

Aspecte farmaceutice și de reglementare specifice dezvoltării formulării medicamentelor de uz pediatric

SPECIFIC PHARMACEUTICAL AND REGULATORY ISSUES FOR THE DEVELOPMENT AND FORMULATION OF MEDICINES FOR PEDIATRIC USE

Farmacist primar Nela Vîlceanu, Ing. Chim. Specialist Marina Fetîța Popescu
Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, București

Introducere

Lipsa datelor referitoare la siguranța, eficacitatea și la dozele folosite în medicamentele utilizate la copii a generat rezultate nesatisfăcătoare în tratamentul pacienților pediatrici (20% din populația UE sunt copii), majoritatea medicamentelor (50-90% funcție de aria terapeutică) nefiind testate și evaluate, deci neautorizate pentru populația pediatrică. Acest lucru este evident din frecvența mare a utilizărilor în afara indicațiilor aprobate (off-label) și a medicamentelor neautorizate/magistrale.

Dezvoltarea formelor farmaceutice destinate copiilor este o provocare deosebită pentru oamenii de știință. Acțiunea farmacologică, doza terapeutică, modul de administrare, dispozitivul de administrare, corelate cu vârsta sunt criteriile științifice care trebuie îndeplinite de aceste forme farmaceutice pentru ca medicamentele de uz pediatric să fie sigure și eficiente și să se încadreze în normele legislative actuale.

Caracteristicile formulărilor legate de particularități ale substanțelor active și excipienților, legate de căi de administrare, forme farmaceutice dozate, sisteme de ambalare și dispozitive de administrare sunt elemente definitorii ale dezvoltării produselor de uz pediatric.

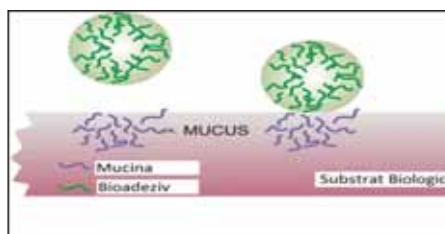


Figura 1

Medicamentele de altădată, ca în acest exemplu din Figura 1, nu aveau doze stabilite cu acuratețe și, de altfel, nu erau studiate din punctul de vedere al calității, al siguranței non-clinice sau ale eficacității clinice. Alte exemple ale «dezvoltării» istorice ale medicamentelor pentru copii sunt prezentate în Fig. 2.



Figura 2

Adresa de corespondență:

Farmacist primar Nela Vîlceanu, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, București

În anul 1938 s-au înregistrat 107 decese la sulfanilamida, în anul 1959 cloramfenicolul a generat «sindromul copilului cenușiu», iar în 1961 talidomida a făcut să se nască un număr considerabil de copii cu focomelie.

CADRUL LEGAL

Reacțiile adverse grave ale unor astfel de medicamente ca cele exemplificate mai sus au determinat autoritățile să decidă introducerea unui sistem de autorizare care reglementează utilizarea medicamentelor. Prezentarea produselor de uz pediatric din perspectiva autorității naționale responsabile cu siguranța medicamentelor poate fi un punct de plecare pentru cei care le creează, pentru cei care le eliberează și cei care le administrează.



Ghidul E11 al Conferinței Internaționale de Armonizare (ICH) referitor la cerințele produselor farmaceutice de uz uman a avut un efect nesemnificativ asupra dezvoltării medicamentelor pentru copii, atât în Statele Unite al Americii, cât și în Uniunea Europeană. Ulterior, urmând exemplul inițiativei legislative pediatrice de succes din SUA, Uniunea Europeană a adoptat Regulamentul pediatric nr. 1901/2006, care a intrat în vigoare în ianuarie 2007.

Introducerea reglementărilor pentru dezvoltarea medicamentelor pentru copii a avut un impact de anvergură referitor la modul în care se generează dovezile privind raportul beneficiu/risc al noilor tratamente pentru bolile pediatrice.

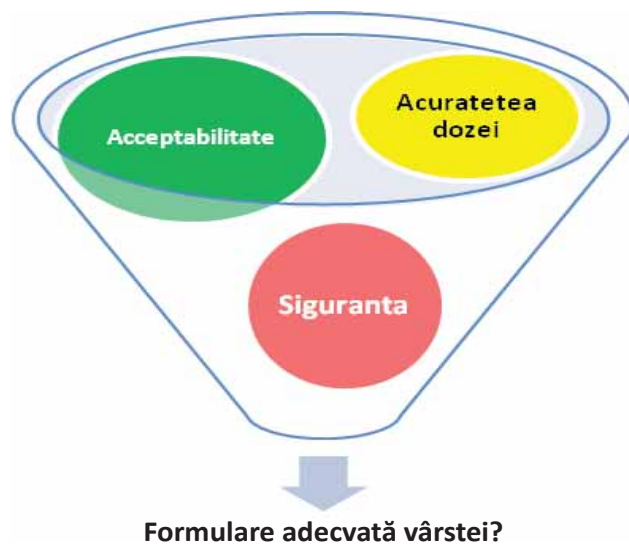
Obiectivele Regulamentului pediatric urmăresc realizarea unei cercetări clinice pediatrice etice și obținerea unor informații mai bune referitoare la medicamentele pediatrice care să conducă la disponibilitatea crescută a medicamentelor autorizate adecvate, a formulărilor și indicațiilor pentru copii.

Primul obiectiv al Regulamentului pediatric (CE) nr. 1901/2006 este realizarea și desfășurarea mai bună a cercetării și dezvoltării medicamentelor pentru copii. Această cercetare și dezvoltare trebuie să se desfășoare la nivelul adecvat de calitate științifică și să asigure siguranța pacienților.

Regulamentul UE nr. 1901/2006 privind medicamentele de uz pediatric furnizează cadrul necesar pentru înființarea Comitetului Pediatric (PDCO) în cadrul

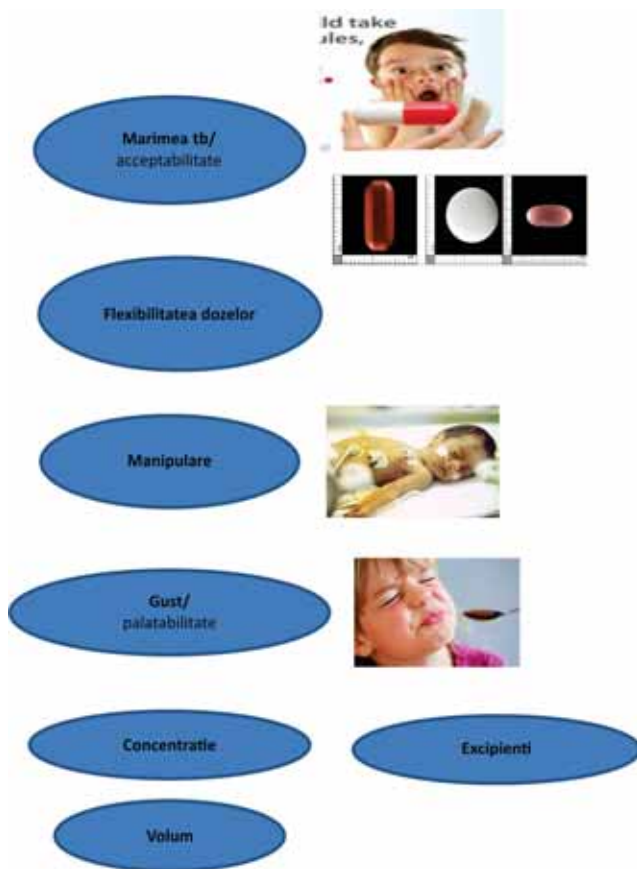
Agenției Europene a Medicamentului, care să supravegheze noile planuri de investigație pediatrică (PIP). În baza prevederilor Regulamentului pediatric, companiile farmaceutice sunt obligate ca, la depunerea unei cereri de autorizare de punere pe piață pentru un medicament nou, să trimită rezultatele studiilor efectuate la copii în acord cu plan de dezvoltare pediatrică adoptat sau o justificare pentru exceptarea sau amânarea efectuării studiilor incluse în PIP. Planul de investigație pediatrică (PIP) stabilește un program specific pentru dezvoltarea unui medicament adresat populației pediatrice. Scopul acestuia este să genereze datele necesare referitoare la calitatea, siguranța și eficacitatea unui medicament prin studii corespunzătoare astfel încât să susțină autorizarea unui medicament nou, a unei indicații sau formulări pentru utilizare pediatrică la toate subgrupurile de vârstă.

Autoritățile competente reglementează existența medicamentelor adecvate scopului pentru care au fost create în urma evaluării atente și cu un înalt nivel de competență științifică a documentației de autorizare în vederea punerii pe piață a unor medicamente de uz uman care să corespundă criteriilor de calitate, siguranță și eficacitate impuse de Uniunea Europeană. În mod evident autoritățile controlează numai unele aspecte ale dezvoltării medicamentelor, la copii sau la adulți. Responsabilitatea conducerii efective a studiilor revine companiilor farmaceutice care au agreat desfășurarea studiilor respective.



Aceste cerințe ar putea reprezenta minimul de cerințe, dar care nu sunt suficiente pentru o formulare pediatrică.

Formulările adecvate vârstei pentru nou-născuți, copii mici și copii înseamnă multe alte cerințe...



Caracteristici specifice populației pediatrice

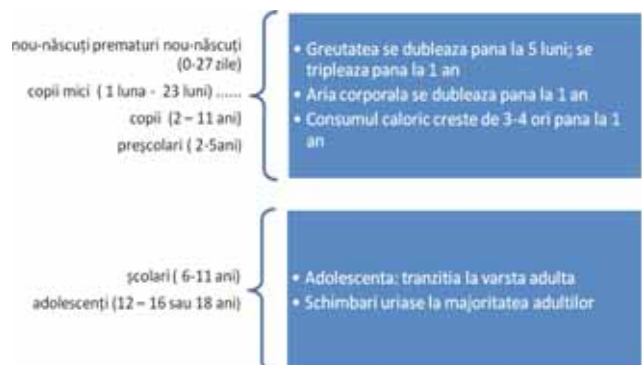


Copiii nu sunt adulți mici. Simpla reducere a dozelor de la adulți nu numai că ignoră diferențele fiziologice dintre grupele de vârstă, dar se asociază cu riscuri de dozare, erori de medicație și un număr mare de reacții adverse. În plus, la lipsa datelor de siguranță și eficacitate se adaugă lipsa formulărilor adecvate grupelor de vârstă pentru foarte multe medicamente. Procesele metabolice, fiziologice și psihologice inerente creșterii, de la naștere la maturitate, arată că aceștia nu pot fi considerați ca adulți mici și nici nu pot fi considerați ca un grup omogen în sine. Ca urmare, studiile clinice la adulți nu sunt neapărat predictive pentru copii. Astfel, în multe cazuri, studiile clinice vor fi efectuate pe copii de diferite vârste, în scopul de a demonstra că un medicament de uz pediatric este sigur și eficient la toate grupele țintă de vârstă pentru care este dezvoltat. Există o prăpastie a cunoașterii în acest

domeniu și încă există posibile motive de îngrijorări etice și populații limitate pentru anumite boli, dificultăți legate de desfășurarea studiilor la nou-născuți, de la motive logistice sau tehnice, lipsa infrastructurii adecvate, lipsa end-point-urilor adecvate și a instrumentelor de evaluare pediatrică validate.

Cu toate aceste dificultăți, există nevoie de studii la nou-născuți, deoarece studiile la adulți sau pe modele animale tinere nu pot prezice adecvat proprietățile farmacocinetice sau farmacodinamice la pacienții nou-născuți, extrapolarea datelor de la adulți la nou-născuți nu este posibilă, farmacocinetica la nou-născuți fiind extrem de variabilă.

Ghidul de investigare clinică a produselor medicamentoase de uz pediatric (CHMP/ICH/2711/99) face delimitarea populației pediatrice pentru ușurarea interpretării informațiilor:



Relațiile expunere răspuns rezultă din dispoziția și acțiunea medicamentului dependent de vârstă. Astfel se constată:

- Diferențe în mărimea și rata de absorbție extra-vasculară
- Compoziția modificată a organismului influențează distribuția
- Ontogenie semnificativă a transportorilor și enzimelor de metabolizare a medicamentului
- Influența dinamică a dezvoltării pe funcția renală
- Impactul dezvoltării asupra acțiunii/efectului medicamentului.



Coordonatele generale care stau la baza elaborării formei dozate a unui medicament pediatric:

1. Grupele țintă de vârstă: sub termenul generic de pediatrie este cuprinsă o perioadă de creștere și dezvoltare rapidă a organismului uman, cu o evoluție

rapidă a organelor și sistemelor care-l coordonează, fără precedent pe toată perioada vieții.

2. Efectul substanțelor active și a excipienților: dozele administrate sunt direct determinate de gradul de maturitate al organismului, de greutatea individului, suprafața corporală, înregistrând variații importante de la nou-născuți la adolescenți.

3. Tipul și durata tratamentului versus calea de administrare și frecvența administrării: comportamentul pacienților în cazul unor boli acute sau pe termen lung, corelat cu vârsta va influența major modul de administrare al medicamentului și compoziția sa; de exemplu, în caz de febră sau dureri vor fi preferate formele lichide orale sau parenterale sau chiar rectale, în cazul unor maladii de durată, vor fi preferate formele solide pentru copii cu vârste peste 3 ani sau lichide.

4. Proprietățile medicamentului influențează direct acceptabilitatea: palatabilitatea, caracterele organoleptice sau diverse senzații de durere, usturime, care trebuie și ele cunoscute.

5. Administrarea sigură și ușoară asigură rigurozitatea tratamentului de către personalului autorizat sau de către supraveghetori. Dispozitivul de administrare trebuie proiectat și ales astfel încât să completeze toate celelalte proprietăți și calități ale medicamentului.

Din punct de vedere farmacologic dezvoltarea medicamentelor pediatrice urmărește biodisponibilitatea corelată cu stabilirea dozei și frecvenței administrării substanțelor active. Elementele principale care stau în atenția celor ce dezvoltă un astfel de produs sunt:

- absorbția la nivelul mucoaselor, țesutului muscular, pielii, plămânilor;
- distribuția și proporția apă/grăsimi în organismul copiilor și legăturile proteice care se stabilesc cu moleculele de compuși activi;
- metabolismul (hepatic);
- eliminarea (pe cale renală/digestivă).

Reglementări și ghiduri relevante pentru dezvoltarea formulărilor de uz pediatric

Ghiduri generale

– *Document de Reflecție: Selectarea formulărilor pentru populația pediatrică* (EMA/CHMP/PEG/194810/2005)

– *Excipienții în dosarul pentru cererea de autorizare de punere pe piață a unui medicament* (EMA/CHMP/QWP/396951/2006) (ghidul referitor la excipienții în documentația de autorizare a unui medicament (CHMP/QWP/396951/2006)

– *ICH Q8: Notă de ghidare pentru dezvoltarea farmaceutică* (EMA/CHMP/167068/2004)

– *Excipienții de pe eticheta și ambalajul medicamentelor de uz uman* (NtA Volume 3B) (ghidul referitor la declararea excipienților în RCP și prospect/etichetă (CPMP/463/00)

Ghiduri specifice formulărilor pediatrice

- **Ghid referitor la investigarea medicamentelor la prematuri și nou născuți** (EMA/536810/2008)
- **Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use** (EMA/CHMP/QWP/180157/2011) - Ghidul privind dezvoltarea farmaceutică medicamentelor de uz pediatric, recent intrat în vigoare, care prezintă schema logică de decizie și justificare a alegerii componentelor dintr-o formulare.
- **Ghid OMS: dezvoltarea farmaceutică a medicamentelor pediatrice: puncte de luat în considerare pentru dezvoltarea farmaceutică**

Opiniile științifice ale CHMP

Legislația din domeniul alimentar inclusiv opiniile științifice de siguranță a alimentelor (The European Food Safety Scientific Opinions (EFSA)

- Directiva 2006/52/EC (aditivi alimentari)
- Directiva 94/35/EC (îndulcitori)
- Directiva 94/36/EC (coloranți)
- Directiva 2009/35/EC (coloranți în medicamente)

Alegerea formei farmaceutice dozate

Una dintre cele mai importante probleme în dezvoltarea unui medicament pediatric este găsirea formei farmaceutice adecvată cu vârsta pacientului.

Este cunoscută acceptabilitatea și preferința copiilor pentru diferite forme farmaceutice pediatrice.



Vârsta copilului, starea de sănătate individuală, comportamentul, mediul și gradul de cultură sunt considerați parametri determinanți ai acceptabilității și preferinței copilului. Cu toate acestea, dezvoltarea farmaceutică inițială a medicamentelor de uz pediatric ar trebui să se concentreze pe un număr minim de forme farmaceutice acceptabile, care sunt capabile să satisfacă majoritatea copiilor din grupele de vârstă țintă. Acest lucru poate fi realizat prin dezvoltarea de

medicamente în forme dozate care să faciliteze administrarea și acceptarea pentru copii de diferite vârste, provenind și trăind în medii cu diverse grade de civilizație și înțelegere a actului medical și terapeutic. Dezvoltarea unui medicament și realizarea lui se vor regăsi în toată documentația de autorizare a produsului atât în dosarul medicamentului de investigație clinică pediatrică, cât și în modulul 3 – calitate, al cererii de autorizare, precum și în informațiile produsului (Rezumatul caracteristicile produsului – RCP), prospect, etichetare) și vor argumenta compoziția, alegerea formei farmaceutice, selectarea ambalajului etc.

În Regulamentul pediatric nu se menționează expresia „formulare adecvată vârstei”, dar se cere cu claritate adaptarea formulărilor existente sau nou propuse și măsurile care trebuie luate în acest sens. Adaptarea nu se referă numai la vârstă, ci mai degrabă la „măsuri” de

adaptare a dozei, concentrației, compoziției (excipienți, conservanți, coloranți, aromatizanți...), acceptabilității, formei farmaceutice legate de calea de administrare și lasă loc potențialelor căi pentru realizarea acestora.

Regulamentul cere industriei să propună adaptarea sau dezvoltarea unor noi formulări în etapele timpurii ale dezvoltării medicamentului de uz pediatric. Termenele dezvoltării pediatrice sunt strâns legate de dezvoltarea medicamentului pentru adulți. Din cauza multor aspecte nesigure ale dezvoltării medicamentului pentru populația adultă, dezvoltarea pediatrică întârzie de multe ori și îi urmează dezvoltării medicamentului pentru adulți.

Sunt suficiente date?



Corelarea formelor farmaceutice dozate cu grupele de vârstă

Cale de administrare	Forma farmaceutică dozată	Nou-născuți prematuri	Nou-născuți (0-28 zile)	Copii mici (1 lună - 2 ani)	Copii preșcolari (2-5 ani)	Copii școlari (6-11 ani)	Adolescenți (12-16/18 ani)
ORAL							
	Soluții, picături	2	4	5	5	4	4
	Emulsii /suspensii	2	3	4	5	4	4
	Pulberi, granule	2	4	5	4	4	4
	Efervescente	2	4	5	5	4	4
	Comprimate	1	1	1	3	4	5
	Capsule	1	1	1	3	4	5
	Orodispersabile	1	2	3	4	5	5
	Comprimate masticabile	1	1	1	3	5	5
PARENTERAL							
	Soluții i. v.	5	4	4	4	4	3
	i. m.	3	3	3	4	4	3
	s. c.	4	4	4	4	4	3
	Sisteme de pompare	5	4	4	4	4	3
PULMONAR							
	Nebulizatoare	2	3	4	5	4	3
	Inhalatoare pentru lichide prin sprayere (MDI/Spacer)	1	3	4	5	4	4
	Inhalatoare pentru pulberi (DPI)	1	1	3	4	5	5
NAZAL							
	Soluții	3	4	4	4	4	4
	Forme semisolid	2	3	3	4	4	4
OCULAR							
	Picături oftalmice	3	4	4	4	5	5
	Forme semisolid	2	3	4	4	4	4
CUTANAT (TOPIC) / TRANSDERMIC							
	Unguente, creme, geluri	4	4	4	5	5	5
	Forme lichide	4	4	4	5	4	4
	Plasturi transdermici	1	2	2	4	4	5
RECTAL							
	Supozitoare	4	5	5	4	3	2
	Capsule rectale	2	3	4	4	4	3

Legenda: Neutilizat / Neacceptat; Utilizat cu probleme / Acceptat cu rezerve; Utilizat / Acceptat, dar nu preferat; Utilizat / Acceptat cu preferință; Cel mai utilizat / acceptat fără probleme (bine acceptat)

Studii amănunțite au condus la elaborarea unei scheme care indică orientativ căile de administrare și formulările specifice categoriilor de vârstă prezentate.

Tabelul redă foarte sugestiv acceptabilitatea formelor farmaceutice dozate și căile de administrare în funcție de categoriile de vârstă delimitate. Este de remarcat că există forme farmaceutice eficiente doar pentru câteva categorii de vârstă țintă. De exemplu, formele solide, orale sunt neindicate categoriei de nou-născuți și copiilor mici în cazul cărora se va opta pentru forme lichide, parenterale sau chiar orale. Comitetul Pediatric (PDCO) la nivelul EMA a editat documente științifice (ghiduri, reflection papers, concept papers) care stau la dispoziția tuturor cercetătorilor și specialiștilor în formulări pediatrice.

Una dintre problemele importante ale medicației pediatrice o constituie modul în care sunt acceptate produsele, cu efect direct asupra siguranței și eficacității produsului. Acceptarea unui medicament este determinată de câteva caracteristici clar identificate:

- Gust (palatabilitate), mărime, formă, textură
- Aspect (culoare, formă, marcaje)
- Complexitatea administrării de către supraveghetor sau chiar pacient
- Doza terapeutică: volum, număr de comprimate
- Frecvența și durata tratamentului
- Dispozitivul de administrare
- Ambalajul primar inclusiv modul de închidere
- Mod de administrare și posibilul disconfort imediat sau apărut ulterior (durere, ...)
- Formularea medicamentului pentru populația pediatrică

Caracteristicile formulărilor legate de particularități ale substanțelor active și excipienților, căi de administrare, forme farmaceutice dozate, sisteme de ambalare și dispozitive de administrare sunt elemente definitorii ale dezvoltării produselor de uz pediatric.

Substanța activă și excipienții

Caracteristicile fizico-chimice ale unei substanțe active influențează major eficacitatea medicamentului: solubilitatea, compatibilitatea și stabilitatea în diverși solvenți, la diverse valori ale pH-ului, caracteristicile microbiologice, transformarea polimorfă. În funcție de formularea aleasă și grupul de vârstă țintit, se recomandă ca forma selectată a substanței active (acid/bază, sare, polimorf etc.) să fie atent aleasă din faza preliminară a dezvoltării farmaceutice. De asemenea, proprietățile olfactive influențează major forma farmaceutică ce va fi aleasă, știut fiind că substanțele active au, în general, un gust neplăcut ceea ce le face improprii administrării orale.

Excipienții, compuși chimici considerați ca inactivi farmacologic, pot cauza reacții adverse în mod special categoriilor de vârstă mică (prematuri, nou-născuți, copii mici), care nu au aceeași capacitate de a metaboliza și elimina astfel de compuși precum adulții.

În dezvoltarea unui medicament de uz pediatric, alegerea excipienților se va face având în vedere următoarele:

- Funcția excipientului și posibile alternative de înlocuire
- Siguranța produsului față de grupa de vârstă țintă, în cazul administrării unei doze zilnice
- Durata tratamentului (doza zilnică timp de câteva zile versus câteva săptămâni sau luni)
- Gravitatea bolii versus alternative terapeutice
- Acceptabilitatea pacientului, inclusiv palatabilitatea
- Alergii și sensibilitate
- Ghidurile EMA, ICH și ale Comisiei Europene, cu precădere ghidul referitor la excipienții în documentația de autorizare a unui medicament (CHMP/QWP/396951/2006) și ghidul referitor la declararea excipienților în RCP și PL (CPMP/463/00)

În urma studiului efectului diversilor compuși utilizați ca excipienți în formulări farmaceutice de uz pediatric, au fost stabilite grupe de substanțe pentru care au fost emise indicații speciale. Sunt nenumărate cazuri în care excipienții utilizați în formulări pentru adulți sunt contraindicați sau chiar interziși în medicamentele pediatrice.

Tabelul alăturat prezintă excipienți comuni în industria farmaceutică ce pot provoca diverse reacții copiilor mici sau celor sensibili:

Excipient	Cale de administrare	Reacții adverse, efecte
Nou-născuți și copii mici (cu vârste mai mici de 6 luni)		
Alcool benzilic	Oral, parenteral	Neurotoxicitate, acidoza metabolică
Alcool etilic	Oral, parenteral	Neurotoxicitate
Polietilenglycol (Macrogoli)	Parenteral	Acidoza metabolică
Polisorbat 20 sau 80	Parenteral	Afecțiuni ale ficatului și rinichilor
Propilenglycol	Oral, parenteral	Spasme, neurotoxicitate hiperosmolaritate, pacienți cu insuficiență renală
Săruri de aluminiu	Oral, parenteral	Encefalopatie, anaemiamicrocitică, osteodistrofie
Pacienți hipersensibili		
Azo-derivați	Oral	Urticarie, bronhoconstricție, angioedem

Excipient	Cale de administrare	Reacții adverse, efecte
Clorura de benzalconiu	Oral, nazal și ocular	Bronhoconstricție
Clorocrezoli	Parenteral	Reacții anafilactice
Dextran	Parenteral	Reacții anafilactice
Ricinoleat de macroglicerol	Parenteral	Reacții anafilactice
Parabeni	Oral, parenteral ocular, topic	Alergii, dermatite de contact
Acid sorbic	Topic	Dermatite de contact
Amidon	Oral	Boala celiacă indusă de gluten
Sulfiiți, bisulfiiți	Oral, parenteral	Astm, raches, tulburări abdominale
Ceruri	Topic	Dermatite de contact, urticarii
Pacienți cu tulburări metabolice		
Aspartam	Oral	Fenilketonuria
Fructoză	Oral, parenteral	Intoleranță ereditară la fructoză
Lactoză	Oral	Intoleranță la lactoză, diaree
Sorbitol	Oral	Intoleranță ereditară la fructoză
Sucroză	Oral, parenteral	Intoleranță ereditară la fructoză

Studiul efectului excipienților utilizați în preparate de uz pediatric, a condus la delimitarea unor grupe chimice cu indicații speciale, deseori până la interdicția utilizării pentru aceste categorii de pacienți.

Conservanții din categoria benzoaților (alcool benzoic sau acid benzoic) nu se vor folosi în formulări pentru nou-născuți deoarece cresc riscul apariției icterului.

Antioxidanții, excipienți utilizați pentru creșterea stabilității produselor, care alături de conservanți au și rol antimicrobian, sunt restricționați și trebuie justificați în general în cazul medicamentelor și cu atât mai mult pentru cele de uz pediatric.

Îndulcitorii joacă un rol important în medicamentele pentru copii și adolescenți, deoarece caracteristicile organoleptice modificate de substanța activă generează greutate în administrarea produselor. Alegerea agentului de îndulcire și concentrația acestuia, efectele secundare generate trebuie să fie cunoscute și justificate. Îndulcitorii naturali (sucroza, fructoza) sunt interziși copiilor cu diabet sau cu intoleranță la fructoză, în timp ce îndulcitorii sintetici (sorbitol, xilitol, aspartam) au alte restricții care îi fac utilizabili cu precauții speciale.

Coloranții trebuie utilizați numai în cazuri bine justificate, deoarece, datorită structurilor chimice azo-derivați (tartrazina, galben amurg) chinoline, xantani, prezintă caracter alergen și carcinogen. Din aceste motive, utilizarea coloranților este strict

reglementată de Directiva 2009/35/EC, Directiva 94/36/EC și Directiva 78/25/EC.

Utilizarea aromatizanților în formulările pediatrică trebuie să țină seama de considerente fiziologice și psihologice care conduc la acceptarea sau respingerea de către copiii a unui medicament. Spre deosebire de adulți, copiii nu au abilitatea de a recunoaște un gust anume dintr-o aromă, dar asociază gusturile cu senzații prealabile plăcute sau neplăcute. Medicamentele în a căror compoziție intră arome vor fi testate pe voluntari, iar în specificația de calitate vor fi incluse teste corespunzătoare de verificare.

Literatura de specialitate menționează aromele specifice asociate unor senzații de bază.

Gust	Aromă specifică asociată
acid	Vișine, lămâie, lime, mandarine, portocala, căpșuni
alcalin	Banane, caramel, fructul pasiunii, piersici, lemn dulce
amar	Ciocolată, grapefruit, fructul pasiunii, piersici, lemn dulce
sărat	Caramel, lămâie, portocală vanilie
dulce	Banane, caramel, ciocolată, vanilie

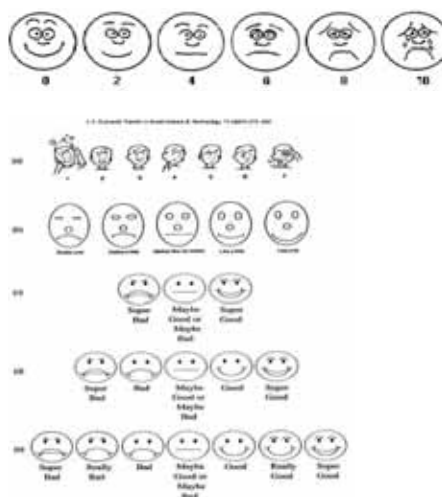
Medicamentele în a căror compoziție s-au folosit arome vor trebui testate pe voluntari, iar în specificația de calitate vor fi incluse teste corespunzătoare de verificare.

Taste receptors



Gustul formulării trebuie evaluat la copii folosind scala cu cinci puncte hedonice (expresia facială). Percepția globală a gustului trebuie să reflecte gustul inițial, gustul de după, aroma și textura formulării. Interesant, dar gustul este studiat rar la copii chiar și pentru formulările comerciale disponibile.

Metodologie adecvată vârstei pentru testarea gustului.



Alegerea modului și a dispozitivului de administrare

În timpul dezvoltării farmaceutice, alegerea modului de administrare este parte integrantă din procesul de elaborare a produsului având în vedere importanța administrării cu exactitate a dozei terapeutice.

Alegerea formei dozate și calea de administrare a unui medicament nou trebuie să se facă în urma analizei avantajelor și dezavantajelor pe care le prezintă față de grupul de vârstă țintit, luând în considerare proprietățile substanței active, excipienții utilizați, dispozitivul de administrare, riscul erorilor de administrare și acceptabilitatea pacienților.

Administrarea dozei terapeutice trebuie să fie cât mai exactă, mai ales când medicamentul se comercializează în ambalaje multidoză. De aceea, ambalajul și sistemul de închidere vor fi alese în funcție de grupul de vârstă țintă. Astfel, pentru adolescenți se pot alege ambalaje discrete, ușor de manevrat sau de transportat, iar pentru copii ambalajul va fi comod pentru supraveghetori, dar cu închidere securizată față de copii.

Alegerea mărimii ambalajului se va face în strânsă legătură cu doza recomandată, cu durata tratamentului, cu precauție față de eventuale erori de medicație. Se va lua în considerare supradozarea, ingestia accidentală totală, acceptabilitatea pacientului. Erorile de medicație în cazul nou-născuților sunt determinate de cele mai multe ori de calculul greșit al dozelor sau diluțiilor necesare sau de formulări inadecvate. Administrarea medicamentelor către copiii prematuri sau nou-născuți prezintă probleme deosebite legate de limitarea doar la câteva tipuri de forme farmaceutice dozate, la toxicitatea excipienților. Administrarea intravenoasă, cea mai frecventă, este restricționată de numărul redus de locuri de aplicare, folosit concomitent și pentru nutriție, de dispozitivele de administrare create special, de toleranța locală și toxicitatea preparatelor.

Administrarea orală este limitată la produse lichide care trebuie să se găsească, de preferință, în ambalaje unidoză, pentru a evita pe cât posibil utilizarea conservanților sau antioxidanților. De asemenea, și medicamentele solide (granule, pulberi) vor fi prezentate, preferabil, tot în ambalaje unidoză. Condiția esențială este ca producătorul să se asigure că doza eliberată din ambalaj este doza terapeutică, iar riscul subdozării sau supradozării este minim.

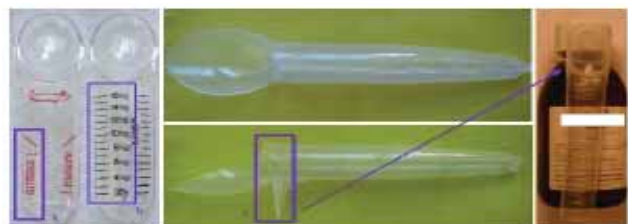
Concentrația substanței active trebuie calculată astfel încât medicamentul să poată fi administrat fără

diluție, deoarece diluțiile înainte sau după măsurarea dozei terapeutice sunt contraindicate, din cauza pierderilor însemnate de compuși activi, deci subdozări ale medicamentului.

Această grijă deosebită este dovedită de obligativitatea ca ambalajele multidoză să fie însoțite de dispozitive care să permită măsurarea dozelor în funcție de diverși parametri ca vârstă sau greutate sau ambele, cât și de multitudinea de variante existente pe piață. Ca o dovadă a acestei atenții este evoluția în timp a acestor măsuri dozatoare de la flacoane gradate la lingurițe marcate.



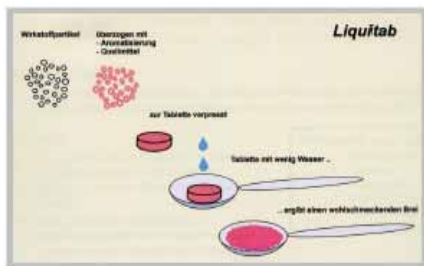
Din dorința unei corecte administrări a dozei terapeutice, au fost create diverse variante de lingurițe dozatoare atașate flaconului.



Altă variantă, mai evoluată, sunt seringile dozatoare, mai exacte, mai ușor de utilizat, cu gradații mixte în kilogram-corp, cât și în ml.



Necesitatea dozărilor cât mai exacte a condus la dezvoltarea ambalajelor unidoză cu formă adecvată unei administrări cât mai ușoare. În acest fel au fost dezvoltate medicamente sub formă de granule sau pulberi ambalate direct în dispozitivul de administrare care prin solubilizare se administrează direct (tehnologie Parvulet).



similar: Parvulet technology.

Acestea sunt doar câteva exemple de produse existente care demonstrează eforturile celor care dezvoltă medicamente de uz pediatric. Industria farmaceutică este în continuă căutare și dezvoltare de produse și modalități de administrare eficiente și sigure.

CONCLUZII

- Recunoașterea copiilor ca o categorie specială de pacienți a condus la elaborarea medicamentelor specifice într-un cadru legal adecvat.
- Importanța medicației copiilor a determinat diversificarea și dezvoltarea de forme și tehnologii specifice.
- Regulamentul Pediatric 1901/2006 a stimulat dezvoltarea formulărilor pediatrice, dar și a ghidurilor și celorlalte reglementări din domeniu.
- Armamentariul de reglementări specifice domeniului pediatric, deși s-a îmbunătățit, dar încă rămân multe de făcut pentru rezultate mulțumitoare.
- Atenția și eforturile cercetătorilor către sănătatea și siguranța copiilor este fără limite, fapt dovedit de rigurozitatea și seriozitatea acordată acestei probleme.

BIBLIOGRAFIE

1. **Brasseur D.** Paediatric research and the regulation „better medicines for the children in Europe”. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011 May; 67Suppl 1:1-3.
2. **Cram A, Breitkreuz J, et. al.** Challenges of developing palatable oral paediatric formulations. *International Journal of Pharmaceutics.* 2009;365:1-3
3. **Donnelly F.** EU initiatives for research involving children. *Eur J Pediatr.* 2008 Jul;167(7):837-8. Epub 2008 Feb 6. PubMed PMID: 18253749
4. EMA/CHMP/QWP/805880/2012 Rev. 2 Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use
5. EMA/432389/2011- Report - Workshop on Paediatric Formulations for Assessors in National Regulatory Agencies
6. European Commission: A guideline on summary of product characteristics (SmPC) September 2009, 2009. Available at: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/mpc_guideline_rev2_en.pdf
7. European Medicines Agency with its Paediatric Committee: 5-year Report to the European Commission, General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation, 8 July 2012, EMA/428172/2012
8. **Jorg Breitkreutz** – Novel drug formulations for children, Copenhagen 22.07.2010
9. **Hirschfeld S, Saint Raymond A.** Pediatric regulatory initiatives. *Pediatric Clinical Pharmacology. Handbook of Experimental Pharmacology.* 205 (pp 245-268), 2011
10. ICH Topic E 11 Clinical investigation of medicinal products in the paediatric population. CPMP/ICH/2711/99, 2001. Available at <http://bit.ly/ll3gOG>
11. **Ruperto N, Eichler I, Herold R et al.** A European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency (Enpr-EMA). *Arch Dis Child* doi, 2011: 10.1136/archdischild-2011-300286
12. Regulation (EC) no 1901/2006 of the European parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. Official Journal of the European Union 2006; L 378: 1-19. Available at: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_en.pdf
13. **Saint Raymond A.** Regulatory aspects of drug development in children: change and resistance to change. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2010 Sep;3(5):593-5
14. **P. Gauthier, J.M. Cardot.** Developing Drugs for Children and the Adjustment of Medication – Is it a New Challenge or an Adaptation of Past Ideas, *J. Pers. Med.* 2011, 1, 5-16, doi: 10.3390/jpm1010005