

ПРИЛОЖЕНИЕ
к Рекомендации Коллегии
Евразийской экономической комиссии
от 20 г. №

РУКОВОДСТВО
по определению в общей характеристике лекарственного препарата
и инструкции по медицинскому применению возможности
использования лекарственной формы лекарственного препарата
в педиатрической практике или на ограниченной части
педиатрической популяции

I. Общие положения

1. Разработка лекарственных препаратов для детей, особенно тех, которые подходят для применения у детей первых лет жизни, может представлять трудность. 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.

2. Многие лекарственные препараты в настоящее время недоступны в лекарственных формах, подходящих для введения детям. Это приводит к тому, что работники здравоохранения часто вынуждены прибегать к введению детям неразрешенных для применения в педиатрии лекарственных форм лекарственных препаратов предназначенных для взрослых путем их специальной обработки или модификации.

3. В плане исследования у детей должны быть описаны любые меры по адаптированию лекарственной формы лекарственного средства в целях обеспечения того, чтобы его использование было более приемлемым, легким, безопасным или более эффективным для разных подгрупп детской популяции.

4. Настоящее Руководство применяется при разработке лекарственных препаратов для детей, позволяющих новорожденным, детям грудного возраста и детям всех возрастов, а также лицам, осуществляющим уход за ними, применять:

разрешенные лекарственные формы, позволяющие безопасно и точно вводить лекарственный препарат, что повышает степень соблюдения режима лечения, минимально воздействует на физиологические процессы приема лекарственного препарата ребенком, а также снижает риск ошибок дозирования;

лекарственные препараты, содержащие только вспомогательные вещества, которые, являются безопасными и эффективными для возраста пациента педиатрического профиля;

лекарственные формы лекарственных препаратов, которые безопасно и эффективно адаптируются к потребностям пациентов педиатрического профиля, если подходящие лекарственные формы этого лекарственного препарата, выпускаемые фармацевтической промышленностью недоступны.

5. Настоящее Руководство обобщает имеющуюся информацию о лекарственных формах лекарственных препаратов для детей и содержит примеры использования разрешенных лекарственных форм лекарственных препаратов для детей при разъяснении порядка их изучения для всех сторон, участвующих в разработке и изготовлении

лекарственных препаратов, в улучшении доступности подходящих лекарственных форм лекарственных препаратов для детей.

II. Новорожденные, дети грудного возраста и дети

6. Грудной возраст и детский возраст – периоды быстрого роста и развития ребенка. 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/ m^2 » 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.

7. 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.

8. 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. Границы возрастных периодов

9. Для целей настоящего Руководства используются следующие возрастные группы в соответствии со стадиями развития:

недоношенные новорожденные младенцы;

доношенные новорожденные младенцы (0-27 дней);

дети грудного возраста 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 следующие 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.

10. 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).

11. 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.

2. Влияние различных факторов на введение лекарственных препаратов

Способность ребенка к использованию различных лекарственных форм лекарственных препаратов

12. Способность ребенка использовать различные лекарственные формы сильно варьирует. В это основном касается возраста, физического развития и способности ребенка к координации, а также его 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 их стрессу.

Влияние острых заболеваний

13. 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.

Влияние хронических заболеваний

14. Пациентов педиатрического профиля с хроническим 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.

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

Удобство для родителей или лиц, осуществляющих уход за ребенком

16. Родители или взрослые лица, осуществляющие уход за ребенком, 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 за ребенком. Введение ректальных лекарственных препаратов может быть нераспространенным и затрудненным в некоторых чрезвычайных ситуациях.

Дошкольные учреждения и школа

17. 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. Лекарственные 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 лекарственные препараты длительного действия не подходят. Введение лекарственных препаратов в условиях школы может быть облегчено соответствующей и подходящей лекарственной формой или системой доставки лекарственного препарата.

Подростковый возраст

18. Информация о лечении лекарственными средствами во время полового созревания недостаточна. Подростки могут быть

непослушными и отказаться от лекарственных препаратов, 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.

Инвалидность

19. Некоторые пациенты педиатрического профиля имеют тяжелую физическую и (или) психическую инвалидность и не могут принимать свои лекарственные препараты. Им могут потребоваться питательные трубки, так что энтеральные лекарственные препараты должны быть жидкими или обрабатываемыми препаратами, позволяющие им проходить через трубки малого диаметра. Важное значение имеет взаимосвязь с энтеральным введением и аппаратами для введения лекарственных препаратов. Данные пациенты педиатрического профиля могут не проявлять явно боль или дискомфорт и не могут описать побочные эффекты лекарственных препаратов или свои предпочтения.

Культурные различия

20. Могут быть различия в приемлемости различных путей введения в разных странах, а также по разным религиям. Культурные различия могут также возникать в отношении вкуса.

3. Особенности фармакологического действия лекарственных препаратов в разные возрастные периоды

21. Знание о процессах обмена лекарственного средства, которые происходят в младенчестве и детстве, позволяют понять различия в дозе

и частоте приема лекарственного 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 следует обратиться к специализированным руководствам.

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

Всасывание при пероральном введении

23. Значение рН желудка относительно высоко 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. Существуют ограниченные данные по изучению биодоступности у данных возрастных групп детей, но в целом, у новорожденных и младенцев скорость всасывания медленнее, чем у старших пациентов педиатрического профиля.

Всасывание при буккальном введении

24. 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.

Всасывание при внутримышечном введении

25. 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.

Всасывание при местном применении

26. Младенцы и дети младшего возраста имеют большее отношение площади поверхности тела к массе тела, 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 тонок, в течение всего периода детства степень перфузии и гидратации эпидермиса больше, чем у взрослых. Трансдермальное всасывание может быть увеличено, а общее действие усиливается за счет высокого отношения площади поверхности тела к массе тела.

Всасывание при ректальном введении

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

Всасывание при ингаляционном введении

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

Всасывание при интраназальном введении

29. 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 секреты могут влиять на всасывание препарата.

Распределение

30. 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.

Соотношение содержания воды и жиров в организме ребенка

31. Доля воды в организме на килограмм 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 действующего вещества с белками

32. 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.

Обмен веществ

33. 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.

34. 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 килограмм массы тела, чем у взрослых. Различные семейства ферментов CYP созревают с разной скоростью, и могут быть значительные индивидуальные колебания.

35. 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 оказывать токсическое действие.

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

Выведение почками

37. 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.

38. 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

III. Способы введения

1. Пероральное введение

39. 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 (как это указано в разделе IV настоящего Руководства).

40. 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 к настоящему Руководству.

Жидкая лекарственная форма

41. 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.

42. 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.

43. 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.

44. 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.

45. 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.

Пероральные шипучие лекарственные формы

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

47. При разработке шипучих лекарственных форм необходимо учитывать следующие моменты:

шипучие формы лекарственных препаратов всегда должны быть полностью растворены до введения. Для этого могут потребоваться

большие объемы разбавителя, что может быть проблематичным для детей. Следовательно, полезно указать в общей характеристике лекарственного препарата (инструкции по медицинскому применению) 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, для пациентов с почечной недостаточностью).

Пероральные порошки и системы доставки в форме отдельных частиц

48. Для веществ, которые не являются стабильными, или вкуса которых не может быть замаскирован в жидких лекарственных препаратах, поощряются порошки или лекарственные формы в виде отдельных частиц (например, 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. Лекарственные 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 лекарственным препаратом, а также перечислены продукты, которых следует избегать из-за проблем со стабильностью, совместимостью или вкусом.

Лекарственные формы для рассасывания

49. 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.

50. В настоящее время для использования у детской популяции разрешено только несколько лекарственных препаратов в формах для рассасывания и только у детей в возрасте старше шести лет.

51. 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.

Жевательные таблетки

52. Жевательные таблетки – детская лекарственная форма очень подходящая для применения у детей от 2 лет и старше, но они считаются безопасными в младших возрастных группах, если их прием контролируется для обеспечения тщательного жевания, чтобы уменьшить риск вдыхания или проглатывания фрагментов таблетки.

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

Жевательная резинка

54. Медицинская жевательная резинка используется только для относительно небольшого количества лекарственных 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.

55. Возможно замаскировать неприятный вкус активных веществ подсластителями и ароматизаторами, добавляемыми в жевательную резинку. Выделение активных веществ контролируется различными способами, такими как солюбилизаторы, 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.

Таблетки и капсулы

56. 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.

57. 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 VII настоящего Руководства.

2. Трансмукозальные способы введения

Преимущества и недостатки трансмукозальных способов введения

58. Трансмукозальные способы введения (буккальный и сублингвальный) имеют 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 трансмукозальные лекарственные формы могут быть проглочены или выплюнуты до их достаточного всасывания.

Трансмукозальные лекарственные формы и вопросы для изучения при их фармацевтической разработке

59. Применимость трансмукозальных лекарственных форм в лечении пациентов педиатрического профиля должна оцениваться по

вопросам безопасности и комплаентности, и в целом зависит от возраста ребенка.

60. 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. По соображениям безопасности и неопределенности в отношении совместных усилий данный тип лекарственного препарата не подходит для детей младшего возраста.

61. 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.

62. 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.

63. 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.

64. Жидкие лекарственные 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.

3. Назальное введение

Преимущества и недостатки назального введения

65. 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.

Назальные лекарственные формы и вопросы для изучения при их фармацевтической разработке

66. 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 кровотоки. 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.

4. Ректальное введение

67. Ректальный способ введения может быть использован для достижения местного действия (например, противовоспалительное слабительное), либо общего действия (например, жаропонижающее, обезболивающее, противорвотное, седативное противосудорожное).

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

пациент не может принимать лекарственные 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);

требуется местное 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.

Ректальные лекарственные формы и вопросы для изучения при их фармацевтической разработке

69. 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 массы лекарственного 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 лекарственных 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).

5. Местное применение (накожное применение и трансдермальная доставка)

70. Рациональная доставка дозы лекарственных препаратов для местного кожного применения и трансдермальных систем с целью достижения баланса между эффективностью лекарственного препарата и его 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 трансдермальных лекарственных форм.

71. 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).

72. 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 (корреляция между указанным соотношением приведена в таблице 1). И физиологические факторы, и соотношение площади поверхности тела к массе тела сильно меняются в первые годы детства.

Корреляция между соотношением площади поверхности тела к массе тела и возрастом

Возраст	Масса тела (кг)	Площадь поверхности (см ²)	Соотношение (площадь поверхности/масса тела) (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

Кроме того, у младенцев снижена способность к биотрансформации и выведению активных веществ, в том числе всасываемых трансдермально. 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.

Вопросы для изучения при фармацевтической разработке лекарственных препаратов для местного применения

73. 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 лекарственные препараты по возрасту и дозам применения.

74. 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 подтверждено в 2 – 10 раз более высокое общее воздействие (даже больше в поврежденной коже).

75. 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.

76. Окклюзия может быть полезна, когда требуется системная доступность активного вещества, но ее следует избегать, если системное усвоение приводит к нежелательной реакции.

77. Терморегуляция и трансэпидермальная потеря воды могут сильно зависеть от используемого наполнителя, особенно у новорожденных.

78. Необходимо провести тщательную оценку соотношения «польза – риск» .

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

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

Вопросы для изучения при фармацевтической разработке трансдермальных пластырей

81. Трансдермальные 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 трансдермальных 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 разрешено к применению небольшое количество трансдермальных пластырей для использования у больных педиатрического профиля, а те, которые доступны для взрослых, имеют несоответствующий размер и дозировку для пациентов педиатрического профиля.

82. Маловероятно, чтобы один трансдермальный препарат мог охватывать различные свойства кожи на развивающихся стадиях созревания кожи новорожденных, младенцев и детей, так что необходима индивидуальная оценка случая.

83. В то время как большинство трансдермальных цельных 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.

84. Трансдермальные 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.

85. Из-за его стандартизированного, воспроизводимого свойства доставки, трансдермальный пластырь или система всегда должны быть предпочтительными, когда требуется системное усвоение активного вещества через кожу.

86. Кремы, мази и гели для трансдермальной доставки следует рассматривать только в тех случаях, когда нет адекватного трансдермального пластыря или системы.

87. В большинстве случаев необходима дополнительная окклюзия препарата, чтобы влиять на характеристики проницаемости или просто защищать препарат от случайного удаления, растирания или прикосновений.

88. Недостатки трансдермальных 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.

6. Парентальное введение

89. В данном разделе основное внимание уделяется веществам, доставляемым путем внутривенной инъекции и инфузии, с краткими

заметками о внутримышечной, подкожной и внутрикожной инъекциях вместе с трансдермальным введением посредством систем без иглы.

90. 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.

Способы внутривенного введения

91. 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.

92. Периферические вены со сравнительно медленным кровотоком будут раздражаться высокой осмотической нагрузкой, крайними значениями рН 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.

93. 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.

94. 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 следует указать «разбавить X раз перед введением».

В качестве альтернативного варианта может быть приведена инструкция по введению неразбавленного лекарственного препарата в инфузионную систему, через которую осуществляется инфузионная терапия.

95. 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.

96. 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).

Вопросы для изучения при фармацевтической разработке лекарственных препаратов для внутривенных инъекций

Восстановленный и вытесняемый объем жидкости

97. Многие действующие вещества для инъекций производятся 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.

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

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

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

101. Химическую и физическую стабильность восстановленного препарата следует указывать при приготовлении в контролируемых (асептическое помещение аптеки) и неконтролируемых (палата) условиях.

102. Должна быть также указана стабильность любого дальнейшего разбавления, требуемого для получения продукта, подходящего для введения в соответствии с Требованиями к исследованию стабильности лекарственных препаратов и

фармацевтических субстанций, утвержденными Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 10 мая 2018 г. № 69.

Осмоляльность и значение рН

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

104. Необходимо тщательно рассматривать концентрацию и характер вспомогательных веществ.

105. Изоосмотическая концентрация является предпочтительной и должна достигаться путем добавления подходящих средств для регулирования тонуса, таких как хлорид натрия или глюкоза, в лекарственный препарат или путем рекомендации соответствующего разбавления перед введением.

106. Гиперосмолярные инъекции могут быть подходящими для центрального венозного введения без дальнейшего разведения. Необходимо указать скорость введения.

107. Инструкции по разбавлению (при необходимости) инъекций для введения в периферические вены должны учитывать возможность воздействия на водный и натриевый баланс ребенка. Лекарственные препараты, представленные в инфузионной лекарственной форме, должны иметь нейтральное значение рН и быть изоосмотическими, если не предназначены для совместного использования с другими растворами. Должны быть даны четкие предупреждения о необходимости разбавления или совместного вливания.

Представление

108. Если инъекции для детей производятся в различных размерах и концентрациях (в соответствии с возрастом и массой тела 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.

109. Полезно указывать размер шприца, который позволяет иметь точное введение.

110. Серийные разведения для достижения измеряемых объемов особенно подвержены ошибкам, и их следует избегать путем указания соответствующих размеров флакона и концентраций.

Потребность в жидкости

111. 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.

112. Приблизительные ежедневные потребности в жидкости и натрия для пациентов педиатрического профиля разного возраста могут быть рассчитаны по таблице 2.

113. Если требуется несколько внутривенных препаратов, и они требуют разбавления и струйного вливания в кровообращение, потребность ребенка в жидкости и натрии могут быть легко превышены или быть настолько высокими, что нарушается питание.

114. 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.

115. Необходимо тщательно учитывать объем инъекций в зависимости от возраста и массы тела. Необходимость разбавления и струйного вливания также должна быть тщательно оценена в отношении осмоляльности, значение рН и химической раздражительности активного вещества и вспомогательных веществ.

Подкожное, внутрикожное, внутримышечное введение

116. 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.

117. Длина иглы в соответствии с возрастом и массой тела важна для обеспечения правильного выполнения инъекции.

Подкожная инъекция

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

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

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

121. Использование физиологического значения рН является предпочтительным, если активное вещество стабильно.

122. Когда необходимо использовать нефизиологический рН, минимальная возможная доза буферного раствора ассоциируется с наименьшим дискомфортом.

123. Буферные растворы, содержащие цитраты, ассоциируются с местной болью.

Внутрикожная инъекция

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

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

Внутримышечная инъекция

126. 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.

127. Необходимо оценить возможность раздражения или повреждения мышц лекарственным препаратом, в соответствии с *in vitro* моделями, описанными в Руководстве по исследованию фармакологической безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения (приложение к Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 27 октября 2020 г. № 18).

128. Заключение действующего вещества лекарственного препарата в липосомы может уменьшить его миотоксичность.

129. 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 факторами, влияющими на миотоксичность.

130. Объемы инъекций должны быть небольшими и не должны превышать 1 мл в одном месте инъекции. 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.

Трансдермальная доставка

131. 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.

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

Другие способы введения

133. 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.

134. 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.

135. Когда активные вещества, вероятно, будут использоваться в чрезвычайных ситуациях, таких как реанимация и интенсивная терапия, следует установить пригодность внутрикостного введения.

136. Из-за проблем, связанных с болью и совместными усилиями, способы введения, которые не связаны с инъекцией, следует рассматривать в качестве альтернативы.

137. Скорость и степень всасывания должны быть подобны инъекции, хотя необходимо учитывать время, необходимое для установления венозного доступа.

138. Буккальное или интраназальное введение может быть подходящей альтернативой.

139. Трансдермальное введение следует рассматривать как альтернативу внутривенному вливанию.

Таблица 2

Приблизительная суточная потребность в жидкости и натрии для пациентов разных возрастов

Параметр	Объем жидкости (количество натрия) в сутки
Масса тела менее 3 кг	150 мл/кг, (начиная с 40-60 мл/кг для новорожденных)
Масса тела 3 – 10 кг	100 мл/кг
Масса тела 11 – 20 кг	1 000 мл плюс 50 мл/кг на каждый кг с 11-20 кг (например, для массы в 15 кг объем жидкости = $1\,000 + (5 \times 50) = 1\,250$ мл)
Масса тела более 20 кг	1 500 мл плюс 20 мл/кг на каждый кг свыше 20 кг (например, для массы в 30 кг объем жидкости = $1\,500 + (10 \times 20) = 1\,700$ мл)
Взрослая женщина	2 000 мл
Взрослый мужчина	2 500 мл
<u>Потребность в натрии</u>	приблизительно 3 ммоль/кг/день

7. Ингаляционное введение

140. Ингаляция 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. Ингаляция может быть более важным способом введения действующих веществ для системного лечения. Указания, приведенные в пунктах 141 – 149 настоящего Руководства применимы для лекарственных препаратов, предназначенных для местного лечения астмы.

141. Использование лекарственных препаратов для лечения астмы у детей должно соответствовать рекомендациям, приведенным в инструкциях по медицинскому применению лекарственного препарата. Однако в настоящее время у детей младшего возраста (0 – 5 лет) отсутствуют доказательства, на которых можно основывать рекомендации по использованию данного способа введения лекарственных препаратов.

Преимущества и недостатки ингаляционного способа

142. Преимущества ингаляционного способа перед пероральным способом введения лекарственного препарата 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.

143. Доля действующего вещества лекарственного 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, указанных в пунктах 145 – 149 настоящего Руководства. Проблемы с

координацией ингаляции для дозирующих ингаляторов под давлением и способность пациента осуществлять вдох с достаточной силой при применении порошковых ингаляторов с дозирующим устройством определяют эффективность доставки действующего вещества в легкие.

Ингаляционные лекарственные формы и вопросы
для их изучения при фармацевтической разработке

Дозирующие ингаляторы под давлением
с распылением сжатым воздухом

144. 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

145. 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).

Ингаляторы сухого порошка

146. Ингаляторы сухого порошка 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.

147. Ингаляторы сухого порошка 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.

148. Новые ингаляторы сухого порошка, 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

149. Традиционные воздушно-компрессорные небулайзеры являются громоздкими и неэффективными системами 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. В настоящее время доступны новые устройства для распыления лекарственных средств, которые так же удобны, как и ингаляторы отмеренных доз с распылением сжатым

воздухом, относительно размера и продолжительности выдыханий. В таких устройствах вся доза мгновенно распыляется и может вдыхаться сразу, такой тип небулайзеров классифицируют как ингаляторы отмеренных доз жидких препаратов.

IV. Возраст, развитие и оптимальная лекарственная форма

150. 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.

151. В таблице № 3 представлена модель, объединяющая разные возрастные группы, способы введения и лекарственные формы, чтобы провести оценку пригодности лекарственной формы к применению у педиатрической популяции. Данная модель может быть использована в

качестве указаний для разработки конкретной лекарственной формы для возрастной группы. Классификация педиатрической популяции по возрасту соответствует руководству по клиническому изучению лекарственных препаратов в детской популяции, принимаемому Евразийской экономической комиссией.

Классификация лекарственных форм в таблице № 3 приведена по основным способам введения и содержит традиционные лекарственные формы. Иные лекарственные формы, которые могут иметь особое значение для пациентов педиатрического профиля, упоминаются в других разделах.

152. Коды, используемые в модели, можно интерпретировать следующим образом:

Для раннего возраста код указывает в применимость как способа введения, так и лекарственной формы:

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

Для старших возрастных групп могут быть применимы все лекарственные формы, но с возрастом более важным становится предпочтение детей к применению данной лекарственной формы, что и отражено в коде:

- 1 – не применима
- 2 – применима с оговорками
- 3 – применима
- 4 – предпочтительная применимость
- 5 – оптимальная для применения лекарственная форма

153. Представленная в таблице матрица оценок является ориентировочной. Поскольку пациенты педиатрического профиля (также одного возраста) ведут 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 лекарственного препарата 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.

Оценка пригодности * способа введения
и лекарственной формы у детей в зависимости от возраста

Способ введения или лекарственная форма	Недоношенные новорожденные	Доношенные новорожденные (0д – 28д)	Дети грудного и ясельного возраста (1м – 2 л)	Дети дошкольного возраста (2 – 5 л)	Дети школьного возраста (6 – 11л)	Подростки (12 – 16 (18) л)
Пероральные лекарственные формы						
Раствор или капли	2	4	5	5	4	4
Эмульсия или суспензия	2	3	4	5	4	4
Шипучие формы	2	4	5	5	4	4
Порошки или гранулы	1	2	2	4	4	5
Таблетки	1	1	1	3	4	5
Капсулы	1	1	1	2	4	5
Формы для рассасывания	1	2	3	4	5	5
Жевательные таблетки	1	1	1	3	5	5
Назальные лекарственные формы						
Раствор	3	4	4	4	4	4
Мягкие формы	2	3	3	4	4	4
Ректальные лекарственные формы						
Суппозитории	4	5	5	4	3	2
Ректальная клизма	5	4	4	3	3	2
Ректальные капсулы	2	3	4	4	4	3
Местные или трансдермальные лекарственные формы						
Мазь, крем, гель	4	4	4	5	5	5
Жидкие лекарственные формы	4	4	4	5	4	4
Трансдермальный пластырь	1	2	2	4	4	5
Парентеральные лекарственные формы						
Внутривенный раствор	5	4	4	4	4	3
Внутримышечный раствор	3	3	3	4	4	3

Способ введения или лекарственная форма	Недоношенные новорожденные	Доношенные новорожденные (0д – 28д)	Дети грудного и ясельного возраста (1м – 2 л)	Дети дошкольного возраста (2 – 5 л)	Дети школьного возраста (6 – 11л)	Подростки (12 – 16 (18) л)
Подкожный раствор	4	4	4	4	4	3
Насосная система	5	4				
Ингаляционные лекарственные формы и устройства						
Небулайзер	2	3	4	5	4	3
Предварительно дозированные ингаляторы или спейсеры	1	3	4	5	4	4
Ингаляторы сухого порошка	1	1	3	4	5	5
Офтальмологические лекарственные формы						
Глазные капли	3	4	4	4	5	5
Мягкие лекарственные формы	2	3	4	4	4	4

Примечание: * – при перемещении от левых столбцов таблицы к правым предпочтительность применения данного способа введения или лекарственной формы возрастает.

V. Вспомогательные вещества

154. 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 лекарственном препарате таким же образом, как и взрослые.

155. 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.

1. Консерванты

Бензиловый спирт (бензойная кислота, соли бензойной кислоты)

156. Бензиловый спирт часто используется в качестве консерванта для инъекционных лекарственных средств. Бензиловый спирт не следует вводить новорожденным из-за наличия у них несовершенного метаболизма. При разработке фармацевтических препаратов для использования у младших пациентов педиатрического профиля в возрасте до 3 лет, а введение бензилового спирта 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.

2. Подсластители

Сахароза

157. 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 лекарственных

препаратов, предназначенных для длительного лечения, большое количество сахарозы должно быть заменено лекарственными препаратами, не содержащими сахара, так как сахароза вызывает снижение рН зубного налета, растворение зубной эмали, стимулирует кариес.

Фруктоза

158. 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

159. 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

160. 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. Международные базы данных содержат сообщения о редких реакциях гиперчувствительности на данную группу подсластителей. Может произойти перекрестная реактивность с сульфонидами.

3. Наполнители и растворители

Лактоза

161. 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

162. Этанол является общим растворителем в пероральных жидких лекарственных 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

163. 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. Красители

164. 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 лекарственных 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, хинолин желтый), трифенилметановые красители (например, краситель синий для химической и пищевой промышленности) и ксантоновые красители (например, эритрозин). Имеется большое количество сообщений о нежелательных эффектах данной группы красителей у детской популяции. Приемлемые ежедневные значения их поступления в организм для детей младшего возраста (до 3 лет) представлены в соответствующих отчетах о безопасности пищевых красителей.

5. Материалы для покрытия

165. Сообщалось о случаях фиброзной колонопатии у детей при применении высоких доз лекарственных препаратов панкреатического

фермента, покрытых сополимером метакриловой кислоты и этилакрилата.

VI. Вкус, запах и текстура

166. 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.

1. Физиология вкуса и обоняния у детей

167. 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.

168. 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.

2. Рекомендации по выбору и использованию ароматизаторов в лекарственных препаратах для детей

Распознавание ароматизаторов целевой популяцией

169. 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, лекарственный 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.

Одобрение вкуса лекарственной формы целевой популяцией

170. 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. Ранее проводимые исследования рынка позволили выявить стандартные комбинации конкретных подсластителей с соответствующими вкусами, которые могут варьировать в зависимости от страны и целевого рынка. Так, например, предпочитаемыми вкусами в странах Северной Америки являются «жевательная резинка» и «виноград», в Восточной Европе – «цитрусовый вкус» и «вкус лесных ягод», в Скандинавии – «лакричный вкус», в странах Евразийского союза – вкусы «медовый», «тархун», «кола», «цитрусовый вкус». Вкус жевательной резинки или вишневый вкус в сочетании с подсластителем высокой интенсивности могут быть приемлемыми для американского рынка лекарственных препаратов для детей, тогда как для рынка Японии будет более приемлемо сочетание тех же вкусов с менее интенсивным подсластителем.

171. 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.

172. Для выбора наиболее подходящего вкуса для лечения детей необходимо учитывать тип вкуса, приведенный в таблице 4, а также состояние здоровья целевой популяции и вкусовые предпочтения, приведенные в таблице 5

Тип вкуса, применяемый для маскировки
вкуса лекарственного препарата

Основной вкус лекарственного препарата	Ароматизатор для маскировки этого вкуса
Кислый	вишня, лимон, лайм, мандарин, апельсин, клубника
Щелочной	банан, карамель, вишня, лакрица, страстоцвет 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

Вкусовые предпочтения в зависимости от заболевания
целевой популяции

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

Сладость лекарственных препаратов для детей

173. Дети способны ощущать сладкий вкус с первых дней жизни, а также способны распознавать сладкий вкус в смесях и оценивать интенсивность или степень сладости. То же самое верно для соленого

вкуса. Однако их способность различать и распознавать оба вкуса в смеси зависит от возраста ребенка, но ограничена по сравнению с 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.

Эффективность подсластителей для маскировки неприятного вкуса

174. 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.

3. Методы оценки приемлемости лекарственного средства

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

Качественная оценка приемлемости с помощью вкусовой панели

176. 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 с взрослыми. Поэтому дети являются наиболее подходящей группой для оценки вкуса препаратов для детей. Можно считать этически приемлемым испытание некоторых продуктов детьми-добровольцами, но другие должны быть испытаны только у детей с заболеванием, подлежащим лечению активным лекарственным средством.

VII. Лекарственные препараты с замедленным высвобождением

177. Лекарственные 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. Трансдермальные 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. В пероральных лекарственных препаратах лекарственные формы один раз в день могут быть полезны для комплаентности. Однако при разработке лекарственных препаратов с замедленным высвобождением следует принимать во внимание различное время пассажа у пациентов педиатрического профиля и различные физиологические состояния, например, pH в желудке.

178. Лекарственные 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 цельные лекарственные формы, и позволяют корректировать дозу и, следовательно, использовать в детской популяции препарат, применимый к взрослым. В жидких лекарственных 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.

179. Удельная площадь поверхности отдельных частиц выше по сравнению с цельными лекарственными формами. Если необходимо покрыть препарат в форме отдельных частиц, количество покрывающего полимера и других родственных вспомогательных веществ превышает количество, необходимое для цельной 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 массы тела ребенка.

180. 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.

VIII. Устройства для доставки в организм дозы действующих веществ лекарственных средств

181. Устройства для доставки в организм дозы действующих веществ лекарственных средств для детей должны обеспечивать точное измерение дозы и простое контролируемое введение.

1. Конструкция устройства

Столовые приборы (ложки)

182. Столовые приборы (ложки) не следует рекомендовать в качестве устройств для доставки доз лекарственных средств для детей.

183. Если ложка считается подходящим устройством для доставки дозы, изготовитель должен поместить в упаковку лекарственного препарата ложку объемом 5 мл, разработанную и изготовленную согласно соответствующим международным стандартам или стандартам государств – членов Евразийского экономического союза.

Капельницы

184. Доставка лекарственных препаратов в жидкой лекарственной форме 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.

185. 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.

Мерные ложки и стаканчики

186. Калиброванные мерные ложки и стаканчики удобны для малышей и детей, которые могут использовать их, не проливая, но трудно контролировать прием, если ребенок отказывается.

187. Мерные ложки и стаканчики обычно доступны в общем объеме 10 мл, с калибровочными линиями и без них для меньшего объема, то есть 5 и 2,5 мл. Мерные ложки и стаканчики 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. Мерные ложки и стаканчики обычно не рекомендуются для введения препаратов с узким терапевтическим индексом.

Мерные ложки с глубокой (цилиндрической) чашечкой

188. Мерные ложки с глубокой градуированной чашечкой или в виде небольшого мерного цилиндра с ручкой имеют преимущество по

сравнению с мерными ложками обычного вида, поскольку при их использовании вероятность пролить лекарственный препарат ниже.

Градуированные пипетки и пероральные дозирующие шприцы

189. Градуированные пипетки и пероральные дозирующие 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 препаратов с узким терапевтическим окном, где точное дозирование является обязательным. Пероральные дозирующие 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 лекарственном препарате должны быть указаны соответствующие предупреждения.

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

2. Точность дозирования

191. Выбранное устройство должно соответствовать объемам, подлежащим измерению, терапевтическому индексу активного вещества, типу и вкусу лекарственного препарата и простоте введения на практике. Вспенивание после восстановления или при использовании

может повлиять на точность измерений, поэтому следует предоставить соответствующую информацию и предупреждения.

192. 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.

3. Дополнительные аспекты

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

194. 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.

IX. Дополнительные вопросы, которые следует изучать в процессе фармацевтической разработки педиатрических лекарственных форм

195. Данный раздел вместе с приложением № 1 к настоящему Руководству содержит указания, касающиеся рисков, связанных с попытками провести модификацию лекарственных препаратов для взрослых в целях их применения у детей. Модификация лекарственных форм лекарственных препаратов для взрослых для их использования у детей должна рекомендоваться в крайних случаях, но в то же время во многих случаях это считается неизбежной и необходимой операцией. Медицинские и фармацевтические работники, которые выполняют модификации лекарственных форм, часто делают это не располагая информацией о последствиях такой модификации и вынуждены полагаться на свои профессиональные навыки и общие знания о фармацевтической технологии приготовления смесей лекарственных веществ. Детальная информация по фармакокинетике и фармацевтическим взаимодействиям некоторых новых запатентованных смесей действующих и вспомогательных веществ или отдельных веществ, как правило, находится в распоряжении фармацевтической компании, которая разработала лекарственный препарат для взрослых. Тем не менее, такая информация, необходима для медицинских работников, которые проводят изготовление из этих лекарственных препаратов соответствующих доз для применения у детей.

196. Фармацевтическому производителю рекомендуется предоставлять в общей характеристике лекарственного препарата информацию по возможности (допустимости) модификации для применения у детской популяции лекарственной формы для взрослых данного лекарственного препарата, если педиатрическая популяция

также может нуждаться в его приеме. К такой информации относятся, например:

первичные физико-химические данные по действующему веществу: растворимость и стабильность в обычных растворителях, растворимость в зависимости от рН и профиль стабильности, микробиологические аспекты, потенциал для агрегации при нахождении в суспендированном состоянии;

сведения полученные при изучении педиатрических лекарственных форм лекарственных препаратов с данным действующим веществом, в процессе проведения исследований стабильности, изучения срока годности, условий хранения, совместимых систем консервантов и т. д.;

обычные продукты питания и напитки, совместимые с порошкообразными таблетками или содержимым капсул с точки зрения сохранения стабильности и маскирования вкуса;

свойства лекарственных препаратов для взрослых, которые могут привести к проблеме применения этого лекарственного препарата 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 риски, связанные с обработкой лекарственных форм для взрослых для введения пациентам педиатрического профиля, приведенным в приложении № 1 к настоящему Руководству.

197. 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 и инструкцию по медицинскому применению (листок-вкладыш).

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

199. Кроме того, фармацевтические работники 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 фармацевтического работника.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 1

к Руководству по определению
в общей характеристике лекарственного
препарата и инструкции
по медицинскому применению
возможности использования
лекарственной формы лекарственного
препарата в педиатрической практике или
на ограниченной части педиатрической
популяции

УКАЗАНИЯ

**по оценке рисков, связанных с модификацией
применяемых у взрослых лекарственных форм в целях
их использования у пациентов педиатрического профиля**

1. Целью настоящего Приложения является описание подходов к оценке рисков для фармацевтических производителей при предоставлении сведений по модификации применяемых у взрослых лекарственных форм в целях их использования у пациентов педиатрического профиля (далее – модификация лекарственных форм), а также переводу лекарственных препаратов, выпускаемых в виде лекарственных форм для взрослых в соответствующие педиатрические лекарственные формы. Исходя из анализа рисков фармацевтический производитель может принять решение об объеме сведений по качеству, безопасности и эффективности такой модификации лекарственных форм, которые следует привести в информации о лекарственном препарате.

I. Общие сведения

2. Ряд лекарственных препаратов разрешен только для использования у взрослых и не содержит одобренных показаний в общей характеристике лекарственного препарата для его использования у детей. В тех случаях, когда лекарственный препарат разрешенный к применению у взрослых может также использоваться у детской популяции, следует выполнить модификацию его лекарственной формы, чтобы обеспечить возможность применения такого лекарственного препарата у пациентов педиатрического профиля. Такая модификация лекарственной формы может включать в себя, например, деление таблеток пополам или на четыре части, измельчение таблеток в порошки и т. д.

3. В медицинской практике подобная модификация лекарственной формы выполняется достаточно часто. Однако, при этом отсутствует информация о том каким образом модификация лекарственной формы влияет на биодоступность лекарственного препарата. Несмотря на то, что в настоящее время фармацевтическая промышленность активно разрабатывает педиатрические лекарственные формы и внедрение таких лекарственных форм поощряется в рамках регулирования обращения лекарственных средств, имеется ряд лекарственных препаратов которые не доступны в педиатрических лекарственных формах и их вынужденное применение у детей требует модификации их лекарственной формы медицинским или фармацевтическим работником, либо лицом, осуществляющим уход за больным ребенком.

4. Можно отметить ряд общих моментов, связанных с модификацией лекарственной формы при необходимости ее применения в педиатрической практике:

в домашних условиях могут использоваться только простейшие манипуляции (например, деление таблеток с рисками или разрезание на части не имеющих рисок таблеток, измельчение таблеток или открытие капсул и т. п.) для индивидуального дозирования лекарственного препарата ребенку. При указании возможности такой модификации лекарственных форм следует также принимать во внимание вопросы сохранения здоровья и безопасность лица, осуществляющего уход за ребенком;

наиболее частой ситуацией является модификация лекарственных форм, которая выполняется в рамках подбора режима лечения для ребенка в условиях стационара или в амбулаторных условиях. При этом сложные манипуляции с модификацией лекарственных форм и изменением дозировки (концентрации) лекарственного препарата должны выполняться только медицинскими работниками в стационаре и фармацевтическими работниками в аптеке;

модификацию лекарственной формы следует рассматривать как резервный вариант организации лечения, который применяется в случаях, если необходимое для лечения и соответствующее требованиям действующее вещество не доступно в чистом виде (например, в виде активной фармацевтической субстанции). При этом под соответствующим требованиям действующим веществом в данном контексте понимается соединение, которое прошло оценку качества в контрольной лаборатории в соответствии с требованиями по качеству, установленными в Фармакопее Евразийского экономического союза, а при отсутствии в ней – в фармакопеех государств – членов Евразийского экономического союза (далее – государства-члены);

при модификации лекарственной формы общая характеристика лекарственного препарата который подвергается такой модификации

всегда должна быть проверена медицинским работником на наличие вспомогательных веществ, которые могут вызывать проблемы у пациентов педиатрического профиля, особенно у новорожденных;

поскольку лекарственный препарат для взрослых, как правило уже содержит вспомогательные вещества, модификация лекарственных форм не должна излишне увеличивать количество вспомогательных веществ в их составе и следует сохранять состав лекарственной формы как можно более простым, избегая введения дополнительных вспомогательных веществ, например, посторонних красителей и т. д. Следует проанализировать и (или) дополнительно изучить совместимость между действующим веществом и дополнительно вводимыми вспомогательными веществами;

наличие соответствующих физических, химических, микробиологических данных в информации о лекарственном препарате позволит фармацевтическим работникам надлежащим образом осуществить модификацию лекарственных форм и снизить связанные с этим риски для пациента и лица, выполняющего такую модификацию.

5. Модификацию лекарственных форм следует проводить в соответствии с указаниями по аптечному изготовлению лекарственных средств, установленными в законодательстве государств-членов. Такая модификация лекарственной формы не требует отдельной регистрации получающегося в ее результате лекарственного препарата. Поскольку лицо, выполняющее модификацию лекарственных форм отвечает за безопасность, качество и эффективность получающегося в результате модификации лекарственного препарата риск негативных изменений безопасности, качества или эффективности будет минимальным, в случае, если такую модификацию будет выполнять фармацевтический работник или медицинский работник, который способен сопоставить

ожидаемую пользу от лечения такой модифицированной лекарственной формой и возможные последствия не назначения подобного лечения пациенту.

6. Следующий перечень способов модификации лекарственных форм не является исчерпывающим и служит, главным образом, для:

выявления потенциальных рисков, связанных с модификацией лекарственных форм отдельных лекарственных препаратов;

выбора информации, которая будет полезной для информирования медицинских и фармацевтических работников, выполняющих такую модификацию.

II. Деление таблеток на части

7. Такая модификация лекарственной формы является простой операцией, в случае, если таблетки являются делимыми и имеют риск (риски) для облегчения такой манипуляции. Это связано с тем, что действующее вещество будет при этом равномерно распределено по всем частям таблетки. Однако вероятность ошибки дозирования более высока при использовании:

таблеток небольшого размера;

таблеток с низкой дозой (то есть высокоактивных лекарственных препаратов, в которых действующее вещество содержится в субмиллиграммовом количестве);

неделимых таблеток с риском;

таблеток без риска.

В медицинских учреждениях или в домашних условиях для данного вида модификации лекарственной формы могут использоваться специальные устройства для удерживания и деления таблеток.

8. Некоторые таблетки не следует модифицировать таким образом (например, таблетки с кишечнорастворимым покрытием, многослойные таблетки (их матрица не гомогенна) и многие лекарственные формы с замедленным высвобождением). Однако допускается модифицировать некоторые матричные формы (как описано в разделе VII настоящего Руководства).

9. Производитель может предусмотреть для фармацевтического работника предоставление соответствующих указаний по вопросам, связанным с делением таблеток на более мелкие части в информации о лекарственном препарате.

III. Измельчение таблеток

10. Цель данного вида модификации лекарственной формы заключается в том, чтобы измельчить цельную таблетку до мелкодисперсного порошка, в котором действующее вещество предполагается равномерно распределенным и которое позволяет принять пациенту меньшую дозу действующего вещества или допускает смешивание с пищей или напитком для облегчения приема внутрь. В простейшей ситуации для модификации лекарственной формы могут быть использованы ступка и пест. Разделение получившегося порошка на части (отдельные дозы) может быть выполнено даже путем визуального контроля в домашних условиях (однако, в этом случае имеется высокий риск ошибки дозирования) или делением по массе пропорционально предполагаемой дозе, которую следует дать пациенту.

11. Существует дополнительный риск образования скоплений (агрегаций) действующего вещества в объеме получающегося порошка, связанных длительным трением частиц и вибрацией. В аптечных

условиях операциями, которые могут способствовать увеличению однородности по объему получающегося порошка, являются:

предварительное дробление таблеток в небольшой лабораторной молотковой дробилке. Следует принимать во внимание, что изменения в размере частиц могут повлиять на биодоступность лекарственного препарата. Повышение температуры в процессе измельчения может увеличить вероятность химического распада действующего вещества или модификаций его кристаллической решетки, особенно в случае стероидов;

дополнительное смешивание получающегося порошка таблеток с лактозным разбавителем и последующее фасование в бумажные пакетики (саше) для порошков или твердые желатиновые капсулы вручную или с использованием аппарата для фасования (при объеме партий около 100 единиц). Данная манипуляция требует у персонала специальных навыков по преквалификации и эксплуатации лабораторного оборудования.

Следует учитывать риск того, что смешивание измельченного лекарственного препарата с лактозой как операция модификации лекарственной формы по умолчанию не всегда допустима. Например, лактоза специально не включается в состав лекарственного препарата в процессе его промышленного производства если он содержит действующие вещества из группы первичных аминов (например, амлодипин). Это связано со способностью первичных аминов взаимодействовать с лактозой и нестабильности таких лекарственных препаратов в присутствии восстанавливающих сахаров.

12. Следует учитывать риск того, что измельчение или модификация таблеток с замедленным высвобождением может привести к утрате их особые полезных свойств.

13. Производитель может предусмотреть для фармацевтического работника предоставление в информации о лекарственном препарате соответствующих указаний по вопросам, связанным с пригодностью таблеток для операции измельчения и введения в получившейся порошок индифферентных разбавителей, чтобы позволить введение пациенту меньших доз действующего вещества. Любая информация о совместимости и стабильности измельченной таблетки с обычными продуктами питания и напитками (например, йогуртом, молоком, водой, фруктовыми соками) и любые известные сведения об изменении биодоступности также может быть представлена в общей характеристике лекарственного препарата.

IV. Вскрытие капсул

14. Данная модификация имеет преимущество по сравнению с измельчением таблеток, поскольку производитель уже вложил в капсулу смесь действующего и вспомогательных веществ в виде порошка. Как и в случае измельчения таблеток, деление содержимого капсул на части (отдельные дозы) может быть выполнено путем визуального контроля в домашних условиях (однако, в этом случае имеется высокий риск ошибки дозирования) или делением по массе пропорционально предполагаемой дозе, которую следует дать пациенту. Извлеченный из капсул порошок может быть диспергирован в напитке (пище) для облегчения приема внутрь. Препараты с замедленным высвобождением, состоящие из частиц со специальным покрытием, упакованных в капсулы, обычно можно вскрывать и диспергировать в пище или напитке. Содержимое капсул можно также расфасовать в бумажные пакетики для порошков или капсулы меньшего размера, как это указано выше.

15. Производителем может быть представлена в общей характеристике лекарственного препарата любая дополнительная информация о совместимости и стабильности извлеченного из капсул порошка с обычными продуктами питания и напитками и любые известные сведения об изменении биодоступности.

V. Диспергирование таблеток (капсул) в жидкости и получение доли (части) дозы действующего вещества

16. Дальнейшая модификация лекарственной формы порошка, полученного из таблеток или изъятого из капсул, может заключаться в:

диспергировании порошка в подходящей суспендирующей жидкости;

снижении концентрации (уменьшении дозы) действующего вещества объемными методами, а не по массе или иным образом.

Поскольку существует риск ошибки дозировки, возникающей в результате оседания или осаждения полученной дисперсии, его вероятность может быть уменьшена за счет использования суспензионной среды с высокой вязкостью.

17. При данном способе модифициции лекарственных форм потенциальные риски связаны с ошибками дозирования вязких жидкостей по объему и потерями части дозы действующего вещества вследствие его гидролиза в водных средах. В некоторых случаях действующее вещество может полностью растворяться из порошкообразной основы переходить в раствор. В таких случаях ошибка дозирования уменьшается, однако риск потери части дозы, связанный с процессами гидролиза – сохраняется.

18. Производитель может предусмотреть для фармацевтического работника предоставление в информации о лекарственном препарате

соответствующих указаний по вопросам, связанным с пригодностью полученных порошков лекарственного препарата для изготовления из них суспензий и водных растворов. Любая информация о возможности уменьшения дозы действующего вещества путем его перевода в суспензию с дозированием по объему также может быть представлена в общей характеристике лекарственного препарата.

VI. Модификация трансдермальных пластырей путем их деления на части или изолирования частей пластыря

19. Поскольку доза, доставляемая через кожу, пропорциональна площади поверхности трансдермального пластыря, находящегося в контакте с ней, теоретически возможно уменьшить вдвое дозу, уменьшив вдвое площадь пластыря, при прочих равных условиях. Доступны сведения о том, что лица, осуществляющие уход за больными, разрезали пластырь ножницами, чтобы получить уменьшенную дозу для детей пропорционально уменьшенной площади. Однако, такой вид модификации лекарственной формы сопряжен с определенным риском.

20. Одна из главных проблем, связанных с модификацией трансдермальных пластырей – это различия в структуре формирующейся у новорожденных кожи. Несмотря на утверждения производителей о том, что трансдермальные препараты содержат специальную мембрану, контролирующую высвобождение, основным фактором, контролирующим скорость высвобождения, остается сама кожа и ее роговой слой в частности. Поэтому нельзя ожидать, что кинетика всасывания, установленная для трансдермальных пластырей для взрослых, будет применима к детской популяции младшего возраста.

21. При модификации трансдермального пластыря будет сложно установить, какая именно необходима для аппликации площадь пластыря – поскольку площадь пластырной основы может быть меньше видимой глазу внешней площади пластыря, а асимметричная резка пластыря может привести к ошибкам дозирования.

22. Пластырная основа герметично запаяна внутри лекарственной формы, предназначенной для взрослых. Резка пластыря приводит к нарушению целостности его кромки, воздействию атмосферного воздуха на пластырную основу с последующей ее механической эрозией и окислительным распадом. Для заполненных гелем трансдермальных пластырей резка не допускается.

23. Производителем может быть представлена в общей характеристике лекарственного препарата любая дополнительная информация о влиянии на характеристики высвобождения активного вещества процедуры резки трансдермального пластыря или закрытия (заклеивания) части пластыря.

VII. Модификация суппозиториев путем их деления (разрезания) на части

24. Модификация суппозиториев допустима только в случае равномерного распределения активного вещества в основе суппозиториев. В этом случае точная корректировка дозировки затруднена, поскольку только небольшая часть суппозиториев производится в форме, облегчающей деление пополам на основе простого визуального осмотра. Резка суппозитория вдоль плоскости его симметрии (то есть по вертикали, а не по горизонтали) является очевидным способом модификации лекарственной формы и несет меньший риск ошибки дозирования, но полученная при этом внешняя

форма суппозитория может стать неоптимальной для его ректального введения. Горизонтальное срезание асимметричной части (пулевидной части или закругленного усеченного конуса) связана с наибольшим риском ошибки дозирования.

25. Производителем может быть представлена в общей характеристике лекарственного препарата любая дополнительная информация об однородности распределения активного вещества в суппозитории и связанных с этим особенностей дозирования.

VIII. Модификация инъекционных лекарственных форм путем изменения способа их введения на неинъекционный путь введения

26. Использование инъекционных лекарственных форм для перорального введения является относительно дорогостоящим способом лечения, но в целом эта модификация связана с наименьшей вероятностью ошибок дозирования, поскольку многие инъекционные лекарственные формы являются разбавленными, вязкими водными растворами и уменьшения дозы можно добиться используя шприц небольшого объема в сочетании с дополнительным разбавлением лекарственной формы. Порошки для инъекций могут быть растворены в подходящем растворителе обычным способом перед дополнительным разбавлением для снижения дозы. Неприятный вкус инъекционной лекарственной формы может стать проблемой для ее перорального применения и должен быть принят во внимание, если только для введения лекарственного препарата не используются назогастральные зонды. Следует учитывать также иные значимые риски при указании данного способа модификации лекарственных препаратов.

27. Инъекционные лекарственные препараты, содержащие в своем составе консервант, а также многодозовые инъекционные лекарственные препараты могут содержать в своем составе бензиловый спирт, пропиленгликоль или другие опасные вещества, иметь рН или осмолярность, способные нанести потенциальный вред новорожденных или детям. Поскольку стабильность растворов для инъекций может быть нарушена при разбавлении, то при отсутствии надежной информации от производителя данного лекарственного препарата следует исходить из предположения о том, что профиль стабильности исходного лекарственного препарата не будет воспроизводиться при разбавлении.

28. Допускается модификация инъекционных лекарственных форм путем их ингаляционного введения в легкие за счет распыления с использованием внешних устройств (небулайзеров). Данный вид модификации инъекционной лекарственной формы у детей возможен только при условии, что известен точный качественный и количественный состав исходной лекарственной формы (для взрослых). Это связано с тем, что ряд инъекционных лекарственных препаратов, содержит стабилизаторы антиоксиданты на основе сульфитов, которые могут спровоцировать спазм бронхов и представлять тем самым проблему в отношении безопасности такого лекарственного препарата.

29. Производителем может быть представлена в общей характеристике лекарственного препарата любая дополнительная информация, которая позволит фармацевтическому работнику определить пригодность инъекционного раствора для введения другими способами. Также в общей характеристике лекарственного препарата может быть сделано указание о том, что данная информация

представляется после запроса, направленного фармацевтическим работником на определенный контактный адрес.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 2

к Руководству по определению
в общей характеристике лекарственного
препарата и инструкции
по медицинскому применению
возможности использования
лекарственной формы лекарственного
препарата в педиатрической практике
или на ограниченной части
педиатрической популяции

МЕТОДЫ

оценки вкуса лекарственного препарата

I. Количественная оценка вкуса на основе аналитических методов

1. 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 лекарственного 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.

II. Количественная оценка вкуса с использованием датчика вкуса

2. 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.

3. 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).

4. 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.

III. Качественная оценка вкуса с помощью вкусовой панели

5. Потребительское испытание признано лучшей популяцией для оценки лекарственного 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.

1. Рекомендации по проведению исследований вкусов с участием детей

6. Для планирования исследования вкусовых качеств лекарственных препаратов с участием детей, в качестве ключевых элементов учитывают следующие параметры:

тест должен быть кратковременным, чтобы соответствовать времени концентрации внимания у детей;

поскольку дети легко отвлекаются, тест должен быть внутренне мотивирующим и привлекательным 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 4.

7. 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.

2. Участие детей в исследованиях и проведение исследований

8. Как правило, дети в возрасте от 4 лет и старше считаются способными участвовать в исследованиях 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 исследования. Частота неудач варьируется до 50% в зависимости от плана и продолжительности испытания. Кроме того, они часто не могут сообщать о своих чувствах и предпочтениях.

9. 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 послевкуся. Процедуры устранения предыдущего вкуса могут

включать повторное полоскание рта, употребление соленых крекеров и достаточно длительный промежуток между сеансами.

3. Сенсорная оценка: эмоциональное и аналитическое испытание и ранжирование

10. 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.

11. Эмоциональное исследование включает в себя исследование приемлемости (предпочтения) данного вкуса. Типичными вопросами являются: «какой образец ты предпочитаешь?», «насколько тебе это нравится?» и «что тебе не нравится?».

12. Аналитическое исследование требует использования объективных сенсорных методик, направленных на определение характеристик (свойств) объекта испытаний без определения приемлемости (предпочтения) данного вкуса. Аналитическое исследование отвечает на такие вопросы, как «какой образец более горький» или «какой образец отличается». Аналитические методы помогают определить вкусовые свойства лекарственного препарата и дифференцировать варианты, но не будут непосредственно предсказывать, насколько понравится вариант потребителям. Он часто используется в качестве технического инструмента для поддержки целей разработки (оптимизации) лекарственного препарата.

13. Ранжирование 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.

4. Принципы оценки

14. 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).

15. Следующие два принципа оценки вкуса устанавливаются в исследованиях вкусовых качеств с участием детей: вербальное суждение и лицевая гедонистическая шкала.

16. Вербальное суждение, за которым следует оценка по шкале, например. 1 – 5 (оценка 1 соответствует очень хорошему вкусу, оценка 5 очень плохому вкусу) облегчает статистическую оценку полученных данных.

17. Лицевая гедонистическая шкала позволяет выражать предпочтения, используя иллюстрированную шкалу.

18. 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.

19. 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 принятием 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».
