

Рекомендована д.ф.н., професором О.І.Тихоновим

УДК 615.012:616.053:001.8

МЕТОДОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ ДИТЯЧИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Т.Г.Ярних, О.А.Рухмакова

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: методологія; розробка; лікарські засоби; діти

METHODOLOGICAL ASPECTS OF DEVELOPMENT MEDICINES FOR CHILDREN

T.G.Yarnykh, O.A.Rukhmakova

Key words: methodology; development; medicines; children

To date only a small number of medicines exist in specifically designed for children dosage forms. That is why the acute question is to continue scientific research in the field of children's medicines, which should be based on a common methodological approach to pharmaceutical development of medicines meeting the requirements for specific dosage forms. The aim of this work is to study the methodological aspects of development medicines for children with existing requirements for pharmaceutical medicines development for use in pediatric practice in the European Union. During the analysis of existing regulations, it was found that when choosing a design of children's medicines, primarily, it is necessary to pay attention to: the characterization of the active substances, methods of using medicines and dosage forms, dosing frequency, characteristics of excipients, the choice of containers and weighing devices. Composition of medicines intended for use in pediatric patients, including the concentration of active ingredients should be verified both theoretically and experimentally, and should be attributed the role of each adjuvant. Also it should be noted that the diversity and specificity of physical, metabolic and psycho-physiological processes are responsible for the inability to consider children as a homogeneous group in a certain age group and emphasize the need for the development of medicines for specific pediatric age groups.

За статистичними даними ВООЗ понад 9 млн дітей у віці до 5-ти років щорічно помирають від хвороб, які можна лікувати безпечними та ефективними лікарськими засобами. Однак відсутність лікарських препаратів для дітей, особливо у країнах, що розвиваються, та використання існуючих ліків з порушенням інструкцій із застосування призводять до росту показників дитячої смертності [2, 6].

На теперішній час лише незначна кількість лікарських засобів існує в спеціально розроблених для дітей лікарських формах, проте часто навіть вони є недоступними. Так, наприклад, щорічно у світі майже 3 млн дітей помирають від діареї та пневмонії. Як відомо, від діареї існує лікування у формі пероральних регідратаційних солей і цинку, проте дослідження показують, що дані лікарські засоби часто відсутні в аптеках і клініках країн, де ці хвороби є найбільш поширеними [8, 9].

За відсутності спеціальних дитячих лікарських засобів працівники охорони здоров'я та батьки часто розділяють дорослі лікарські форми шляхом подрібнення таблеток або часткового розчинення вмісту капсул у воді. Процес приготування таких «ліків» є достатньо складним для батьків та осіб, які здійснюють догляд за дитиною, а їх прийом може мати тяжкі наслідки. В результаті такого дозування відбувається неправильне введення ліків дитині – або в недостатній, або в надмірній кількості, що призводить до розвитку ряду побічних реакцій [1, 10, 11, 12].

Саме тому гостро постає питання продовження наукових досліджень в області створення дитячих лікарських засобів, які мають базуватися на загальному методологічному підході до фармацевтичної розробки лікарських препаратів з урахуванням вимог до конкретних лікарських форм. Різноманітність та специфічність фізичних, метаболічних і психофізіологічних процесів обумовлюють неможливість розгляду дітей як гомогенної групи у певній віковій категорії та підкреслюють необхідність розробки лікарських засобів для конкретних вікових груп.

Метою даної роботи є обґрунтування методологічних аспектів створення лікарських препаратів для дітей з урахуванням існуючих вимог до фармацевтичної розробки ліків для застосування у педіатричній практиці у країнах ЄС [3, 4, 7].

Результати та їх обговорення

Відомо, що лікарські препарати складаються не лише з біологічно активної речовини – основного носія терапевтичного ефекту, а також із комбінації хімічних сполук, як органічних, так і неорганічних (консервантів, стабілізаторів, наповнювачів, емульгаторів тощо). Вказана комбінація повинна забезпечувати не тільки стабільність показників якості препаратів при виробництві та зберіганні, але і необхідні умови для вивільнення та всмоктування діючої субстанції, що дозволить розробити ефективний і безпечний лікарський засіб. Склад лікарських препаратів, включаючи концентрації діючих речовин, має

бути обґрунтований як теоретично, так і експериментально, а також повинна бути пояснена роль кожної допоміжної речовини [5, 13, 14].

При виборі фармацевтичного дизайну дитячих лікарських препаратів, насамперед, необхідно приділяти увагу: характеристики активних субстанцій, шляхам застосування ліків та лікарським формам, частоті дозування, характеристикі допоміжних речовин (наповнювачів), вибору контейнерів та дозуючих пристроїв.

У процесі розробки дитячих лікарських засобів можна використовувати різні *хімічні модифікації активних субстанцій* в залежності від розроблюваної лікарської форми. Так, виробництво рідких ліків, як правило, потребує використання легко розчинної субстанції, однак дитяча комплаєнтність може бути підвищена за рахунок вибору її менш розчинної форми, наприклад, основи замість солі. Більш того, безпечність використання ліків для дітей може бути досягнута шляхом виключення з їх складу неорганічних протиіонів та органічних солей [3, 5].

Різні *шляхи введення та/або лікарські форми* можуть бути потрібними для однакових активних субстанцій з метою забезпечення необхідного ефекту в лікуванні дітей різних вікових груп. Вибір шляхів введення та лікарської форми повинен включати також і аспекти комплаєнтності пацієнтів, наприклад, розмір таблеток, смак тощо. Переваги і недоліки шляхів введення та лікарської форми повинні розглядатись також із урахуванням й інших фармацевтичних аспектів. Наприклад, вибір рідкої лікарської форми зазвичай має супроводжуватись вибором дозуючого пристрою та консерванту, якщо неможливо запропонувати інші способи для забезпечення мікробіологічної чистоти препарату [7, 13].

При розробці *пероральних лікарських засобів* необхідно, насамперед, приділяти увагу розміру твердих лікарських форм як основному фактору, що визначає спроможність дитини їх проковтнути, та зовнішньому вигляду, який має бути відмінним від кондитерських ледяників, а також об'єму розчинника для розчинних таблеток, що має бути визначений в залежності від вікової групи дітей.

Якщо у певній віковій групі дітей все ж виникає необхідність подрібнення твердих лікарських форм, зокрема таблеток, потрібно враховувати вплив подрібнення на смакові якості препарату, комплаєнтність пацієнтів, біологічну доступність лікарських речовин. За необхідності розкриття твердих капсул перед застосуванням їх вміст має відповідати тим самим вимогам, що висуваються до порошоків, пелет або гранул. При розкритті м'яких капсул – відповідати вимогам до рідких пероральних лікарських форм. При застосуванні капсул у незмінному вигляді потрібно обґрунтовувати їх розмір для кожної вікової групи дітей з урахуванням стану їх здоров'я.

При розробці *пероральних рідких лікарських форм*, зокрема крапель, необхідно обґрунтовувати їх розмір, який має визначатися дизайном та фізичними характеристиками крапельниці, фізико-хімічними вла-

стивостями розчину та методами дозування крапель. Максимальна кількість крапель на один прийом має становити не більше 10 (біля 0,5 мл). Точність дозування та об'єм крапель мають визначатись з урахуванням їх критичної дози.

При розробці *пероральних лікарських засобів із модифікованим вивільненням діючих речовин* особлива увага має приділятися фізіологічним особливостям дітей, наприклад, рН шлункового соку, моториці ШКТ, оскільки дані характеристики впливатимуть на всмоктування препаратів. Ці фактори мають бути врахованими на етапі випробувань *in vitro*.

При створенні *лікарських засобів для оромукозного застосування* необхідно обґрунтовувати їх розмір та форму для кожної вікової групи дітей. Для запобігання ризику ковтання рідин для полоскання порожнини рота та дентальних гелів серед дітей раннього віку вказані лікарські засоби мають наноситись за допомогою ватної серветки або тампону [3, 7].

Лікарські засоби для назального застосування вимагають розробки спеціальних дозаторів для назального введення, які мають підбиратись з урахуванням розміру ніздрів або порожнин носу для кожної вікової групи дітей.

Лікарські засоби під тиском можуть бути застосовані при лікуванні дітей від народження за наявності спеціальної прокладки та маски. Більш старші діти можуть користуватись інгаляторами без прокладок. Інгалятори, які містять сухий порошок, можуть використовуватись лише дорослими дітьми (підлітками), оскільки дозування у цьому випадку відбувається в процесі самостійного вдихання.

При розробці *лікарських засобів для ректального застосування* розмір та форма супозиторіїв мають відповідати віку та зросту дитини [3].

При створенні *ліків для нашікрного застосування* особливу увагу приділяють розміру та формі трансдермальних і лікувальних пластирів, які мають залежати від розміру та форми тіла дитини та не повинні заважати їй щоденній життєдіяльності. Пластирі мають бути розроблені як однодозова лікарська форма з лініями розрізу для подальшого їх дозування.

Для запобігання використання потенційно токсичних консервантів необхідно, особливо для новонароджених, розробляти однокомпонентні або багатоконпонентні *очні та вушні лікарські засоби*, які не потребують їх додавання.

Для *лікарських засобів для парентерального харчування*, особливо для недоношених немовлят, необхідно нормувати розмір часток твердої фази, в'язкість, об'єм однієї дози та сумісність препарату із пакувальним матеріалом.

Вибір *частоти (режиму) дозування* ліків має бути здійснений з урахуванням характеристик активних субстанцій, клінічного ефекту, що передбачається (негайного або тривалого), та комплаєнтності дитини.

Ключовим елементом у фармацевтичній розробці ліків для використання у педіатрії є *вибір допоміжних речовин*. Хоча при розробці ліків для дітей усі базові аспекти вибору допоміжних речовин за-

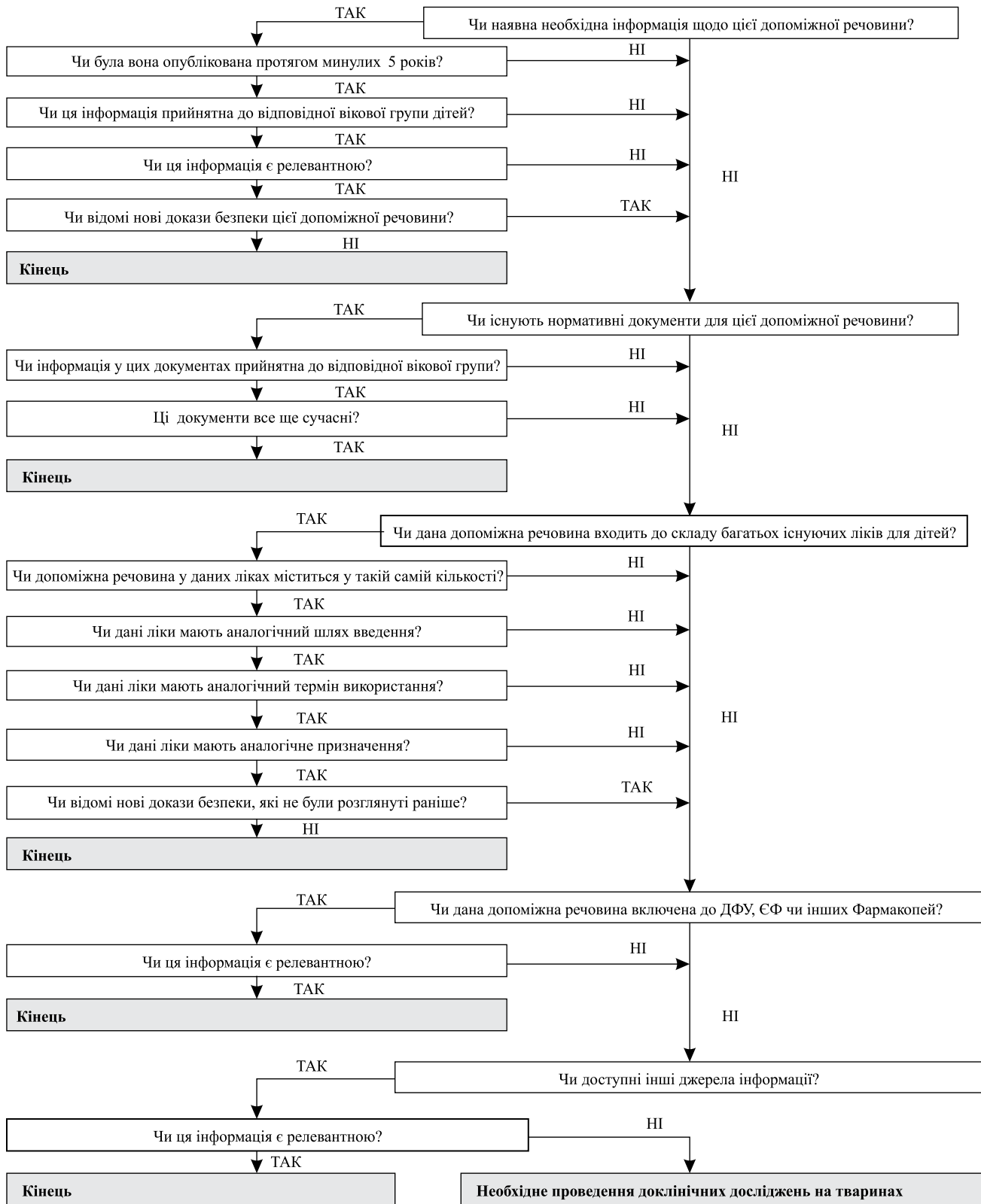


Рис. Дерево рішень для оцінки профілю безпеки існуючих допоміжних речовин при розробці дитячих лікарських форм для певних вікових груп.

лишаються незмінними, такими як і для дорослих, потрібно додатково звертати увагу на їх профіль безпеки (рис.). В цілому при виборі допоміжних речовин для дитячих лікарських засобів мають бути враховані наступні аспекти: технологічні властивості допоміжних речовин, їх профіль безпеки для різних

вікових груп дітей, передбачувана тривалість лікування дитини, критичність стану здоров'я дитини, особливості перебігу хвороби, технологічність допоміжних речовин, наявність алергізуючої дії.

Безпечність допоміжних речовин у залежності від певних вікових груп дітей та шляху введення пре-

парату може змінюватись від повної відсутності побічних явищ до протипоказань щодо використання. У ситуаціях, коли потрібно використовувати допоміжні речовини із визначеним індексом ризику для здоров'я дітей при розробці певної лікарської форми, необхідно чітко співвіднести можливість їх використання та застосування інших вже існуючих лікарських форм, що не містять у своєму складі таких допоміжних речовин [7, 14].

Ліки для дітей не повинні зазвичай містити барвників. Використання будь-якого барвника у педіатричній практиці має бути обґрунтованим та виправданим з точки зору можливості розвитку потенційних алергічних реакцій, мінімальних токсикологічних явищ у певних вікових групах дітей, помилок у дозуванні. За необхідності диференціації подібних ліків для запобігання помилок краще змінювати їх зовнішній вигляд, тобто форму та розмір, а не додавати барвники різних кольорів. Неприйнятними для педіатричної практики вважаються азольні барвники.

За наявності у складі лікарського препарату ароматизаторів необхідно забезпечувати проведення їх якісного та кількісного аналізу та визначати можливі проблеми безпеки при їх використанні [3, 4, 13].

Необхідність додавання консервантів до складу дитячих лікарських засобів та їх вибір у мінімальних концентраціях має бути досліджений та обґрунтований. За необхідності використання більш ніж одного консерванту потрібно досліджувати їх індивідуальну та об'єднану токсичність.

При виборі підсолоджувачів та їх концентрації необхідно враховувати: вплив цукру на зуби дитини (можливість виникнення зубного карієсу), режим дозування лікарського засобу (один раз на день або більше), тривалість використання лікарського засобу (короткотривале використання (наприклад, антибіотик) або довготривале (наприклад, антиепілептичні засоби)), сумісність з іншими компонентами.

Оцінка *комплаєнтності* лікарського засобу має бути невід'ємною частиною у фармацевтичній розробці ліків для дітей. Вона визначається безпосередньо пацієнтами при оцінці особливостей лікарських засобів, а саме їх розміру і форми, дози, необхідної частоти дозування, дозуючого пристрою, упаковки і фактичного способу введення лікарського засобу дитині [3, 5, 7].

Контейнери та дозуючі пристрої мають бути сконструйовані для використання у різних вікових групах дітей. При поєднанні контейнера із дозуючим пристроєм він має дозволяти вмісту контейнера легко надходити до дозатора і легко вивільнюватись із нього. Якщо інше не зазначено, контейнерні системи для амбулаторного використання дітьми мають бути дискретними і портативними.

Розмір контейнера має бути виправданим з точки зору рекомендацій по режиму дозування та його тривалості для кожної вікової групи дітей, випадкових помилок у дозуванні, випадкового прийому всього вмісту контейнера, екологічних відходів. Для рідких лікарських форм вміст контейнера має бути не меншим, ніж 10-кратним по відношенню до рекомендованої однократної дози [7, 14].

ВИСНОВКИ

1. Проаналізовані сучасні вимоги до фармацевтичної розробки ліків для застосування у педіатричній практиці у країнах Європейського Союзу.

2. Наведені основні методологічні аспекти створення дитячих лікарських препаратів з урахуванням характеристики активних субстанцій, шляхів застосування та лікарських форм, частоти дозування, характеристики допоміжних речовин, вибору контейнерів та дозуючих пристроїв.

3. Показана необхідність розробки лікарських засобів для конкретних вікових груп дітей у зв'язку із неможливістю їх розгляду як гомогенної групи у певній віковій категорії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Головкин В.А., Головкин В.В., Ткаченко Ю.П. *Лекарственные средства для ректального применения в педиатрии.* – 3.: «Просвіта», 2006. – 140 с.
2. Запруднов А.М., Григорьев К.И. *Педиатрия с детскими инфекциями.* – М.: Изд. гр. «ГЭОТАР-Медиа», 2011. – 560 с.
3. *Development of pediatric medicines: points to consider in pharmaceutical development.* – London, European Medicines Agency, 2010. – 32 p.
4. *European Pharmacopeia.* – 4 ed. – Strasbourg, Council of Europe, 2000. – 2570 p.
5. *Formularium Nederlandse Apothekers.* – Nederland, KNMP, 2004. – 656 s.
6. Goldstein L.H., Berlin M., Berkovitch M., Kozler E. // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 2008. – Vol. 162, №11. – P. 1042-1046.
7. *Guideline on Pharmaceutical Development of Medicines for Pediatric Use.* – London, European Medicines Agency, 2011. – 38 p.
8. Gupta P.J. // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2007. – №5. – P. 34-39.
9. Halken S., Valovirta E. // *Pediatr. Aller. Immunol.* – 2008. – №19. – P. 60-70.
10. Homan M.A., Kadi H.O. // *Continental J. of Pharm. Sci.* – 2011. – Vol. 5, №2. – P. 20-24.
11. Mosbah A.E. // *Int. J. of Drug Delivery.* – 2010. – №2. – P. 108-112.

12. Penagos M., Compalati E., Tarantini F. et al. // *Ann. Allergy, Asthma Immunol.* – 2012. – Vol. 97. – P. 141-148.
13. *United State Pharmacopeia.* – XXIV ed. – Rockville, The United State Pharmacopeial, Inc., 2000. – 2569 p.
14. *USP Pharmacists' Pharmacopeia.* – II ed. – Rockville, The United State Pharmacopeial Inc., 2008. – 1519 p.

МЕТОДОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ ДИТЯЧИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Т.Г.Ярних, О.А.Рухмакова

Ключові слова: методологія; розробка; лікарські засоби; діти

На сьогоднішній день лише незначна кількість лікарських засобів існує в спеціально розроблених для дітей лікарських формах. Саме тому гостро постає питання продовження наукових досліджень в області створення дитячих лікарських засобів, які мають базуватися на загальному методологічному підході до фармацевтичної розробки лікарських препаратів з урахуванням вимог до конкретних лікарських форм. Метою даної роботи є обґрунтування методологічних аспектів створення лікарських препаратів для дітей з урахуванням існуючих вимог до фармацевтичної розробки ліків для застосування у педіатричній практиці у країнах Європейського Союзу. У ході проведення аналізу чинних нормативних документів було встановлено, що при виборі фармацевтичного дизайну дитячих лікарських препаратів, насамперед, необхідно приділяти увагу: характеристиці активних субстанцій, шляхам застосування ліків та лікарським формам, частоті дозування, характеристиці допоміжних речовин (наповнювачів), вибору контейнерів та дозуючих пристроїв. Склад лікарських препаратів, призначених для застосування у педіатричній практиці, включаючи концентрації діючих речовин, має бути обґрунтований як теоретично, так і експериментально, а також повинна бути пояснена роль кожної допоміжної речовини. Також необхідно відмітити, що різноманітність та специфічність фізичних, метаболічних і психофізіологічних процесів обумовлюють неможливість розгляду дітей як гомогенної групи у певній віковій категорії та підкреслюють необхідність розробки лікарських засобів для конкретних дитячих вікових груп.

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОЗДАНИЯ ДЕТСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Т.Г.Ярних, О.А.Рухмакова

Ключевые слова: методология; разработка; лекарственные средства; дети

На сегодняшний день лишь незначительное количество лекарственных средств существует в специально разработанных для детей лекарственных формах. Именно поэтому остро встает вопрос продолжения научных исследований в области создания детских лекарственных средств, которые должны базироваться на общем методологическом подходе к фармацевтической разработке лекарственных препаратов с учетом требований к конкретным лекарственным формам. Целью данной работы является обоснование методологических аспектов создания лекарственных препаратов для детей с учетом существующих требований к фармацевтической разработке лекарств для применения в педиатрической практике в странах Европейского Союза. В ходе проведения анализа действующих нормативных документов было установлено, что при выборе фармацевтического дизайна детских лекарственных препаратов прежде всего необходимо уделять внимание: характеристике активных субстанций, способам применения лекарств и лекарственным формам, частоте дозирования, характеристике вспомогательных веществ (наполнителей), выбору контейнеров и дозирующих устройств. Состав лекарственных препаратов, предназначенных для применения в педиатрической практике, включая концентрации действующих веществ, должен быть обоснован как теоретически, так и экспериментально, а также должна быть объяснена роль каждого вспомогательного вещества. Также необходимо отметить, что разнообразие и специфичность физических, метаболических и психофизиологических процессов обуславливают невозможность рассмотрения детей как гомогенной группы в определенной возрастной категории и подчеркивают необходимость разработки лекарственных средств для конкретных детских возрастных групп.