

Postacie leków pediatrycznych. Część I. Wymagania i podstawowe problemy – dawkowanie, połykanie, smak

Monika Muśko¹, Małgorzata Sznitowska²

¹Zakład Farmacji Stosowanej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

²Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Adres do korespondencji: Monika Muśko, Zakład Farmacji Stosowanej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Mickiewicza 2C, 15-222 Białystok, tel. 085 748 56 18, e-mail: monikam@umwb.edu.pl

Dobór właściwej postaci leku to ważny, a czasami niezbędny warunek skutecznej farmakoterapii, ponieważ postać leku ma ułatwiać pacjentowi dostosowanie się do wskazań lekarza dotyczących dawkowania i częstości stosowania leku. Postacie leku powinny być właściwie projektowane, m.in. z uwzględnieniem danej grupy wiekowej pacjentów. Ze względu na specyficzne wymagania stawiane lekom dla dzieci, są one szczególnym wyzwaniem dla technologii farmaceutycznej. Jedną z podstawowych kwestii w terapii dzieci jest trudność w podaniu leku dziecku, a także w odmierzeniu przepisanej dawki. W przypadku płynnych postaci leków, właściwe podanie ułatwić mają odpowiednio skalowane łyżeczki, kieliszki, strzykawki dostawne dołączane przez producentów do płynnych produktów leczniczych. Chociaż obowiązuje obecnie wymóg załączania miarki do produktów, to trzeba zauważyć, że nie zawsze jest ona odpowiednia dla danej grupy wiekowej, np. załączona łyżeczka nie będzie odpowiednia przy dawkowaniu leku niemowlętom, u których preferuje się stosowanie strzykawek doustnych. Należy również zwrócić uwagę, iż częstą praktyką w warunkach domowych jest dozowanie leku za pomocą zwykłej strzykawki, co jest niewłaściwe, ze względu na zazwyczaj mniej dokładną skalę niż obecna w strzykawkach doustnych. Podstawowy problem podania leku dziecku wiąże się jednak ze zróżnicowanymi preferencjami i możliwościami przyjęcia leku przez dzieci z różnych grup wiekowych.

Populacja pacjentów pediatrycznych dzieli się na szereg grup wiekowych. Są to: noworodki, w tym wcześniaki i noworodki urodzone o czasie, niemowlęta, dzieci młodsze, starsze w wieku przedszkolnym

Paediatric drug formulations. Part I. Requirements and basic problems – dosage, swallowing and taste

Children are large and special group of patients. Developing proper and acceptable paediatric dosage form is the extremely important condition of effective pharmacotherapy in infants and children. Despite the variety of formulations number of active substances is unavailable in a suitable form because they occur as tablets and capsules, thus they are inappropriate formulations for children. The most appropriate dosage forms for children are liquid formulations. In this article paediatric dosage forms are reviewed, the problem of dosage and administration of medicines in children and the methods of taste masking are discussed, the problem of availability of drug products and also possible solutions are highlighted.

Keywords: paediatric dosage forms, dosage, taste, oral liquids, pellets, "off-label" medicines.

© Farm Pol, 2010, 66(3): 215-220

lub szkolnym oraz młodzież. Szeroka rozpiętość dawek oraz różna umiejętność przyjmowania leku w poszczególnych grupach wiekowych stanowi problem w projektowaniu postaci leku dla dzieci. Właściwa dawka leku powinna być dostosowana do wieku rozwojowego dziecka i jednocześnie umożliwiać podanie preparatu dla jak najszerszej grupy wiekowej. Chociaż problem dostępności właściwej postaci leku dla różnych grup pacjentów pediatrycznych jest powszechnie znany, to dopiero obecnie podjęto zarówno w USA, jak i w Europie szerszą dyskusję zmierzającą do wskazania zarówno producentom leków, jak i farmaceutom konieczności poszukiwania sposobów na przygotowanie leków pediatrycznych we właściwej formie.

Odrębnym problemem jest brak rejestracji wielu leków ze wskazaniem do stosowania w pediatrii, z powodu niedostępnych badań klinicznych wskazujących na skuteczność i bezpieczeństwo. Powstają więc aktualnie ze strony agencji rejestracyjnych specjalne wytyczne dla badań klinicznych przeprowadzanych z udziałem dzieci.

Nadal powszechna jest sytuacja, gdy w przypadku pacjentów pediatrycznych wykorzystuje się preparaty w formie przeznaczonej do terapii dorosłych, tj. w postaci tabletek i kapsułek. Wiele takich produktów posiada nawet wskazania dla dzieci, uwidocznione w schemacie dawkowania. W poniższym artykule przedstawione będą zagadnienia dotyczące przygotowania właściwej formy leku doustnego, który występuje tylko w postaci przeznaczonej dla dorosłych (tabletki, kapsułki), a posiada wskazania dawkowania również dla dzieci.

Postacie leków dla dzieci

Najpowszechniej stosowaną i najbardziej naturalną, a jednocześnie stosunkowo bezpieczną drogą podania leku jest droga doustna. Małym dzieciom nie mogą być podawane doustnie postacie stałe, ponieważ dziecko nie potrafi połknąć tabletki lub kapsułki. Tak więc stosuje się formy płynne – krople doustne, roztwory, zawiesiny, syropy. O ile jest oczywiste, że dziecko np. do 2 lat musi otrzymywać lek w formie płynnej, to nie jest ustalone w jakim wieku dziecko może już połykać tabletki. Szacuje się, że dzieci poniżej 5 roku życia, a niekiedy również dzieci starsze, nie są w stanie połknąć stałej postaci leku. Często wskazuje się, że tabletki mogą być podawane dzieciom już od lat 5, ale wydaje się, że jest to raczej sprawa indywidualna, a ustalony przedział wiekowy jest zmienny i zależy od umiejętności konkretnego dziecka [1, 2].

Dla dzieci przeznaczone są również formy stałe, doustne, lecz niestępujące do połknięcia. Są to postacie szybko rozpadające się w jamie ustnej, np. tabletki rozpuszczalne w jamie ustnej (w tym liofilizaty), a także tabletki lub pastylki do ssania, tabletki do rozgryzania lub żucia, gummy do żucia. Nie-

które z tych form (liofilizaty, tabletki do rozgryzania) potyka się po uprzednim rozpadzie, a z innych (tabletki do ssania, gummy do żucia) substancja lecznicza dociera do żołądka po uwolnieniu do śliny. W przypadku tych form nie jest wykluczone również przenikanie do krwi bezpośrednio z jamy ustnej, poprzez dobrze przepuszczalną i absorbującą błonę śluzową jamy ustnej [1, 3–6].

Poza drogą doustną i pozajelitową stosowane są w leczeniu tzw. alternatywne drogi podania leku. Przykładem jest podanie doodbytnicze i właśnie formy doodbytnicze (czopki i mikrowlewki) stały się ważną formą leku pediatrycznego, przede wszystkim z powodu łatwości aplikacji małym dzieciom. Zaletą tej postaci jest szybkie podanie leku oraz uzyskanie również szybkiego efektu terapeutycznego. Te formy pediatryczne istotne są w przypadku dzieci, które nie potrafią połykać tabletek, czy też dzieci wymiotujących. Czopki stanowią również ważną postać leku recepturowego, ponieważ możliwe jest wykonanie czopków w dawce indywidualnie dobranej do wieku i masy dziecka. Czopki wytwarzane przez przemysł są przeznaczone dla danej grupy wiekowej. Tymczasem często, szczególnie w przypadku noworodków i dzieci w pierwszych miesiącach życia, w warunkach domowych dzieli się je w celu uzyskania odpowiedniej dawki leku, co jest praktyką niedopuszczalną. Niestety, sprzyjają tej praktyce nieprawidłowe zapisy w ulotkach dla pacjenta, podające dawkowanie w ilości substancji leczniczej w przeliczeniu na masę ciała.

W związku z intensyfikacją badań nad nowymi postaciami leku pediatrycznego wskazuje się, że nie jest dostatecznie wykorzystana droga podania donosowa i przeskórna (na przykład istnieją transdermalne plastry dla dorosłych, a nie ma ich dla dzieci).

Specjalnej troski wymagają dzieci, u których istnieje konieczność podania leków do płuc. Obserwować można próby ciągłego udoskonalania inhalatorów i nebulizatorów służących terapii u dzieci.

Poważnym wyzwaniem jest sporządzanie leków pozajelitowych (płyny do iniekcji i wlewów dożylnych) dla niemowląt i wcześniaków. Niestety wykorzystywanie w tych przypadkach leków dla dorosłych, pomimo że są to roztwory o prostym składzie, stwarza niebezpieczeństwo działań niepożądanych z powodu obecności substancji pomocniczych. Środki konserwujące mogą wywoływać reakcje uczuleniowe (nipaginy, benzoesany), a szczególnie niebezpieczny jest alkohol benzylowy, który nie może być stosowany u noworodków i wcześniaków, gdyż, ze względu na niewykształcony szlak metabolizmu alkoholu benzylowego, dochodzi do kumulacji substancji w organizmie, co może powodować zespoły niewydolności oddechowej. Również współrozpuszczalniki, takie jak glikol propylenowy (niewskazany w wyższych stężeniach u dzieci poniżej 4. roku życia), czy etanol (preparaty przeznaczone dla dzieci poniżej 6. roku życia nie powinny zawierać etanolu), są przeciwwskazane dla dzieci z uwagi na niedostatecznie wykształcony układ enzymatyczny, a co się z tym wiąże wydłużony czas eliminacji tych substancji [1, 2, 7, 8].

Gotowe doustne formy płynne są postaciami preferowanymi w stosowaniu u noworodków, niemowląt i małych dzieci. Możemy tu zaliczyć krople, roztwory, syropy, zawiesiny. Istotnym czynnikiem

Postacie leku powinny być właściwie projektowane, m.in. z uwzględnieniem danej grupy wiekowej pacjentów. Ze względu na specyficzne wymagania stawiane lekom dla dzieci, są one szczególnym wyzwaniem dla technologii farmaceutycznej. Jedną z podstawowych kwestii w terapii dzieci jest trudność w podaniu leku dziecku, a także w odmierzaniu przepisanej dawki.

ograniczającym stosowanie leków w formie płynnej jest mała trwałość fizykochemiczna substancji leczniczych lub rozwój mikroorganizmów w środowisku wodnym. Wiele substancji leczniczych ulega w kontakcie z wodą reakcjom chemicznym (hydroliza, utlenianie, redukcja), wskutek czego może dojść do ich rozkładu. Problemem jest również uzyskanie trwałego roztworu dla wielu substancji leczniczych ze względu na ograniczoną rozpuszczalność w wodzie [2, 9, 10]. Z powodu niedostatecznej trwałości chemicznej wiele substancji leczniczych jest dostępnych w stałych postaciach leku (proszek, granulaty, tabletki) do sporządzania roztworu, zawiesiny doustnej. W takiej formie przygotowuje się np. antybiotyki (amoksylicyna, azitromycyna, cefaklor, aksetyl cefuroksymu, cefadroksil, klindamycyna), acetylocysteinę, piracetam, trimebutynę. W warunkach domowych należy wykonać roztwór (bądź zawiesinę), zgodnie z załączoną przez producenta instrukcją, co często stanowi problem dla rodziców. Najczęstsze pytania stawiane farmaceutom to: jakiej wody użyć do przygotowania leku, czy można zastosować inny płyn (sok, herbata), do jakiej objętości uzupełnić lek, gdzie przechowywać wykonany lek i jak długo?

Dawkowanie

Problem dawkowania substancji leczniczych u dzieci jest złożony. Ze względu na odmienną fizjologię oraz farmakokinetykę substancji leczniczych, w różnych grupach wiekowych powinno się podawać ściśle określoną, indywidualnie dobraną dawkę leku. Powszechne jest obliczanie dawek leków z uwzględnieniem wieku, masy czy powierzchni ciała dziecka. Proste przełożenie dawki dla dorosłego na dawkę dziecięcą, np. na podstawie wieku, jest praktyką często niewłaściwą, ze względu na odmienną fizjologiczną małego organizmu, szczególnie w przypadku leków o wąskim indeksie terapeutycznym.

Tabletki i kapsułki to tzw. jednodawkowe postaci leku. Problem dostępności odpowiedniej dawki dla pacjentów pediatrycznych bardzo często rozwiązują się poprzez dzielenie tabletek, nawet na wiele części, co jest szczególnie niebezpieczne w przypadku tabletek o modyfikowanym profilu uwalniania substancji leczniczej. Należy przy tym mieć na uwadze fakt, że dawka substancji leczniczej w formach o przedłużonym uwalnianiu jest większa niż w postaciach konwencjonalnych i zniszczenie w ten sposób tabletki powoduje natychmiastowe uwolnienie całej dawki substancji leczniczej, co prowadzi do przedawkowania leku lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych. Z kolei naruszenie otoczki warunkującej uwalnianie substancji leczniczej w jelicie może doprowadzić do uwolnienia jej w żołądku, co może stwarzać niebezpieczeństwo uszkodzenia błony śluzowej żołądka [11].

W przypadku płynnych form problem otrzymania właściwej dawki substancji leczniczej jest mniejszy, z powodu objętościowego dawkowania leku. W prosty sposób można uzyskać odpowiednią dawkę poprzez odmierzenie określonej objętości leku za pomocą skalowanych strzykawek doustnych. Dlatego też płynne doustne postaci leków są korzystniejszą postacią leków dla dzieci. Mogą być stosowane w każdej grupie wiekowej, a dawka substancji leczniczej będzie zależna od podanej objętości produktu leczniczego.

Oczywiste jest, że stosowanie leków jest tym łatwiejsze, im mniej jest ich przepisanych oraz im rzadziej należy je podawać. Kilkakrotne przyjmowanie leku o różnych porach w ciągu dnia i nocy jest istotnym problemem w terapii dzieci, szczególnie gdy wymaga to podania leku w porach nocnych, czy też w czasie zajęć w szkole. Częstość podawania dawek leku można wyeliminować stosując m.in. postaci leku o przedłużonym działaniu. Jednakże dostępność tego typu postaci w odpowiedniej dla dzieci formie jest bardzo ograniczona, pomimo że dla dorosłych istnieje wiele leków w stałych doustnych postaciach leku o modyfikowanym uwalnianiu substancji leczniczej.

Przyjęcie określonej dawki leku przez dziecko wiąże się nie tylko z jej dokładnym odmierzeniem, ale i z zaakceptowaniem formy leku przez dziecko, które przyjmie lek, jeżeli ma odpowiedni smak, zapach, konsystencję, co składa się na tzw. „palatability”.

Smak

Akceptowalny smak lub atrakcyjny zapach postaci leku to kluczowy czynnik brany pod uwagę podczas projektowania leku dla dziecka. Tymczasem większość substancji leczniczych posiada gorzki lub inny nieprzyjemny smak. Ocena właściwości smakowych substancji leczniczych na początku projektowania postaci leku, może ułatwić prowadzenie badań w dalszych etapach.

Substancje lecznicze, które wykazują dobrą rozpuszczalność w wodzie sprawiają szczególną trudność w maskowaniu ich smaku, ponieważ z receptorami smaku oddziałuje rozpuszczona frakcja substancji leczniczej. Jednym ze sposobów maskowania nieprzyjemnego smaku substancji leczniczej jest zmiana formy rozpuszczalnej substancji leczniczej na mniej rozpuszczalną i otrzymanie zawiesiny. Przykładem takiego postępowania jest zawiesina

Problem dawkowania substancji leczniczych u dzieci jest złożony. Ze względu na odmienną fizjologię oraz farmakokinetykę substancji leczniczych, w różnych grupach wiekowych powinno się podawać ściśle określoną, indywidualnie dobraną dawkę leku. Powszechne jest obliczanie dawek leków z uwzględnieniem wieku, masy czy powierzchni ciała dziecka. Proste przełożenie dawki dla dorosłego na dawkę dziecięcą, np. na podstawie wieku, jest praktyką często niewłaściwą, ze względu na odmienną fizjologiczną małego organizmu, szczególnie w przypadku leków o wąskim indeksie terapeutycznym.

Percepcja smaku i zapachu jest różna u dorosłych i dzieci, a także u dzieci zdrowych i chorych. Z powodów etycznych nie przeprowadza się dokładnych testów smaku produktów leczniczych u dzieci. Komitet Unii Europejskiej zastrzega, iż w zasadzie zdrowe dzieci nie powinny brać udziału w badaniach nad smakiem produktów leczniczych, ze względu na inną wrażliwość w stosunku do dzieci chorych.

z metronidazolem, w której użyto trudno rozpuszczalny ester – benzoesan metronidazolu. Jednak nie zawsze udaje się eliminować smak substancji aktywnej w zawiesinie, co jest związane faktem, że substancje trudno rozpuszczalne występujące w zawiesinach wykazują zawsze pewną minimalną rozpuszczalność.

Percepcja smaku i zapachu jest różna u dorosłych i dzieci, a także u dzieci zdrowych i chorych. Z powodów etycznych nie przeprowadza się dokładnych testów smaku produktów leczniczych u dzieci. Komitet Unii Europejskiej zastrzega, iż w zasadzie zdrowe dzieci nie powinny brać udziału w badaniach nad smakiem produktów leczniczych, ze względu na inną wrażliwość w stosunku do dzieci chorych. Wyjątek stanowi

przypadek, kiedy zdrowe dzieci uczestniczą w badaniu „*swill and split*” (w prostym tłumaczeniu: „wyplukać i wypluć”) podczas badania produktów leczniczych z nowymi substancjami poprawiającymi smak i zapach [12–14]. Etyczne zastrzeżenia może budzić testowanie produktów leczniczych z niektórymi grupami farmakologicznymi (np. cytostatyków).

W postaciach leku powszechny jest dodatek substancji poprawiających smak i zapach, w tym substancji słodzących oraz esencji smakowych (*corrigens*). W postaciach pediatrycznych proponuje się korygujące substancje pomocnicze o różnych smakach, dobierane w zależności od smaku substancji leczniczej (tabela 1).

Tabela 1. Przykłady substancji poprawiających smak i zapach w zależności od rodzaju substancji leczniczej i jej smaku [9]

Lek	Sugerowane smaki
Antybiotyki	wiśniowy, ananasowy, pomarańczowy, malinowy, truskawkowy, bananowo-waniliowy
Środki przeciwhistaminowe	morelowy, wiśniowy, cynamonowy, winogronowy, cytrynowy
Barbiturany	bananowo-ananasowy, bananowo-waniliowy, czarna porzeczka, cytrynowy, pomarańczowy
Wykrztuśne	cytrynowy, truskawkowy, agrestowy, morelowy, jeżynowy, miętowy-owocowy, truskawkowy, malinowy, pomarańczowy, mandarynkowy
Elektrolity	wiśniowy, malinowy, winogronowy, cytrynowy
Maskowanie podstawowych smaków	
Słodki	owocowy, winogronowy, jagodowy
Kwaśny/cierpki	cytrynowy, pomarańczowy, wiśniowy, malinowy
Stony	morelowy
Gorzki	czekoladowy, miętowy, wiśniowy, malinowy, brzoskwiniowy, pomarańczowy, cytrynowy

Wśród pacjentów pediatrycznych preferowane są smaki owocowe, a o wiele rzadziej smak miętowy. Stosuje się płynne owocowe esencje smakowe, np. bananowe, pomarańczowe, jeżynowe, truskawkowe, malinowe. Również inne substancje pomocnicze, poprzez swoje dodatkowe właściwości, mogą wpływać na ostateczny smak preparatu. Kwas cytrynowy, regulator kwasowości, maskuje niektóre gorzkie smaki, a mentol, z uwagi na swoje właściwości miejscowo znieczulające, powoduje zmniejszenie wrażliwości kubków smakowych. Chlorek sodu i cytrynian sodu również w nieznanym stopniu redukują uczucie goryczy. Wiele substancji poprawiających smak w preparatach farmaceutycznych jest pochodzenia syntetycznego, dlatego też powinno się uwzględniać bezpieczną ilość substancji smakowych w preparacie oraz bezpieczeństwo ich stosowania u dzieci.

Korektę smaku uzyskuje się też wykorzystując postać syropu (dawniej stosowano także wody aromatyczne). Do najczęściej spotykanych syropów wykorzystywanych w preparatyce farmaceutycznej należą syrop prosty, malinowy, truskawkowy, pomarańczowy. Jednakże jednym z ograniczeń stosowania tej postaci leku jest wysoka zawartość sacharozy, co sprzyja rozwojowi próchnicy, a jest to istotny problem wśród dzieci. Innym przeciwwskazaniem do ich stosowania jest cukrzyca.

Firmy produkujące leki OTC konkurują, wykorzystując atrakcyjne smaki syropów czy zawiesin. Poza powszechnymi smakami owocowymi stosuje się nietypowe smaki (czekoladowe, coca-coli, gumy balonowej). Ważne jest, aby atrakcyjny smak wiązał się z zaakceptowaniem postaci leku przez dziecko. Z drugiej strony, wśród preparatów, które nie posiadają dostępności OTC nie spotyka się tak szerokiego wyboru smaków, a jedynie są to produkty „akceptowalne”.

Aplikacja leku pacjentom pediatrycznym może być ułatwiona poprzez umożliwienie wyboru smaku produktu leczniczego przez dziecko. Na rynku amerykańskim istnieje syrop z paracetamolem (*Children's Tylenol® with Flavour Creator*) o smaku wiśniowym, do którego załączono saszetki z różnymi środkami poprawiającymi smak i zapach (o smaku gumy balonowej, czekoladowym, truskawkowym i jabłkowym). Zawartość saszetki, w zależności od preferencji dziecka, można zmieszać z odmierzoną ilością leku. Szeroko stosowanym w Ameryce Północnej oraz Australii jest zestaw 42 różnych esencji smakowych w postaci płynnej pod nazwą FLAVORx®, które, w zależności od preferencji dziecka, farmaceuta lub rodzice dodają do syropu „neutralnego” w smaku. W materiałach reklamowych potwierdza się zgodność fizykochemiczną substancji smakowych z wybranymi produktami leczniczymi [15, 16].

Zmniejszenie odczucia nieprzyjemnego smaku substancji leczniczej można uzyskać poprzez potężenie substancji aktywnej z kwasem taninowym,

przez co uzyskuje się postać mniej rozpuszczalną. Technologia ta została opatentowana przez jedną z firm pod nazwą *Tannate Conversion Technology* – TCM®. Na rynku amerykańskim dostępne są preparaty przeciwhistaminowe i przeciwkaszlowe w postaci zawieszin (Attus®DS Tannate Suspension, Pediox®-S Tannate Suspension) lub tabletek do żucia (Sudal®-12 Tannate Chewable) [1, 17].

Obok korekty smaku poprzez modyfikację substancji aktywnej, czy też dodatek esencji smakowych, innym sposobem maskowania smaku jest blokowanie nieprzyjemnego smaku substancji leczniczej, np. poprzez powlekanie formy leku. O ile w przypadku dorosłych najczęściej ten efekt można uzyskać stosując kapsułki lub powlekanie tabletek, to w przypadku dzieci zastosowanie tych form nie jest wskazane. Jednakże powlekanie stałych postaci leku o małych rozmiarach, tj. peletek lub granulatów, stanowi ciekawą alternatywę dla tradycyjnych postaci leku i obecnie kładzie się duży nacisk na prowadzenie badań w tym kierunku.

Przykładem niekonwencjonalnej postaci leku może być preparat firmy Grünenthal Clarosip®, gdzie wykorzystano też nową formę podawania leku, opatentowaną i wprowadzoną do użycia w roku 2005. Lek zawiera antybiotyk – klarytromycynę. Precyzyjne, bezpieczne i pozbawione nieprzyjemnego smaku podanie leku uzyskano poprzez umieszczenie powlekanych peletek z antybiotykiem w słomce do napojów. Słomkę umieszcza się w napoju i zaciągnięcie płynu (np. soku) jest równoznaczne z pobraniem dawki antybiotyku [18]. Otoczka peletki eliminuje nieprzyjemny smak.

Istotne jest, aby postać leku była akceptowalna dla dzieci, a sposób podania prosty dla rodziców, gdyż to oni spełniają szczególną rolę w farmakoterapii tej grupy pacjentów. Wśród dzieci najmłodszych przede wszystkim rodzice są odpowiedzialni za podanie leku. Warto zaznaczyć, że bezpieczeństwo podania leku dziecku rośnie, gdy wszelkie wskazówki zarówno te ustne, jak i pisemne przekazywane są w sposób zrozumiały dla rodziców lub opiekunów dziecka. W dobie rozwoju przekazu multimedialnego, firmy farmaceutyczne powinny zadbać o dostęp do krótkich filmów instruktażowych.

Preparaty „off-label” oraz „specials” jako problem w praktyce pediatrycznej

Nie wszystkie produkty lecznicze są zarejestrowane z przeznaczeniem do stosowania u dzieci. Proces specjalnego dopuszczenia leku do stosowania u dzieci w Stanach Zjednoczonych oraz w Wielkiej Brytanii rozpoczął się już w 1960 r., w odpowiedzi na tragedie związane z zażywaniem leków przez kobiety w ciąży oraz dzieci. Jeżeli produkt posiada zezwolenie stosowania tylko u dorosłych, oznacza to, że stosowanie u dzieci nie zostało przebadane. Mimo to wiele leków,

które są zarejestrowane do stosowania tylko u dorosłych jest wykorzystywanych w farmakoterapii dzieci. Takie sytuacje określa się mianem stosowania „off-label” (poza wskazaniem). Produkt leczniczy zostaje zakwalifikowany jako „off-label” również wtedy, gdy został on zarejestrowany w określonych dziecięcych jednostkach chorobowych, a praktycznie jest wykorzystywany w terapii schorzeń innych niż wskazane [19, 20]. Przegląd danych z 2000 roku wykonany przez ENDIC (*European Network on Drug Investigation In Children*) ukazuje, iż ok. 50% wszystkich leków stosowanych wśród hospitalizowanych dzieci w Unii Europejskiej było stosowanych jako „off-label”.

W 2007 r. Unia Europejska zatwierdziła nowe rozporządzenie w sprawie produktów leczniczych stosowanych w praktyce pediatrycznej, gdzie między innymi zatwierdzono dyrektywy w sprawie:

- utworzenia zespołu ekspertów (*Paediatric Committee*) oraz nowego programu rozwojowego (*Paediatric Investigation Plan*),
- utatwienia rozwoju i dostępności produktów leczniczych stosowanych w praktyce pediatrycznej, odpowiednich do danej grupy wiekowej,
- prowadzenia bezpiecznych, etycznych badań leków dla dzieci,
- zaniechania przeprowadzania zbędnych badań z udziałem dzieci,
- zapobieganie opóźnieniom w uzyskaniu zezwolenia na stosowanie substancji leczniczych w różnych grupach wiekowych pacjentów pediatrycznych.

W Wielkiej Brytanii, obok produktów leczniczych zakwalifikowanych jako „off-label” istnieje pojęcie tzw. produktów specjalnych, tj. „special medicines”. Produkty „specials” są to leki, które nie uzyskały rejestracji, nie posiadają udokumentowanych badań klinicznych, jednakże są wytwarzane zgodnie z zasadami dobrej praktyki wytwarzania GMP i są dostępne w aptekach. Proces wytwarzania i dystrybucji jest kontrolowany przez właściwy organ państwowy. Jako że są to produkty lecznicze niezarejestrowane na terenie Wielkiej Brytanii, nie mogą być importowane do innych krajów UE, jakkolwiek tego typu produkty spotyka się również we Francji i Hiszpanii. Regulacje oraz zatwierdzone dyrektywy z 2007 r. w sprawie produktów leczniczych stosowanych w praktyce pediatrycznej mają zachęcać firmy farmaceutyczne do rejestracji tych produktów leczniczych w ramach procedury centralnej [13, 14].

Istotne jest, aby postać leku była akceptowalna dla dzieci, a sposób podania prosty dla rodziców, gdyż to oni spełniają szczególną rolę w farmakoterapii tej grupy pacjentów. Wśród dzieci najmłodszych przede wszystkim rodzice są odpowiedzialni za podanie leku. Warto zaznaczyć, że bezpieczeństwo podania leku dziecku rośnie, gdy wszelkie wskazówki zarówno te ustne, jak i pisemne przekazywane są w sposób zrozumiały dla rodziców lub opiekunów dziecka.

Otrzymano: 2009.11.19 · Zaakceptowano: 2009.12.20

Piśmiennictwo

1. Strickley R.G., Iwata Q., Wu S., Dahl T.C.: Pediatric drugs – a review of commercially available oral formulations. *J. Pharm. Sci.* 2007, 97(5): 1731–1774
2. Milap C.N., Loyd V.A.: Extemporaneous drug formulations. *Clin. Ther.* 2008, 30(11): 2112–2119.
3. Janicki S., Fiebieg A., Sznitowska M.: Farmacja stosowana – podręcznik dla studentów farmacji. Wyd. 4. Warszawa: PZWL, 2002, 193–194.
4. Loyd V.A.: Compounding hard, soft and chewable troches/lozenges/drops. *Int. J. Pharm. Comp.* 1999, 3(6): 461–465.
5. Loyd V.A.: Troches and lozenges. *Secudum Artem*, 4(2) http://www.paddocklabs.com/secundum_artem.html (stan z 10.11.2009).
6. Loyd V.A.: Formulations. Pediatric gummy gel base. *Int. J. Pharm. Comp.* 1997, 1(2): 106.
7. Hall C.M., Milligan D.W.A., Berrington J.: Probable adverse reaction to a pharmaceutical excipient. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* 2004, 89(2): 184
8. Medicines for children. Copyright Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, November 2004. <http://www.rpsgb.org/pdfs/scifact-sheetmedschild.pdf> (stan z 10.11.2009).
9. Loyd V.A.: Compounding oral liquids. *Secudum Artem*, 3(1) http://www.paddocklabs.com/secundum_artem.html (stan z 10.11.2009).
10. Loyd V.A.: Dosage form design and development. *Clin. Ther.* 2008, 30(11): 2102–2111.
11. Marszał Ł., Sznitowska M.: Problemy związane z wykorzystaniem leków gotowych (tabletek lub kapsutek) do sporządzania płynnych doustnych leków recepturowych. *Farm. Pol.* 2006, 62: 873–876.
12. Cram A., Breitreutz J., Desset-Brèthes S., Nunn T., Tuleu C.: Challenges of developing palatable oral pediatric formulations. *Int. J. Pharm.* 2009, 365: 1–3.
13. Breitreutz J.: European perspectives on pediatric formulations. *Clin. Ther.* 2008, 30(11): 2146–2153.
14. Hawcutt D.B., Smyth R.: The new European regulation on pediatric medicines. Regulatory perspective. *Paediatr. Drugs*, 2008, 10(3): 143–146.
15. <http://www.tylenol.com> (stan z 10.11.2009).
16. <http://www.flavorx.com/human/default.asp> (stan z 10.11.2009).
17. <http://www.atley.com/products.html> (stan z 10.11.2009).
18. <http://www.grunenthal.com> (stan z 10.11.2009).
19. Marriot J.F., Wilson K.A., Langley C.A., Belcher D.: Pharmaceutical compounding and dispensing. Pharmaceutical Press, 2006, 199–200.
20. Nunn J.A.: Making medicines that children can take. *Arch. Dis. Child.* 2003, 88: 369–371.
21. Standing J.F., Tuleu C.: Paediatric formulations – getting the heart of the problem. *Int. J. Pharm.* 2005, 300: 56–66.
22. Prescribing for children. *MeReC.* 2000, 11(2): 5–8.
23. Milap C.N.: Lack of pediatric drug formulations. *Pediatrics*, 1999, 104: 607–609.
24. Sagraves R.: Pediatric dosing information for health care providers. *J. Pediatr. Health Care.* 1995, 9: 272–277.