

О Руководстве по определению возможности использования лекарственной формы лекарственного препарата в педиатрической практике или в отношении отдельной группы педиатрической популяции в целях указания соответствующих сведений в общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению

Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 13 сентября 2021 года № 23.

Коллегия Евразийской экономической комиссии в соответствии со статьей 30 Договора о Евразийском экономическом союзе от 29 мая 2014 года, пунктом 3 статьи 3, подпунктами "а" и "в" пункта 2 статьи 4, статьей 6 и пунктом 3 статьи 8 Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года, а также в целях установления единых подходов к разработке и разрешению применения различных лекарственных форм лекарственных препаратов для детей

рекомендует государствам – членам Евразийского экономического союза по истечении 6 месяцев с даты опубликования настоящей Рекомендации на официальном сайте Евразийского экономического союза при разработке и разрешении применения различных лекарственных форм лекарственных препаратов для детей применять Руководство по определению возможности использования лекарственной формы лекарственного препарата в педиатрической практике или в отношении отдельной группы педиатрической популяции в целях указания соответствующих сведений в общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению согласно приложению.

*Председатель Коллегии
Евразийской экономической комиссии*

М. Мясникович

ПРИЛОЖЕНИЕ
к Рекомендации Коллегии
Евразийской экономической комиссии
от 13 сентября 2021 г. № 23

РУКОВОДСТВО

по определению возможности использования лекарственной формы лекарственного препарата в педиатрической практике или в отношении отдельной группы педиатрической популяции в целях указания соответствующих сведений в общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению

I. Общие положения

1. Разработка лекарственных препаратов для детей, особенно тех препаратов, 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, о 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 использованию у детей не разрешенных 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 адаптивированию 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 определенного 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 с учетом разъяснения порядка их изучения лицам, участвующим в разработке и изготовлении лекарственных препаратов, в улучшении доступности подходящих лекарственных форм лекарственных препаратов для детей.

II. Особенности применения лекарственных препаратов у детей

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 лекарственного препарата варьируется в течение периода младенчества и детства, в более поздних периодах детства часто следуют изменения площади поверхности тела и массы тела, так что дозы указываются как "количество/м²" или "количество/кг". Дозы могут быть указаны для разных возрастных групп. Фармакокинетическая и фармакодинамическая реакции на вещества и побочные реакции могут также варьироваться в зависимости от возраста.

7. 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 варьироваться. У детей старшего возраста и подростков образ жизни и давление со стороны сверстников могут повлиять на комплаентность.

8. Величина доз лекарственных препаратов, применяемых в период детского возраста, может отличаться в 100 раз, способность справляться с различными лекарственными формами также может значительно варьироваться. Таким образом, если лекарственный препарат используется 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;

- доношенные новорожденные (0 – 27 дней);

- дети грудного возраста и дети младшего возраста (от 1 месяца до 23 месяцев);

- дети (2 – 11 лет);

- подростки (12 – 16 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)).

11. Возрастающая выживаемость недоношенных новорожденных III степени недоношенности в гестационном возрасте 23 – 24 недели с крайне низкой массой тела при рождении менее 1 000 г влечет за собой особые проблемы при фармацевтической разработке лекарственных препаратов, 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 варьируется в зависимости от 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 (таблетки или капсулы). Как правило, это зависит от возраста и состояния здоровья, но есть значительные различия между пациентами, в среднем это происходит 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 трансбуккальном 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, имеющие острое заболевание, могут быть напуганы и менее общительны, чем обычно, особенно если у них повышена температура тела или 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 и потребовать ректального введения лекарственного препарата или его введения в виде 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), особенно если при приеме в качестве альтернативы жидких альтернативных лекарственных препаратов их вкус является проблемой. 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 лица, осуществляющие уход за ребенком, несут ответственность за введение лекарственных препаратов многим пациентам педиатрического профиля. Хотя предпочтение ребенка в отношении 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 ситуациях.

Дошкольные учреждения и школа

17. Многие дети дошкольного возраста посещают детские сады или дошкольные учреждения, в которых за ними ухаживают лица, не являющиеся их родителями. Дети школьного возраста обычно находятся под присмотром учителя или помощника учителя, но к школе может быть прикреплена медицинская сестра. Лекарственные препараты длительного действия могут избавить от необходимости их 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 детям школьного возраста в условиях школы может быть облегчено подходящей лекарственной формой или системой доставки лекарственного препарата.

Подростковый возраст

18. Лечение лекарственными препаратами во время полового созревания изучено недостаточно. 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 прием лекарственных

препаратов. Изменения образа 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 лекарственные препараты. Им могут потребоваться питательные трубки, так что энтеральные лекарственные препараты должны быть жидкими или обрабатываемыми препаратами, позволяющими им проходить через трубки малого диаметра. Важное значение имеет взаимосвязь между энтеральным введением и аппаратами для введения лекарственных препаратов. Такие пациенты педиатрического профиля могут не проявлять явные признаки боли или дискомфорта 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 согласно 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, 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 является относительно высоким 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 детей данных возрастных групп, 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 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 лучше у младенцев, чем у детей старшего возраста.

Всасывание при местном применении

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

Распределение

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

Соотношение содержания воды и жиров в организме ребенка

31. Доля воды в организме на килограмм массы тела ребенка в первые недели жизни высока и постепенно снижается, тогда как доля жира в организме низкая (особенно у недоношенных новорожденных) и увеличивается до достижения максимального значения у детей в возрасте около 1 года. У детей младшего возраста большая часть воды в организме является внеклеточной. Таким образом, водорастворимые вещества (например, аминокликозиды) 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 такие конкурирующие вещества, 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 (реакции окисления и восстановления) и фазы 2 (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 килограмм 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 у детей в возрасте около 2 лет. Печеночный клиренс некоторых веществ (например, карбамазепина, теофиллина) у детей 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 в себя 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 канальцевой секреции (например, пенициллины). Оба процесса при рождении недостаточно сформированы, а их развитие до уровня, характерного для 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 пациентам 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 (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 (в соответствии с разделом 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. В отношении всех пероральных лекарственных форм приемлемый вкус критичен для комплаентности и конкордантности. Оценка вкуса при разработке пероральных препаратов для детей осуществляется в соответствии с приложением № 1.

Жидкая лекарственная форма

41. Жидкие лекарственные формы включают в себя 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 менее 5 мл для детей до 5 лет и менее 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. В случае, если вкусовые характеристики и высвобождение лекарственного средства являются подходящими, растворы предпочтительнее суспензий за счет большей приемлемости при приеме внутрь. Кроме того, в отношении суспензий необходимо предоставить достаточную информацию о необходимости встряхивания препарата для обеспечения правильного дозирования.

Пероральные шипучие лекарственные формы

46. Пероральные шипучие лекарственные формы включают в себя 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 и инструкции по медицинскому применению (листку-вкладышу) (далее – инструкции) 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 не подходить для отдельных пациентов (например, для пациентов с почечной недостаточностью).

Пероральные порошки и системы доставки в форме отдельных частиц

48. Для веществ, которые не являются стабильными или вкус которых не может быть замаскирован в жидких лекарственных препаратах, предпочтительна форма порошка 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 общедоступные продукты, которые подходят для смешивания с лекарственным препаратом, а также продукты, которых следует избегать из-за проблем со стабильностью, совместимостью или вкусом.

Лекарственные формы для рассасывания

49. Лекарственные формы для рассасывания включают в себя таблетки для рассасывания, лиофилизированные капсулы и тонкие пленки и помещаются 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 поступление ряда 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 6 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) таких технологий маскирования вкуса, как покрытие частиц, можно рассматривать как улучшающее 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 – лекарственная форма, 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.

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 (например, 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 (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 (таблетки и капсулы) могут обеспечить преимущества большей стабильности, точности дозирования и улучшенной транспортабельности по сравнению с 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, в значительной степени зависит от человека, а также от обучения и поддержки, которые они получают от медицинских работников и лиц, осуществляющих уход. Существуют данные о том, что при поддержке и обучении дети в возрасте младше 6 лет могут научиться принимать твердые лекарственные формы, особенно при длительном лечении и (или) в случае, когда сталкиваются с неприятными жидкими препаратами в качестве альтернативы. Размеры таблеток и капсул должны быть как можно меньше. Дозирование в виде

нескольких мини-таблеток может быть предпочтительнее одной, более крупной лекарственной формы и может обеспечить гибкость дозирования. Следует Также учитывать отметку таблеток, чтобы обеспечить точное деление ее 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 в отношении жидких лекарственных форм. Доступность лекарственных форм с замедленным высвобождением для детей более подробно описана 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 по сравнению с пероральным путем введения. 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 с точки зрения 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. Ограниченное количество пациентов педиатрического профиля способно применять такие лекарства ввиду малых объемов щечного кармана и подъязычной области, а также из-за вкусовых качеств таких лекарственных форм и возникающего при их приеме местного раздражения. По соображениям безопасности и в виду неопределенности в отношении совместных усилий данный тип лекарственного препарата не подходит для детей младшего возраста.

61. Мукоадгезивные лекарственные 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 мукоадгезивных буккальных таблеток или других твердых и полутвердых препаратов. Эти формы могут быть даже пригодны для детей младшего возраста, но необходима более подробная оценка.

62. Лекарственные препараты в виде леденцов 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 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 применяют путем закапывания, опрыскивания или распыления (с помощью шприца для введения в полость рта) 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 аллергических заболеваний. При этом назальный способ введения обеспечивает прямой доступ к большому кругу кровообращения и может быть привлекательной альтернативой инвазивным введениям. Однако, назальное введение может привести к нежелательному общему действию, вызвать раздражение слизистой оболочки или 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 достижение минимального всасывания препарата в слизистую оболочку носа и максимального время удерживания. В отличие от этого, препараты общего действия требуют эффективного всасывания для попадания в кровоток.

Назальные препараты представляют собой жидкие, полутвердые или твердые препараты, предназначенные для введения в полость носа для общего или местного действия:

капли для носа предназначены для закапывания в носовую полость и обычно поставляются в упаковке для многократного применения с подходящим дозирующим устройством. За счет недостаточной точности 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 действий. Спрей может поставляться во флаконах из упругих материалов, системах механического дозирования или в контейнерах под давлением (аэрозоли для носа). Возможности применения традиционного флакона из упругих материалов 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 аэрозолей является сильное воздействие паров на слизистую оболочку носа, что приводит к местному раздражению (охлаждению) и дополнительно ограничивает область депонирования лекарственного средства. Системы механического дозирования, которые в основном состоят из насоса с дозирующей камерой и приводом, представлены в ассортименте и выбор их типа зависит от технологических требований (например, двухкамерные системы для нестабильных препаратов) и потребностей целевой группы пациентов (например, 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 действующего вещества. Использование системы дозирования порошка предпочтительно 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 (особенно подходят для детей).

Оцениваются различные лекарственные вещества для трансназальной доставки в большой круг кровообращения. Назальный суфентанил, мидазолам и S-кетамин были

использованы для предварительной индукции анестезии у детей. Способ введения через нос также удобен для лечения послеоперационной боли (интраназальное обезболивание, контролируемое пациентом) и применения опиоидных анальгетиков для снятия боли после травмы. Кроме того, назальное введение пептидов (например, десмопрессина) и вакцин является привлекательным способом с точки зрения эффективности и комфортности для пациента. Во время разработки препарата необходимо учитывать свойства лекарственного средства, воспроизводимость и эксплуатационные характеристики устройства, а также анатомию носа и физиологию пациентов детской целевой группы. Для исполнения требуемой модели депонирования в полости носа систему доставки лекарственного препарата 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 для целевой популяции.

4. Ректальное введение

67. Ректальный способ введения может быть использован для местного (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 – суппозитории парацетамола, диклофенака, карбамазепина и домперидона;

требуется немедленное общее действие, например для купирования повторных эпилептических припадков (ректальный раствор диазепама);

требуется местное действие, например, при применении слабительных препаратов (суппозитории бисакодила или глицерина) или противовоспалительных препаратов (суппозитории сульфазалазина или преднизолона);

пациент отказывается от пероральной лекарственной формы из-за проблем вкуса.

Однако при ректальном введении лекарственных препаратов пациентам педиатрического профиля существует опасность их преждевременного выталкивания. 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 при лечении детей. Другие лекарственные формы включают кремы, мази, гели, пены, желатиновые капсулы и растворы или суспензии в клизмах малого (< 20 мл) или большого объема ($> 67,5$ мл). Ректальные препараты иногда доступны только в дозировке, подходящей 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 ее 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 действующего вещества, хорошего всасывания и отсутствия раздражения. В зависимости от возраста и доставляемой дозы могут быть приемлемы объемы 1 – 5 мл. Устройство доставки дозы действующего вещества должно обеспечивать простую доставку; ректальная трубка не должна травмировать пациента и должна иметь длину, соответствующую возрасту ребенка. Использование масштабированных устройств (предварительно заполненные шприцы с ректальным наконечником) облегчит индивидуальное дозирование, в отличие от устройств работающих 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 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. Обеспечение рациональной доставки 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 желаемых и неблагоприятных эффектов местных и трансдермальных лекарственных форм.

71. Характеристики проникновения действующих веществ и проницаемости кожных покровов (местная биодоступность по сравнению с общей биодоступностью) в

значительной степени зависят от физиологических факторов, таких как состояние участка кожи и кожи в целом, а также от характеристик наполнителя (доступность фармацевтических препаратов).

72. Существуют важные морфологические различия и, следовательно, различия в проницаемости нормальной (зрелой) кожи и кожи новорожденных (особенно недоношенных).

При рождении толщина дермы в норме составляет всего около 60 % от ее толщины у взрослого человека, а созревание длится 3 – 5 месяцев после рождения.

После созревания кожа младенца имеет 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 различных участков кожного покрова похожи на характеристики кожи 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). Физиологические факторы и соотношение площади поверхности тела к массе тела значительно меняются в первые годы жизни.

Таблица 1

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. Биодоступность при местном применении дерматологических лекарственных препаратов обычно низкая и имеет большую вариабельность. Производители должны учитывать особенности строения и физиологии детской кожи и повышенное соотношение площади поверхности тела к массе тела и разрабатывать соответствующие лекарственные препараты в соответствии с возрастом и необходимыми дозами применения.

74. У пациентов педиатрического профиля в возрасте до 2 лет (новорожденные, младенцы и дети ясельного возраста) область применения местных лекарственных форм должна быть ограничена. Поскольку для кортикостероидов было установлено более высокое чрезкожное воздействие (в 2 – 10 раз, а при нанесении на поврежденную кожу – еще больше) по сравнению с нанесением на кожу взрослого человека.

75. Водонепроницаемые материалы (например, окклюзионные повязки, подгузники, пластыри), а также высоколипофильные 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 при применении 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 системное всасывание, следует отдавать предпочтение действующим веществам 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 некоторых активных веществ, используемых в педиатрической практике может быть достигнута, с использованием трансдермальных пластырей, но данный способ введения редко доступен. Как правило, анальгетики, седативные и противорвотные средства, сердечно-сосудистые и лекарственные

препараты, действующие на органы дыхания, необходимо вводить контролируемым способом. Снижение барьерных свойств кожи может быть предпочтительным для доставки этих активных веществ у новорожденного. В настоящее время разрешено применение небольшого количества трансдермальных пластырей для использования у пациентов педиатрического профиля, а те, которые доступны для взрослых, имеют несоответствующий размер и дозировку для пациентов педиатрического профиля.

82. Маловероятно, чтобы один трансдермальный лекарственный препарат мог подходить для кожи на разных стадиях ее созревания (новорожденных, младенцев и детей), поэтому необходима индивидуальная оценка каждого 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. Линии резки на пластыре должны быть нанесены 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 стандартизированного, воспроизводимого свойства доставки трансдермальный пластырь или система всегда должны быть предпочтительными, когда требуется системное усвоение активного вещества через кожу.

86. Использование кремов, мазей и гелей для трансдермальной доставки следует рассматривать только в тех случаях, когда отсутствует альтернативный трансдермальный пластырь или система.

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

88. Недостатком трансдермальных пластырей является возможность их удаления ребенком, и поэтому подходящие места применения, которые ребенок не может легко достать, должны быть исследованы. Размер пластыря должен соответствовать возрасту ребенка, клейкие материалы должны иметь низкий аллергенный потенциал во избежание раздражения и последующей инфекции.

6. Парентеральное введение

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

подкожной и внутривенной 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 инъекции вводятся через постоянный венозный катетер, если это возможно. Для ограничения боли, возникающей при использовании других путей введения, можно использовать различные методы, особенно для иммунизации.

Способы внутривенного введения

91. Венозный доступ может быть обеспечен небольшими катетерами, вставленными в периферические вены, более крупными катетерами с наконечниками, расположенными в центральных венах, и полупостоянными центральными венозными катетерами с подкожными резервуарами.

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

93. Возможность вводить более концентрированные препараты может быть важна, когда потребление жидкости ограничено.

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

94. Особое внимание должно быть уделено потенциальному пути внутривенного введения (через центральные и периферические вены) и инструкциям по дополнительному разведению (при необходимости), в зависимости от пути введения.

Объем дополнительного разбавителя должен изменяться в зависимости от дозы таким образом, 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 в инструкции совместимые инфузионные жидкости и при необходимости включать в перечень совместимых растворителей 5 % и 10 % растворы

глюкозы 0,45 % и 0,9 % раствора хлорида 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 полученной после восстановления жидкой лекарственной формы.

98. Рекомендуемый объем для восстановления должен учитывать вытесняемый объем жидкости и быть оптимальным для создания 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 применению 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. Также в инструкции должна быть указана стабильность любого дальнейшего разведения или разбавления, необходимого 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 pH

103. Вспомогательные вещества могут способствовать увеличению осмотической нагрузки на организм и вызывать серьезные системные побочные эффекты у пациентов педиатрического профиля (новорожденных, младенцев и детей). Гиперосмолярные

растворы и крайние значения pH могут раздражать небольшие периферические вены и вызывать тромбофлебит и кровоизлияние. Гипоосмолярные растворы могут вызывать гемолиз.

104. Необходимо тщательно изучать 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 растворы могут быть подходящими для центрального венозного введения без дальнейшего разведения, при этом необходимо указать скорость введения.

107. Инструкции по разбавлению (при необходимости) лекарственных препаратов для введения в периферические вены должны учитывать возможность воздействия на водный и натриевый баланс организма ребенка. Лекарственные препараты, представленные в инфузионной лекарственной форме, должны иметь нейтральное значение pH и быть изоосмотическими, если не предназначены для совместного использования с другими растворами. При этом в инструкции должна содержаться информация о необходимости разбавления или совместного вливания.

Представление информации в инструкции

108. Если инъекции для детей производятся в различных объемах и концентрациях (в соответствии с возрастом и массой тела пациентов), дозы могут быть точно измерены, отходы могут быть сведены к минимуму, а также может применяться надлежащая практика утилизации остатка раствора во флаконах, приготовленных в неконтролируемых условиях. Если для получения дозы необходимо измерить очень малые объемы, стоит уделить внимание способу измерения объема.

109. Для обеспечения точного введения в инструкции должен быть указан размер шприца.

110. При серийных разведениях для достижения измеряемых объемов особенно часто допускаются ошибки, которые следует избегать путем указания в общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по применению соответствующих размеров флакона и концентраций.

Потребность в жидкости

111. Суточная доза жидкости для пациентов педиатрического профиля, получающих внутривенную терапию, зависит от возраста и массы тела. Например, новорожденный с массой тела 1 кг может получать только 150 мл жидкости в день,

включая всю потребность в питании, а также лечение. Объем и содержание электролитов во внутривенных инфузиях и инъекциях могут иметь критическое значение для объема суточного потребления жидкости.

112. Приблизительные значения ежедневной потребности в жидкости и натрия для пациентов педиатрического профиля разных возрастов могут быть рассчитаны по таблице 2.

113. Если необходимо введение нескольких внутривенных препаратов, и они требуют разбавления и струйного вливания, употребление ребенком жидкости и натрия может быть легко превышено или быть настолько высоким, что это приведет к нарушению питания.

114. При составлении рекомендаций по разбавлению и струйному вливанию внутривенных лекарственных препаратов производители должны учитывать, что тяжелобольным пациентам педиатрического профиля могут потребоваться несколько внутривенных лекарственных препаратов. В общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению следует указывать наименьшие практические объемы вводимого лекарственного препарата. Остаточные объемы при применении наборов и внутривенных капельниц могут быть значительными для новорожденных, и поэтому следует использовать специальные медицинские устройства с небольшим объемом.

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

Подкожное, внутрикожное, внутримышечное введение

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

117. Длина иглы важна для обеспечения правильного выполнения инъекции и определяется в зависимости от возраста и массы тела пациента.

Подкожная инъекция

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

119. Важными факторами являются место введения лекарственного препарата и объем инъекции. Объем инъекции должен быть небольшим и не должен превышать 1 мл для детей старшего возраста.

120. Следует уделять внимание лекарственной форме и рецептуре лекарственного препарата относительно возможного причинения боли при инъекции.

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

122. При необходимости использования нефизиологического pH минимальная возможная доза буферного раствора должна обеспечивать наименьший дискомфорт для пациента.

123. Буферные растворы, содержащие цитраты, могут вызывать местную боль.

Внутрикожная инъекция

124. Внутрикожный способ введения может использоваться при применении диагностических средств (туберкулин PPD), для вакцин (БЦЖ) 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, кроме того возможны осложнения, такие как контрактуры мышц и повреждение нервов, если соответствующий участок введения иглы, размер иглы и угол инъекции не будут эффективно подобраны в соответствии с возрастом и размерами ребенка и свойствами лекарственного препарата.

127. Необходимо оценить возможность раздражения или повреждения мышц лекарственным препаратом, в соответствии с моделями *in vitro*, 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. Сорастворители, такие как пропиленгликоль и этанол, имеют добавочное миотоксическое действие, тогда как полиэтиленгликоль 400 может иметь защитное действие. Характеристики 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. Производителю лекарственного препарата 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), отдают 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 подтвердить 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 как внутрисосудистое введение. Таким образом, интратекальные инъекции обычно вводят под общей анестезией.

134. При паллиативном лечении подкожная инфузия может быть эффективной. Обезболивание, контролируемое пациентом или медсестрой (для детей младшего возраста), а также эпидуральное обезболивание набирают популярность. Внутрикостное введение используется в чрезвычайных ситуациях, когда отсутствует венозный доступ.

135. Для активных веществ, применяющихся в чрезвычайных ситуациях (например, реанимация или интенсивная терапия), следует установить пригодность внутрикостного введения.

136. В связи с возможностью возникновения проблем, связанных с болью в качестве альтернативы следует рассматривать способы введения не связанные с инъекцией.

137. Скорость и степень всасывания должны соответствовать характеристикам инъекционного введения, хотя необходимо учитывать время, необходимое для установления венозного доступа.

138. Буккальное или интраназальное введение может быть подходящей альтернативой внутрисосудистому введению.

139. Трансдермальное введение следует рассматривать как альтернативу внутривенному введению.

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 30 кг объем жидкости = $1\,500 + (10 \times 20) = 1\,700$ мл)
Взрослая женщина	2 000 мл
Взрослый мужчина	2 500 мл
Потребность в натрии	приблизительно 3 ммоль/кг/день

7. Ингаляционное введение

140. Ингаляция – подходящий способ введения активных веществ в легкие (предпочтительный способ введения для пациентов с астмой). Другие такие заболевания, как легочная инфекция при кистозном фиброзе, можно лечить местно путем ингаляции. Ингаляция может быть одним из основных способов парентерального введения действующих веществ для системного лечения. Указания, приведенные в пунктах 141 – 148 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 отсутствуют доказательства, на которых можно основывать рекомендации по использованию данного способа введения лекарственных препаратов у детей младшего возраста (0 – 5 лет).

Преимущества и недостатки ингаляционного способа

142. Преимуществом ингаляционного способа введения лекарственного препарата перед пероральным является предотвращение печеночного пресистемного метаболизма. Вдыхание может быть альтернативным путем для парентерального применения при системном лечении (например, пептидами и белками). По сравнению с парентеральным путем во время применения можно избежать боли.

143. Доза действующего вещества лекарственного препарата, поступающая в легкие, зависит от нескольких факторов. Одним из важных факторов является способность пациента правильно использовать устройство. В зависимости от возраста у детей возникает больше или меньше трудностей с некоторыми из устройств, указанных в пунктах 145 – 148 настоящего Руководства. Проблемы с координацией ингаляции для

дозированных 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 изучения при их 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 детьми младшего возраста. Однако 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 способствует тому, что меньшее количество лекарственного препарата 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 у младенцев может при этом уменьшаться доза, достигающая дыхательных путей. По возможности дети должны вдыхать через рот, а не через нос. В каждом случае должна быть проверена пригодность к применению выбранного спейсера и удерживающей камеры с конкретным ингалятором отмеренных доз с распылением сжатым воздухом (то есть информация, указанная в инструкции).

Ингаляторы сухого порошка

146. Ингаляторы сухого порошка могут быть эффективными системами доставки для детей старшего возраста для достижения необходимого объема вдоха. Объем вдоха, необходимый для вдыхания порошка, варьируется в зависимости от устройства.

147. 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

148. Традиционные воздушно-компрессорные небулайзеры являются громоздкими и неэффективными системами доставки. 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 вдохов. В таких устройствах вся доза мгновенно распыляется и может вдыхаться сразу. Данный тип небулайзеров классифицируется как ингаляторы отмеренных доз жидких препаратов.

IV. Возраст, развитие и оптимальная лекарственная форма

149. 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 пациентов педиатрического профиля. В частности, существует обеспокоенность относительно возраста, в котором дети младшего возраста могут безопасно проглатывать обычные таблетки и капсулы. Несмотря на то, что этот вопрос не часто анализировался в специальной литературе непосредственно, существуют косвенные данные, полученные на основе исследований рецептурных назначений для разных лекарственных форм в зависимости от возраста и сообщений о том, что дети младшего возраста учатся принимать пероральные твердые лекарственные формы при хронических заболеваниях, таких как лейкемия и ВИЧ-инфекция. Суппозитории назначаются чаще для пациентов педиатрического профиля младше 5 лет, тогда как назначение таких лекарственных форм, как ингаляторы и местные средства, остается относительно постоянным независимо от возраста в течение всего периода детства.

150. В таблице № 3 представлена модель, объединяющая разные возрастные группы, способы введения и лекарственные формы, в целях проведения оценки пригодности лекарственной формы для применения у педиатрической популяции. Данная модель может быть использована 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.

В таблице № 3 представлена классификация лекарственных форм по основным способам введения и содержится информация о традиционных лекарственных формах, иная информация о лекарственных формах, которые могут иметь особое значение для пациентов педиатрического профиля, содержится в других разделах.

151. Коды, используемые в модели, представленной в таблице № 3 интерпретируются следующим образом.

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

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

Для старших возрастных групп могут быть применимы все лекарственные формы, но с возрастом более важным становится предпочтение детьми определенной 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.

152. Представленная в таблице матрица оценок является ориентировочной. Пациенты педиатрического профиля (в том числе пациенты одного возраста) ведут и чувствуют себя по-разному, и обладают разной способностью обрабатывать лекарственные формы. Принятие определенных лекарственных форм во многом зависит от настроения, заболевания, влияния лиц, осуществляющих уход за пациентами, культурных привычек. Могут наблюдаться существенные различия в режиме приема одного и того же типа лекарственной формы в зависимости от свойств лекарственного препарата и лекарственной формы. Например, если суспензия содержит вещество с горьким привкусом, приемлемость лекарственной формы в значительной степени зависит от концепции и эффективности стратегии маскировки вкуса. Таким образом, обобщенное суждение о 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 указывает на предпочтительные способы введения и лекарственные формы в зависимости от возраста ребенка.

Таблица 3

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

			Д е т и грудного и			Подростки
--	--	--	-----------------------	--	--	-----------

Способ введения или лекарственная форма	Недоношенные новорожденные	Доношенные новорожденные (0 дней – 28 дней)	ясельного возраста (1месяц – 2 года)	Д е т и (дошкольного возраста (2 года– 5 лет)	Д е т и школьного возраста (6 лет – 11лет)	(12 лет – 16 (18) лет)
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
Подкожный раствор	4	4	4	4	4	3

Насосная система	5	4				
Ингаляционные лекарственные формы и устройства						
Небулайзер	2	3	4	5	4	3
Предварительные 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

* При перемещении от левых столбцов таблицы к правым предпочтительность применения данного способа введения или лекарственной формы возрастает.

V. Вспомогательные вещества

153. Несмотря на то, что вспомогательные вещества должны быть фармакологически неактивными, они могут вызывать побочные эффекты. В частности, при использовании таких веществ в лекарственных препаратах для детей следует иметь в виду, в связи с отличием физиологии новорожденных и младенцев от физиологии взрослых они не могут метаболизировать или элиминировать ингредиент в лекарственном препарате таким же образом, как и взрослые.

154. Следующие перечисленные группы вспомогательных веществ и наполнителей не являются исчерпывающими, но дают представление о проблемах, с наибольшей вероятностью относящихся 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)

155. Бензиловый спирт, часто используемый в качестве консерванта для инъекционных лекарственных средств, не следует вводить новорожденным из-за особенностей их несовершенного метаболизма. При разработке лекарственных препаратов для использования у младших пациентов педиатрического профиля в возрасте до 3 лет, необходимость введения бензинового спирта следует тщательно

оценивать и по возможности следует избегать его применения. В частности 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

156. Сахароза является наиболее часто используемым подсластителем. Это дисахарид, который легко гидролизуется в кишечнике до абсорбируемых моносахаридов фруктозы и глюкозы. Его применения следует избегать у пациентов педиатрического профиля, страдающих от наследственной непереносимости фруктозы. Применения лекарственных препаратов с высоким содержанием сахара следует избегать при лечении пациентов педиатрического профиля, страдающих диабетом. При длительном лечении лекарственные препараты с большим количеством сахарозы должно быть заменены лекарственными препаратами, не содержащими сахара, так как сахароза вызывает снижение pH зубного налета, растворение зубной эмали, и приводит к развитию кариеса.

Фруктоза

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

Сорбитол, ксилит

158. Сорбитол и ксилит являются моносахаридами, 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 пациентов. Особенно следует избегать внутривенного введения сорбитола.

Аспартам

159. Аспартам, дипептид аспарагиновой кислоты и метиловый эфир фенилаланина в 150 – 200 раз слаще, чем сахароза. Фенилаланиновый компонент может быть вреден

для пациентов с фенилкетонурией и противопоказан для гомозиготных пациентов с аутосомно-рецессивными заболеваниями. Международные базы данных содержат сообщения о редких реакциях гиперчувствительности на данную группу подсластителей. Также может наблюдаться перекрестная реактивность с сульфаниламидами.

3. Наполнители и растворители

Лактоза

160. Лактоза является дисахаридом глюкозы и галактозы и абсорбируется после гидролиза кишечной лактозой. 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 связать с употреблением тех небольших количеств лактозы, которые используются в лекарственных препаратах, чувствительность к лактозе сильно варьируется в зависимости от степени тяжести заболевания, а потребление лактозы значительно меньше 3 г может спровоцировать описанные симптомы.

Этиловый спирт

161. Этанол является общим растворителем в пероральных жидких лекарственных препаратах. Возможно возникновение серьезных острых и хронических проблем, связанных с использованием лекарственных препаратов, содержащих этанол, у детской популяции, таких как острая интоксикация при случайной передозировке и хроническая токсичность, связанная с повседневным использованием таких препаратов при хронических заболеваниях. При остром состоянии, применение этанола может изменить адсорбцию или метаболизм одновременно лекарственного препарата у пациентов и привести к взаимодействию с лекарственными препаратами. Сообщается о нежелательных воздействиях этанола на центральную нервную систему при концентрации в крови в диапазоне от 1 до 100 мг/100 мл. Влияние на печеночную и почечную функции 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

162. Пропиленгликоль используется в качестве растворителя в пероральных, местных и инъекционных лекарственных средствах, часто вместе с веществами, которые не являются высокорастворимыми в воде (например, фенобарбитал, фенитоин и диазепам). Он также широко используется в инъекционных поливитаминных

конcentратах. 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 с высоким содержанием пропиленгликоля не следует вводить пациентам в возрасте до 4 лет. Основным токсическим действием таких лекарственных препаратов является подавление центральной нервной системы. Высокое осмотическое давление может вызвать слабительное действие. Сообщалось, что при местном введении возникает контактный дерматит.

4. Красители

163. Количество красителей, безопасность которых подтверждена международными нормативными документами ограничено. Как правило, пациенты педиатрического профиля предпочитают ярко окрашенные лекарственные препараты. Тем не менее применения красителей в лекарственных препаратах для детей следует избегать, если они не требуются (например, для покрытия неприятного цвета жидкого препарата, связанного с лекарственным веществом), так как многие красители ассоциировались с гиперчувствительностью и другими побочными реакциями. Большинство красителей, используемых в пероральных лекарственных формах, относятся к одной из следующих групп: азокрасители (например, тартразин, закатный желтый и новый кокцин), хинолиновые красители (например, хиолин желтый), трифенилметановые красители (например, краситель синий для химической и пищевой промышленности) и ксантоновые красители (например, эритрозин). Имеется большое количество сообщений о нежелательных эффектах, вызываемых данной группой красителей у детской популяции. Приемлемые ежедневные значения их поступления в организм детей младшего возраста (до 3 лет) представлены в соответствующих отчетах о безопасности пищевых красителей.

5. Материалы для покрытия

164. Сообщалось о случаях фиброзной колонопатии у детей при применении высоких доз лекарственных препаратов панкреатических ферментов, покрытых сополимером метакриловой кислоты и этилакрилата.

VI. Вкус, запах и текстура

165. Помимо вкуса и запаха у лекарственного препарата существует много других потенциально важных параметров, которые определяют, будет ли этот препарат принят ребенком. Текстура лекарственного препарата в ротовой полости играет важную роль,

хотя влиянию текстуры уделяется мало внимания при фармацевтической разработке лекарственного препарата, поскольку профилактические меры ограничены. Внешний вид лекарственного препарата также сможет влиять на его общую приемлемость и даже на основное восприятие вкуса.

1. Физиология вкуса и обоняния у детей

166. 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.

167. Человеческий плод 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. В течение первых нескольких дней после рождения у новорожденных младенцев может наблюдаться изменение дыхания и слюноотделения, реакции становятся более устойчивыми. Младенцы также демонстрируют такие сенсорные функции, характерные для зрелого обоняния, 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 восприятия запахов как у взрослого человека.

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

Распознавание ароматизаторов целевой популяцией

168. Сообщалось, что дети испытывают большие трудности в распознавании вкуса в смесях, чем взрослые, из-за ограниченности их аналитических способностей и навыков выполнения задач на восприятие. Аналитические способности развиваются у детей в дошкольные годы и возрастают до подросткового возраста. Однако на способность детей распознавать вкус также может влиять концентрация ароматизаторов в лекарственном препарате и его внешний вид. Например, лекарственный препарат, содержащий клубничный ароматизатор, был идентифицирован детьми как шоколад из-за его коричневого цвета, что указывает на сильную связь между цветом и вкусом. Неизвестно, могут ли дети распознавать более одного вкусового компонента в смеси вкусов. При этом концентрация каждого из вкусов может повлиять на их оценку ребенком. Повышение степени распознавания,

чему способствует избегание необычных вкусов и сложных смесей вкусов, увеличивает вероятность того, что лекарственный препарат будет принят детьми.

Одобрение вкуса лекарственной формы целевой популяцией

169. На вкусовые предпочтения детей могут оказывать сильное воздействие такие социальные факторы, как выбор продуктов питания взрослых и сверстников. Культурные особенности также могут оказывать сильное влияние на отношение детей к основным вкусам и ароматизаторам. Ранее проводимые исследования рынка позволили выявить стандартные комбинации конкретных подсластителей с соответствующими вкусами, которые могут варьироваться 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 государствах – членах Евразийского экономического 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 такого рынка Японии будет более приемлемо сочетание тех же вкусов с менее интенсивным подсластителем.

170. Дети могут считать неприятными и отвергнуть лекарственные препараты, вызывающие раздражающие ощущения во рту, такие как шипение или такие вкусы, как например, вкус мяты перечной. Мята перечная может быть описана как "пряная" или "горячая" и отвергнута так же, как и горькие вкусы.

171. При выборе наиболее подходящего вкуса лекарственных препаратов для детей необходимо учитывать тип вкуса, согласно таблице 4, а также состояние здоровья целевой популяции и вкусовые предпочтения, согласно таблице 5.

Таблица 4

Тип вкуса, применяемый для маскировки вкуса лекарственного препарата

Основной вкус лекарственного препарата	Ароматизатор для маскировки 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

Таблица 5

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

172. Дети способны ощущать сладкий вкус с первых дней жизни, а также распознавать сладкий вкус в смесях и оценивать уровень сладости. То же самое верно для соленого вкуса. Способность детей различать и распознавать оба вкуса в смеси зависит от возраста ребенка, но ограничена по сравнению с взрослыми из-за незрелых аналитических способностей, либо потому, что вкусовая система обрабатывает смеси по другому. Считается, что дети предпочитают более высокий уровень сладости, чем взрослые, и временные гендерные различия встречаются только у детей. Так девочки в возрасте 4 – 12 лет более чувствительны к сладкому и соленому вкусу, чем мальчики.

Эффективность подсластителей для маскировки неприятного вкуса

173. Высокие концентрации таких интенсивных подсластителей, как сахарин натрия или аспартам, иногда используются, но могут оказаться неэффективными при маскировке горького вкуса в лекарственных препаратах для детей. Эти подсластители в высоких концентрациях, по-видимому, вызывают горькое послевкусие. Возможно, интенсивность сладости и способность маскировки горького вкуса при относительно низких концентрациях могут быть усилены добавлением натриевой соли к смеси, что позволит блокировать горечь и тем самым проявить сладкий вкус.

3. Методы оценки приемлемости лекарственного средства

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

Качественная оценка приемлемости с помощью вкусовой панели

175. Потребительское тестирование пользователями, прошедшими предварительный отбор и заинтересованными в качестве продукции, признано лучшим методом для оценки продукта. Дети как потребители лекарственных препаратов имеют сенсорные отличия по сравнению с взрослыми, поэтому они являются наиболее подходящей группой для оценки вкуса лекарственных препаратов для детей. Можно

считать этичным испытание некоторых продуктов детьми-добровольцами, но другие продукты должны быть испытаны только детьми с заболеванием, подлежащим лечению активным лекарственным препаратом.

VII. Лекарственные препараты с замедленным высвобождением

176. Лекарственные препараты с замедленным высвобождением могут быть полезны для детей, которые в противном случае должны были бы принимать лекарственные препараты во время учебы или в ночное время. Трансдермальные лекарственные 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 лекарственного препарата, что важно для предотвращения боли. Применение лекарственных форм пероральных лекарственных препаратов один раз в день может быть полезно для комплаентности. Однако при разработке лекарственных препаратов с замедленным высвобождением следует принимать во внимание различное время пассажа у пациентов педиатрического профиля и различные физиологические показатели (например, pH в желудке).

177. Лекарственные препараты с замедленным высвобождением должны соответствовать требованиям к дозировке для широкого диапазона возрастов. Для твердых лекарственных форм это может быть достигнуто с помощью препаратов в форме отдельных частиц (например, гранул с длительным высвобождением с конкретной дозой на каждую гранулу). Кроме того, маленькие частицы легче проглотить, чем цельные лекарственные формы, что позволяет корректировать дозу и, следовательно, использовать для детской популяции лекарственный препарат, применимый к взрослым. В жидких лекарственных препаратах с замедленным высвобождением активное вещество обычно вводится в мелкие частицы (например гранулы или частицы смолы) или связывается с ними. 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. Лекарственные формы соответствующего размера с замедленным высвобождением в форме отдельных частиц могут также доставляться через трубки.

178. Удельная площадь поверхности отдельных частиц больше 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).

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

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

180. Устройства для доставки в организм дозы действующих веществ лекарственных препаратов для детей должны обеспечивать точное измерение дозы и ее простое контролируемое введение.

1. Конструкция устройства

Столовые приборы (ложки)

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

182. 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

183. Доставка лекарственных препаратов в жидкой лекарственной форме в небольшом объеме (в каплях), 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, а также вязкости и плотности препарата.

184. Точность доставки капель должна быть подтверждена стандартизованными лабораторными испытаниями и тестированием при использовании. Информация, предпочтительно иллюстрированная, о методе использования должна быть представлена в инструкции. Следует учитывать устройства, которые обеспечивают большие гарантии точности доставки дозы.

Мерные ложки и стаканчики

185. Калиброванные мерные ложки и стаканчики удобны для малышей и детей, которые могут использовать их, не проливая. Вместе с тем при их использовании трудно контролировать прием лекарственного препарата, если ребенок отказывается.

186. Обычно доступны мерные ложки и стаканчики в общем объеме 10 мл, с калибровочными линиями для меньшего объема (5 и 2,5 мл) и без них. Мерные ложки и стаканчики могут использоваться для всех жидких форм лекарственных препаратов (суспензий и растворов). Точность измерения будет зависеть от таких физических свойств жидкости, как вязкость и поверхностное натяжение, а также интерпретации делений и менисков пользователем. Мерные ложки и стаканчики обычно не рекомендуются для приема лекарственных препаратов с узким терапевтическим индексом.

Мерные ложки с глубокой (цилиндрической) чашечкой

187. Мерные ложки с глубокой градуированной чашечкой или в виде небольшого мерного цилиндра с ручкой имеют преимущество по сравнению с обычными мерными ложками, поскольку при их использовании вероятность пролить лекарственный препарат ниже.

Градуированные пипетки и пероральные дозирующие шприцы

188. Градуированные пипетки и пероральные дозирующие шприцы особенно удобны для младенцев и детей младшего возраста, которые не могут использовать ни ложки, ни чашки. Также они позволяют точно измерять дозу и контролировать введение лекарственного препарата в щечный карман при применении во всех возрастных группах. Эти дозирующие устройства рекомендуются для лекарственных препаратов с узким терапевтическим окном, для которых 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. Информация о лекарственном препарате должна содержать соответствующие предупреждения.

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

2. Точность дозирования

190. Выбор устройства должен осуществляться с учетом объема дозы лекарственного препарата, терапевтического индекса активного вещества, типа и вкуса лекарственного препарата и простоты его введения. Вспенивание после восстановления

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

191. 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 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 кровеносную систему может привести к задержкам в доставке препарата или невозможности доставки всего количества из-за потери в аппарате для введения.

3. Дополнительные аспекты

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

193. Дизайн и маркировка устройства должны улучшать использование и оцениваться путем испытания. Необходимо установить совместимость всех компонентов устройства и маркировки, а также устойчивость к обычным процедурам мойки. Соответствующая информация должна быть предоставлена пользователю.

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

194. Оценка рисков, связанных с модификацией применяемых у взрослых лекарственных форм в целях их использования пациентами педиатрического профиля осуществляется в соответствии с указаниями согласно настоящему разделу и приложению № 2. Модификация лекарственных форм лекарственных препаратов для взрослых для их использования у детей должна рекомендоваться в крайних случаях. Вместе с тем, во многих случаях она считается неизбежной и необходимой. Медицинские и фармацевтические работники, которые осуществляют модификацию лекарственных форм, часто делают это не располагая в полной мере информацией о последствиях такой модификации и вынуждены полагаться на свои профессиональные навыки и общие знания о фармацевтической технологии приготовления смесей лекарственных веществ. Детальная информация о фармакокинетике и фармацевтическом взаимодействии 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 изготавливают из этих лекарственных препаратов соответствующих доз для применения у детей.

195. Фармацевтическому производителю рекомендуется предоставлять в общей характеристике лекарственного препарата информацию о возможности (допустимости) модификации лекарственной формы для взрослых данного лекарственного препарата в целях ее применения у педиатрической популяции, если эта популяция также может нуждаться в его приеме. К такой информации относятся в том числе:

первичные физико-химические данные о действующем веществе (растворимость и стабильность в обычных растворителях, растворимость в зависимости от pH и профиль стабильности, микробиологические аспекты, потенциал для агрегации при нахождении в суспендированном состоянии);

сведения, полученные при изучении лекарственных форм лекарственных препаратов для детей содержащих данное действующее вещество, 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 лекарственного препарата у детской популяции (например, применение вспомогательных веществ, pH, осмоляльность);

критические функциональные компоненты лекарственной формы (например, энтеросолюбильная оболочка или система с замедленным высвобождением) и информация о том могут ли они безопасно обрабатываться, или о рисках, связанных с обработкой лекарственных форм для взрослых для введения пациентам педиатрического профиля, указанным в приложении № 2 к настоящему Руководству.

196. Производитель лекарственного препарата должен представить информацию о том, что лекарственная форма лекарственного препарата для взрослых может быть обработана для применения у детей. Любая такая информация о препарате должна быть предоставлена фармацевтическому работнику для приготовления соответствующего лекарственного препарата. В зависимости от оценки такой информации данными компетентными органами, валидированные лекарственные формы для экстенпорального применения могут считаться приемлемыми (неприемлемыми) для включения в общую характеристику лекарственного препарата и инструкцию.

197. В качестве полезного дополнения к этим мерам производители лекарственных препаратов должны также рассмотреть возможность предоставления чистых "квалифицированных" активных веществ с целью улучшения качества лекарственных

препаратов, приготовленных для немедленного приема, и снижения необходимости обработки в связи с высоким уровнем риска готовых препаратов для взрослых.

198. Кроме того, фармацевтические работники могут протестировать эти нестандартные препараты. Полезно, обеспечить представление соответствующей информации о тестировании (например, о методе анализа с индикацией стабильности) по запросу фармацевтического работника.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 1
к Руководству по возможности
использования лекарственной
формы лекарственного препарата
в педиатрической практике или
в отношении отдельной группы
педиатрической популяции в целях
указания
соответствующих сведений в
общей характеристике
лекарственного препарата и
инструкции по медицинскому
применению

МЕТОДЫ

оценки вкуса лекарственного препарата

I. Количественная оценка вкуса на основе аналитических методов

1. Данный аналитический метод, схожий с методом определения скорости высвобождения лекарственного препарата, и 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 не способствует оценке вкуса и сладости лекарственного препарата. Метод обычно используется для измерения эффективности покрытия оболочкой лекарственной формы и комплексообразования в составе ядра лекарственного препарата. Маскирование вкуса достигается, в случае если в течение 1 – 2 минут действующее вещество либо не обнаружено, либо обнаруженное количество ниже порога 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 вкусовые рецепторы человека. Вкусовые вещества вызывают изменения плотности электрического заряда поверхности липидной (полимерной) мембраны и (или) распределения ионов вблизи поверхности мембраны датчика. Полное электрическое изменение устанавливается в качестве исходного электрического потенциала реакционной мембраны для исследуемого действующего вещества.

Электрический потенциал реакции не одинаков для веществ, обладающих различными вкусовыми качествами в каждой мембране и отличается от одной мембраны к другой. Таким образом, информация о вкусе определяется путем измерения исходно установленного мембранного потенциала.

3. Результат работы датчика вкуса – это качество вкуса исследуемых лекарственных препаратов и его интенсивность по сравнению с установленными стандартами (например, оценка горечи с использованием хининового гидрохлорида или раствора кофеина при разных концентрациях) или другими эталонами (в том числе с препаратом, содержащим активное соединение, подлежащее исследованию без учета каких-либо веществ, маскирующих вкус).

4. Метод может быть применим ко многим лекарственным формам для детей. Процедура количественной оценки вкуса с использованием датчика вкуса сравнительно недорогая и простая в проведении. В дополнение к оценке вкуса при разработке лекарственных препаратов датчики вкуса также могут быть успешно использованы при скрининге новых веществ на горечь и для контроля стабильности вкуса с течением времени.

III. Качественная оценка вкуса с помощью вкусовой панели

5. Потребительское исследование признано лучшей методикой для оценки вкуса лекарственного препарата. Под потребителями в данном случае понимаются лица, прошедшие предварительный отбор, чтобы быть фактическими пользователями исследуемого лекарственного препарата с целью изучения его качества. В соответствии с этим определением и с учетом сенсорных различий между взрослыми и детьми очевидно, что дети как целевая популяция рассматриваются в качестве наиболее подходящей группы для оценки вкуса лекарственных препаратов для детей.

1. Рекомендации по проведению исследований вкусов лекарственных препаратов 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, внутренне мотивирующим и привлекательным для выполнения, чтобы соответствовать времени концентрации внимания у детей;

процедура должна быть как можно более простой в проведении, чтобы ее могли выполнить даже дети младшего возраста, в том числе дети дошкольного возраста;

чтобы обеспечить надежную оценку, предотвращающую путаницу у детей и сводящую к минимуму влияние такого фактора как развитие привыкания к вкусовым ощущениям, количество вариантов, подлежащих тестированию, должно быть не более

7. Исследования вкусовых качеств не описаны ни в одном нормативном руководстве, но должны рассматриваться как клинические исследования, проводимые квалифицированным персоналом при одобрении Этического комитета и с получением информированного согласия от родителей или опекунов и информированного согласия ребенка (если оно необходимо). Могут существовать этические трудности при разработке подходящих безопасных исследований, в которых могут участвовать дети.

2. Участие детей в исследованиях и проведение исследований вкусовых качества лекарственных препаратов

8. Как правило, дети в возрасте от 4 лет считаются способными участвовать в исследованиях вкусовых качеств лекарственных препаратов. Дети младшего возраста очень часто застенчивы и могут сопротивляться контакту с врачом-исследователем. Кроме того, они могут испытывать трудности с пониманием указаний и следований им, с сохранением интереса, а также испытывают трудности с концентрацией внимания в течение всего периода исследования. Частота неудач исследований варьируется до 50% в зависимости от плана и продолжительности исследования. Кроме того, дети часто не могут сообщать о своих чувствах и предпочтениях во время проведения исследований.

9. Чтобы увеличить понимание и мотивацию детей, рекомендуется начинать исследование с оценки высокой концентрации исследуемого вещества (ароматизатора или подсластителя), или с оценки известных ребенку вкусоароматических вариантов, за которыми следует более необычный вкус (например, исследование начинают с проверки вкуса "клубника" или "вишня", за которыми следует оценка вкуса "страстоцвета съедобного"). В некоторых случаях высокая концентрация исследуемого вещества (например, подсластителя) может вызвать неприятные ощущения у участников исследований из-за неприятного сладкого вкуса или горького послевкусия. Устранению предыдущего вкуса могут способствовать повторное полоскание рта, употребление соленых крекеров, а также достаточно длительный промежуток между сеансами.

3. Сенсорная оценка: эмоциональное и аналитическое исследование и ранжирование

10. Наиболее важным элементом сенсорной оценки является формирование 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) исследуемого вкуса. Для этого используются типичные вопросы: "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 от эталонного образца". Аналитические методы помогают определить вкусовые свойства лекарственного препарата и дифференцировать варианты, но они не могут быть использованы как инструмент определения потребительских потребностей. Подобный метод часто используется в качестве технического инструмента для поддержки целей разработки (оптимизации) лекарственного препарата.

13. Ранжирование – исчерпывающий метод, который может использоваться для оценки предпочтений или аналитической оценки (например, путем ответов на взаимосвязанные вопросы: "пожалуйста, расположите вначале образцы в порядке ваших личных предпочтений", "пожалуйста, расположите теперь образцы в порядке возрастания горечи" соответственно). Преимуществом этого метода является простота его выполнения. 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 субъектов исследования.

4. Принципы оценки результатов исследований вкусоароматических свойств лекарственных препаратов

14. В большинстве случаев проведения исследований оценке подлежат запах, текстура, вкус и послевкусие, а иногда и внешний вид лекарственного препарата (например, если лекарственные препараты окрашены). Вопросы анкеты должны быть простыми и понятными для всех участников исследования, независимо от их возраста, социального статуса 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 исследуемой лекарственной формы лекарственного препарата);

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 лекарственного препарата с участием детей: вербальное суждение и лицевая гедонистическая шкала.

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

17. Лицевая гедонистическая шкала позволяет выражать субъекту исследования свои предпочтения, с использованием иллюстрированной шкалы.

18. Дети до 5 – 6 лет не считаются способными выражать различия в восприятии вкуса с использованием предпочтительных методов, указанных в пунктах 16-17 настоящего Приложения. Лицевая гедонистическая шкала не может использоваться как единственный метод для того, чтобы различать вкусы тестируемых препаратов в самой низкой возрастной группе. Надлежащая оценка различий, особенно в этой возрастной группе (младше 5 лет), может быть достигнута с использованием собственных спонтанных вербальных суждений ребенка по контрольным вопросам.

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). Выражение лица, поведение и реакции субъекта исследования (искривление лица, пожимание плечами, рвота или выплевывание лекарственного препарата) также могут отражать степень принятия исследуемого лекарственного препарата. Для обеспечения надежного результата исследования вкусовых качеств у детей младшего возраста, следует пригласить родителей, опекунов или медицинских работников к участию в исследовании, и опросить их о каких-либо ощущениях дискомфорта или других наблюдениях в связи с принятием исследуемого лекарственного препарата. Поскольку дети старшего возраста отличаются более критичным отношением к явлениям окружающего мира, чем дети младшего возраста, они могут различать препараты, используя как вербальное суждение, так и гедонистическую шкалу.

20. Независимо от возраста детей и выбранного принципа оценки рекомендуется включить в вопросник заключительные вопросы об общей оценке вкуса лекарственного препарата ("какой препарат был наилучшим" или "какой препарат был наихудшим"). Аналогичные подходы могут быть применены для оценки используемого ароматизатора: "какой из исследуемых ароматизаторов вам понравился больше всего" или "какой вам не понравился больше всего".

ПРИЛОЖЕНИЕ № 2
к Руководству по возможности
использования лекарственной
формы лекарственного препарата
в педиатрической практике или
в отношении отдельной группы
педиатрической популяции в целях
указания
соответствующих сведений в
общей характеристике
лекарственного препарата и
инструкции по медицинскому
применению

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 о качестве, безопасности и эффективности такой модификации лекарственных форм, который следует привести в информации о лекарственном препарате.

I. Общие сведения

2. Ряд лекарственных препаратов разрешен к использованию только 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, необходимо выполнить модификацию его лекарственной формы, для обеспечения возможности 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 влиянии модификации лекарственной формы 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, ряд лекарственных препаратов все еще не доступен в педиатрических лекарственных формах и вынужденное применение таких препаратов у детей требует модификации их лекарственной формы медицинским или фармацевтическим работником либо лицом, осуществляющим уход за больным ребенком.

4. При необходимости применения модификации лекарственной формы в педиатрической практике следует учитывать ряд факторов:

в целях индивидуального дозирования лекарственного препарата ребенку в домашних условиях следует прибегать только к простейшим манипуляциям (например, деление таблеток с рисками или разрезание на части не имеющих рисок таблеток, измельчение таблеток или открытие капсул и т. п.). При указании возможности такой модификации лекарственных форм следует также учитывать 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 для организации лечения действующее вещество не доступно в чистом виде (например, в виде активной фармацевтической субстанции). 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 – с требованиями, установленными в фармакопеях государств – членов Евразийского экономического союза (далее – государства-члены);

при модификации лекарственной формы общая характеристика лекарственного препарата, который подвергается такой модификации всегда должна пройти проверку 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 значительно увеличивать количество вспомогательных веществ в составе препарата. Состав лекарственной формы должен оставаться как можно более простым, без включения 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. Лекарственные препараты, получаемые в результате такой модификации лекарственной формы, не требуют отдельной регистрации. 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, способный 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. Данная модификация лекарственной формы является простой операцией в случае, если таблетки являются делимыми и имеют риск (риски) для облегчения такой манипуляции. 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 виды таблеток не подлежат модификации (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 Руководства)

9. Производитель может предусмотреть внести предназначенные для фармацевтического работника указания по вопросам, связанным с делением таблеток

на более мелкие части, в общую характеристику лекарственного препарата и инструкцию.

III. Измельчение таблеток

10. Данный вид модификации лекарственной формы представляет собой измельчение цельной таблетки до мелкодисперсного порошка, в котором действующее вещество предполагается равномерно распределенным что позволяет принять пациенту меньшую дозу действующего вещества или допускает смешивание с пищей или напитком для облегчения приема внутрь. Для подобной модификации лекарственной формы могут быть использованы ступка и пестик. Разделение полученного порошка на части (отдельные дозы) может быть выполнено при помощи визуального контроля в домашних условиях (однако, в этом случае имеется высокий риск ошибки дозирования) или делением по массе пропорционально предназначенной для пациента дозе.

11. Существует дополнительный риск образования скоплений (агрегаций) действующего вещества в объеме полученного порошка, вызванных длительным трением частиц и вибрацией. В аптечных условиях операциями, которые могут способствовать увеличению однородности по объему полученного порошка, являются:

предварительное дробление таблеток в небольшой лабораторной молотковой дробилке. Следует учитывать, 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 полученного порошка таблеток с лактозным разбавителем и последующее фасование в бумажные пакетики (саше) для порошков или твердые желатиновые капсулы вручную либо с использованием аппарата для фасования (при объеме партий около 100 единиц). Данная манипуляция требует у персонала специальных навыков по преквалификации и эксплуатации лабораторного оборудования.

Смешивание измельченного лекарственного препарата с лактозой как операция модификации лекарственной формы по умолчанию не всегда допустимо. 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 обусловлено способностью первичных аминов взаимодействовать с лактозой и нестабильностью таких лекарственных препаратов в присутствии восстанавливающих сахаров.

12. Измельчение или модификация таблеток с замедленным высвобождением может привести к утрате их особые полезных свойств.

13. Производитель может внести для фармацевтического работника в общую характеристику лекарственного препарата соответствующие указания по вопросам пригодности таблеток для операции измельчения и введения в полученный порошок индифферентных разбавителей, чтобы позволить введение пациенту меньших доз действующего вещества. Любая информация о стабильности и совместимости измельченной таблетки с обычными продуктами питания и напитками (например, йогуртом, молоком, водой, фруктовыми соками) и любые известные сведения об изменении биодоступности действующего вещества также могут быть представлены в общей характеристике лекарственного препарата.

IV. Вскрытие капсул

14. Данная модификация имеет преимущество по сравнению с измельчением таблеток, так как капсулы изначально содержат смесь действующего и вспомогательных веществ в виде порошка. Как и измельчение 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 предназначенной для пациента дозе. Извлеченный из капсул порошок может быть диспергирован в напиток (пище) для облегчения приема внутрь. Лекарственные препараты с замедленным высвобождением, состоящие из частиц со специальным покрытием, упакованных в капсулы, обычно могут быть вскрыты и диспергированы в пищу или напиток. Содержимое капсул также может быть расфасовано в бумажные пакетики для порошков или капсулы меньшего размера.

15. Производитель может внести в общую характеристику лекарственного препарата любую дополнительную информацию о стабильности и совместимости извлеченного из капсул порошка с обычными продуктами питания и напитками и любые известные сведения об изменении биодоступности действующего вещества.

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

16. Дальнейшая модификация лекарственной формы порошка, полученного из таблеток или изъятая из капсул, может представлять собой

диспергирование порошка в подходящей суспендирующей жидкости;

снижение концентрации (уменьшение доли (части) дозы) действующего вещества исключительно объемными методами.

Риск ошибки дозировки, возникающей в результате оседания или осаждения полученной дисперсии может быть уменьшен за счет использования суспензионной среды с высокой вязкостью.

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

18. Производитель может предусмотреть для фармацевтического работника предоставление информации о лекарственном препарате соответствующих указаний по пригодности полученных порошков лекарственного препарата для изготовления из них суспензий и водных растворов. Любая информация о возможности уменьшения доли (части) 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. Доза лекарственного препарата, доставляемая через кожу, пропорциональна площади поверхности трансдермального пластыря, находящегося в контакте с ней, поэтому теоретически возможно получить половину дозы, уменьшив вдвое площадь пластыря, при прочих равных условиях его применения. Имеются сведения о попытках лиц, осуществляющих уход за больными детьми, получить уменьшенную дозу лекарственного препарата для детей, путем разрезания пластыря ножницами пропорционально уменьшенной площади. Однако такой вид модификации лекарственной формы сопряжен с определенным риском развития нежелательного действия.

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

21. При модификации трансдермального пластыря особую сложность представляет определение необходимой для аппликации площади пластыря. Это связано с тем, что площадь пластырной основы может быть меньше видимой глазу внешней площади пластыря, а асимметричная резка пластыря может привести к ошибкам дозирования.

22. Пластырная основа герметично запаена 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. Производитель может внести в общую характеристику лекарственного препарата любую дополнительную информацию о влиянии процедуры резки трансдермального пластыря или закрытия (заклеивания) части пластыря на характеристики высвобождения активного вещества.

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

24. Модификация суппозиторий допустима только в случае равномерного распределения активного вещества в основе суппозиторий. В этом случае точная корректировка дозировки затруднена, поскольку только небольшая часть суппозиторий 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) связано с наибольшим риском ошибки дозирования.

25. Производитель может внести в общую характеристику лекарственного препарата любую дополнительную информацию 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 именно эта модификация связана с наименьшей вероятностью ошибок дозирования, поскольку многие инъекционные лекарственные формы являются разбавленными, вязкими водными растворами. Уменьшения дозы в этом случае 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 этот фактор должен быть принят во внимание, особенно если 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 новорожденным 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 для 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 в качестве стабилизаторов антиоксиданты на основе сульфитов, которые могут спровоцировать спазм бронхов и негативно сказываться на безопасности такого лекарственного препарата.

Следует внести в общую характеристику лекарственного препарата любую дополнительную информацию, которая позволит фармацевтическому работнику определить пригодность инъекционного раствора для введения другими способами.

Также в общей характеристике лекарственного препарата может быть указано, что данная информация представляется после запроса, направленного фармацевтическим работником по определенному контактному адресу.