может быть подходящей ЛФ для детей от 6 лет. Однако необходимо проявлять осторожность и ограничить доступ детей к любой медицинской жевательной резинке, так как она может быть воспринята детьми как кондитерское изделие</i>

Лекарственные формы	ВОЗ	Европейское агентство по лекарственным средствам
2.8. Порошки, гранулы, multiparticulate systems (системы доставки в виде отдельных частиц - например, гранул или микрокапсул) - капсулы		Предпочтительны для АФС, которые нестабильны или вкус которых не может быть замаскирован в жидкой ЛФ. Они могут быть однократными (в пакетах) или многократными (многократная упаковка с дозирующим устройством). Порошки и гранулы могут быть непосредственно приняты, или их можно смешать с едой или напитками. Они могут поставляться также в виде капсул, содержимое которых можно высыпать в еду. (!) <i>Информация о возможности извлечения из капсул, а также о продуктах питания, которые подходят для смешивания и которых следует избегать при применении препарата, должна быть указана в инструкции.</i> Для улучшения смачиваемости и растворимости АФИ гранулы получают путем влажного гранулирования с использованием гидрофильного вяжущего вещества (например, повидона)
2.9. Orodispersible (лиофилизированные) ЛФ		Orodispersible ЛФ растворяются или тают на языке. Это могут быть orodispersible таблетки, лиофилизированные пластинки или тонкие пленки. (!) <i>Лиофилизированные ЛФ имеют большой потенциал для применения в педиатрической практике: возможен спектр дозировок, подходящих для детей младших групп : их легко применять: при применении не нуждаются в дополнительной воде; ребенку достаточно трудно их выплюнуть</i>

Вопросы для самоподготовки

- Как развивалась история создания детских ЛФ
- Проблемы медикаментозной терапии в детском возрасте
- АФИ применяемые для создания детских ЛП, требования к ним
- Требования к ЛФ, применяемым в детском возрасте

Спасибо за внимание!



Успехов в освоении материала!