

1. POSTAĆ LEKU DOSTOSOWANA DO WIEKU DZIECKA
2. NOWE POSTACIE LEKU I DROGI PODANIA
3. LEKI POZAJELITOWE
4. BADANIA ROZWOJOWE
5. SYSTEMY DOZUJĄCE
6. INFORMACJA O LEKU
7. LEKI RECEPTUOWE
9. WNIOSKI

Droga podania/ Postać leku	Wczesniaki	0-28 dni	1 mies. –2 lata	od 2 do 5 lat	od 6 do 11 lat	od 12 do 16/18 lat
Doustna						
Roztwory/Krople	2	4	5	5	4	4
Emulsje/Zawiesiny	2	3	4	5	4	4
Granulaty musujące, Tabletki musujące	2	4	5	5	4	4
Proszki/Formy wielozbiornikowe	1	2	2	4	4	5
Tabletki	1	1	1	3	4	5
Kapsułki	1	1	1	2	4	5
Formy ulegające rozpadowi w jamie ustnej	1	2	3	4	5	5
Tabletki do rozgryzania i do żucia	1	1	1	3	5	5

EMA, 2005

The diagram illustrates three types of oral dosage forms: **Minitabletki** (1.5-3 mm), **Peletki** (0.5-2 mm), and **Granulaty** (0.3-1.2 mm). To the left, a photograph shows a large white tablet, several smaller white granules, and a ruler for scale.

Polykane z napojami lub płynnym pożywieniem

Wiek?

całkowita akceptacja przez dzieci w wieku 4 lat i starsze
2-4 lata – zwykłe brak problemów z polykaniem, lecz często występuje (niepokożące) żucie (Thomson et al. 2010)

Lamisil Oral Granules (2 mm)
> 4 r.ż.; 30, 45 lub 60 minitabletek

Produkty przeznaczone dla szerokiej grupy wiekowej – łatwy dobór dawki

Powlekanie i modyfikacja uwalniania

Potrzeba leków o przedłużonym uwalnianiu (zmniejszenie częstotliwości dawkowania)

Nowe postacie leku

- Formy „mikroziarnikowe”
- Formy szybko rozpuszczalne/rozpadające się
 - Lamelki „Oplátky”
 - Liofilizaty
 - Tabletki

Możliwości:
jednostki wielozbiornikowe mukoadhezyjne

„Orodispersible” (<3 min)
„Orally disintegrating” (<60 s)

pastylki, tabletki do żucia, gumy do żucia, granulaty musujące, pasty

Technologie chronione patentem- wymagane licencje → Wysoki koszt produkcji

Alternatywne drogi podania:

Transdermalnie
Donosowo
Do płuc
Do odbytnicy

Do płuc

Profil oddechowy zależy od wieku

Konieczność dostosowania dozy podawanej

Niewłaściwe do podania leków o działaniu ogólnym

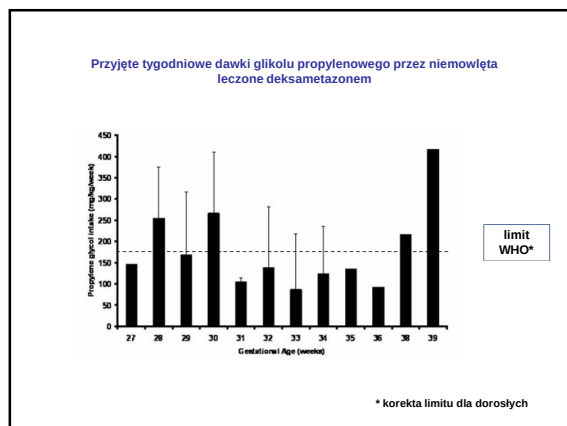
Our solution: The helping friend

The Activator Inhaler™. Functionality

NIEBEZPIECZNA TERAPIA POZAJELITOWA U DZIECI

- Błędy w obliczeniach
- Błędy w odmierzaniu dawki
- Objętości trudne do odmierzania
- Nieodpowiednie roztwory rocieńcające
- Brak standaryzowanego postępowania
- Zwiększone ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego
- Substancje pomocnicze toksyczne (np. alkohol benzylowy)
- Interakcje przy jednoczesnym podawaniu różnych leków

Substancja pomocnicza	Sposób podania	Działania niepożądane
Dzieci parują i zmienia życie		
Alkohol benzylowy	Doustnie, parenteralnie	Neurotoksyczność, kwasica metaboliczna
Etanol	Doustnie, parenteralnie	Neurotoksyczność
Glikol propylenowy	Doustnie, parenteralnie	Neurotoksyczność, hipercapnia
Glikol polietylenowy	Parenteralnie	Kwasica
Polisorbat 20 lub 80	Parenteralnie	Wzrost ciśnienia krwi i nerek
Dzieci nie wiedzą, jak to zrobić		
Barwniki azowe	Doustnie	Pokrzywka, zżeglenie oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy
Chlorek benzalkoniowy	Doustnie, do oka	Zwężenie oskrzeli
Chlorokrezol	Parenteralnie	Reakcje anafilaktyczne
Dekstran	Parenteralnie	Reakcje anafilaktyczne
Sorbitol	Doustnie, donosowo, do oka, na skórę	Alergie, kontaktowe zapalenie skóry
Skrobia	Doustnie	Celiakia indukowana glutenem
Dzieci ze schorzeniami metabolicznymi		
Aspartam	Doustnie	Fenylketonuria
Fruktoza	Doustnie, parenteralnie	Nietolerancja fruktozy
Laktoza	Doustnie	Nietolerancja laktozy, biegunki
Sorbitol	Doustnie	Nietolerancja fruktozy
Cukierka	Doustnie, parenteralnie	Nietolerancja fruktozy



Stucki et al.

Distribution of Measured Drug Dosages

Drug	n	±10%	±11-20%	±21-50%	±51-100%	±100%	%
Fentanyl							
10 µg/mL	91	25 (27)	18 (20)	22 (24)	10 (11)	9 (10)	53
20 µg/mL	7	1 (14)	0	3 (43)	2 (29)	1 (14)	86
25 µg/mL	9	3 (33)	2 (22)	1 (11)	1 (11)	2 (22)	44
50 µg/mL	43	41 (95)	0	0	2 (5)	0	5
Thiopental							
5 mg/mL	5	1 (20)	1 (20)	1 (20)	1 (20)	1 (20)	44
25 mg/mL	41	30 (73)	13 (32)	15 (37)	3 (7)	0	
50 mg/mL	4	3 (75)	1 (25)	0	0	0	
Atarcuria							
1 mg/mL	5	1 (20)	2 (40)	2 (40)	0	0	
2.5 mg/mL	117	98 (84)	14 (12)	5 (4)	0	0	
5 mg/mL	32	25 (79)	4 (13)	2 (7)	0	1 (3)	
Lidocaine							
10 mg/mL	150	148 (99)	0	0	2 (1)	0	
Total distributions	500	355 (71)	55 (11)	50 (10)	20 (4)	20 (4)	

* 0.1 mg/mL to 0.1 mg/mL solution.
* 0.1 mg/mL to 0.1 mg/mL solution.
* 0.1 mg/mL to 0.1 mg/mL solution.

OBSZARY BADAWCZE

- Formy akceptowane przez dzieci
- Maskowanie smaku (+ ocena smaku)
- Preparaty recepturowe
- Substancje pomocnicze
- Urządzenia aplikujące/dozujące

Niedostępna wiedza o akceptacji przez dzieci:

- różnych postaci leku
- podawanych objętości
- rozmiarów postaci leku
- smaku

Istotne zagadnienia:

- Droga podania
- Forma leku
- Skład leku
- Miarki i aplikatory

IDEALNA FORMA LEKU PEDIATRYCZNEGO

- Mała dawka, nieczęste podanie
- Aplikacja tylko minimalnie zaburza normalny styl życia
- Aplikacja wygodna, łatwa, nie stwarzająca ryzyka błędów
- Atrakcyjny wygląd
- Niski koszt
- Jeden produkt leczniczy dla jak największej grupy wiekowej
- Dostateczna trwałość
- Maksymalnie ograniczona ilość substancji pomocniczych (nietoksycznych)
- Nieskomplikowany proces produkcji
- Oplacalność produkcji przez długi czas

(Nunn and Williams, 2005)

Doustne płynne postacie leku

Potrzebne standaryzowane i odpowiednio dobrane miarki

Aktualne sposoby odmierzania są źródłem poważnych odchyleń w ilości odmierzanego leku (błąd dawki do 200%)



← 2,5 ml

Azytromycyna proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

PRZYGOTOWANIE ZAWIESINY DO STOSOWANIA DOUSTNEGO

Wodę potrzebną do przygotowania zawiesiny najlepiej odmierzyć strzykawką dozującą.

1. Butelka zawiera granulat, z którego po dodaniu wody powstaje zawiesina do stosowania doustnego.
2. Wcisnąć nakrętkę butelki i obrócić ją w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara.

3. W przypadku leku Sumamed forte, 200 mg/5 ml, granulat do sporządzania 15 ml zawiesiny doustnej należy odmierzyć 8 ml przygotowanej, wystudzonej wody

a) do sporządzania 20 ml zawiesiny doustnej należy dodać 9,5 ml przygotowanej, wystudzonej wody. Odmierzyć załączoną strzykawką 2 razy po 3 ml i raz 3,5 ml wody i dodać do butelki z lekiem.

b) W przypadku leku Sumamed forte, 200 mg/5 ml, granulat do sporządzania 30 ml zawiesiny doustnej należy odmierzyć 14,5 ml przygotowanej, wystudzonej wody

c) do sporządzania 37,5 ml zawiesiny doustnej należy dodać 16,5 ml przygotowanej, wystudzonej wody. Odmierzyć załączoną strzykawką 3 razy po 4 ml i raz 4,5 ml wody i dodać do butelki z lekiem.



Niebezpieczeństwa związane z dzieleniem tabletek

- występuje niejednorodność dawki podanej dziecku
- dzielenie na zbyt wiele części
- omyłkowe dzielenie tabletki i przedłużonym uwalnianiu
- nieprzewidywalna farmakokinetyka

Euthyrox

Niemowlętom należy podawać dawkę dobową jednorazowo, co najmniej 1/2 godziny przed pierwszym posiłkiem. Tabletkę należy rozpuścić w małej ilości wody i powstałą w ten sposób zawiesinę (przygotowaną zawsze bezpośrednio przed podaniem) podać się z niewielką, dodatkową ilością płynu.

DAWKOWANIE

Liczne błędy w obliczaniu i odmierzaniu dawek
Słaba dokładność odmierzania dawki

Dosage: Pediatric patients 3 months and older: Based on the amoxicillin component (600 mg/5 mL), the recommended dose of AUGMENTIN ES-600 is 90 mg/kg/day divided every 12 hours, administered for 10 days (see chart below).

Body Weight (kg)	Volume of AUGMENTIN ES-600 providing 90 mg/kg/day
8	3.0 mL twice daily
12	4.5 mL twice daily
16	6.0 mL twice daily
20	7.5 mL twice daily
24	9.0 mL twice daily
28	10.5 mL twice daily
32	12.0 mL twice daily
36	13.5 mL twice daily

Pediatric patients weighing 40 kg and more: Experience with AUGMENTIN ES-600 (600 mg/5 mL formulation) in this group is not available.

Adults: Experience with AUGMENTIN ES-600 (600 mg/5 mL formulation) in adults is not available and adults who have difficulty swallowing should not be given AUGMENTIN ES-600 (600 mg/5 mL) in place of the 500-mg or 875-mg tablet of AUGMENTIN.

AGENCJE REJESTRACYJNE odpowiedzialne za prawidłową informację o leku

- Dawkowanie ~~mg/kg~~ ½ lub ¼ tabl.
- Tabletki – sposób podania dla dzieci

Pediatryczna forma (i dawka) nie istnieje
= produkcja nieopłacalna

Receptura apteczna

- użycie leku poza wskazaniami („off-label“)
- podanie właściwej dawki

Tabletki dla dorosłych

Proszek w kapsułkach
(Belgia, Francja, Polska)
Ostateczna forma aplikacyjna przygotowana jest przez opiekuna dziecka

Zawiesina doustna
Uniwersalne fazy rozpraszające
(Anglia, USA, Szwecja)

Ora-Blend™ SF
Oral Suspending Vehicle

Ora-Blend™ SF is a flavored oral suspending vehicle used to simplify the process involved in the extemporaneous compounding of oral suspensions. Medicated powder can be incorporated into Ora-Blend™ SF to form elegant, uniform, and physically stable suspensions.

RECEPTURA APTECZNA W USA

Lizaki
Gumy do żucia
Pastylki żelowe
Pastylki twarde

Powszechnie dostępne są substancje lecznicze „pro receptura”

- Mniejsze problemy z ustaleniem trwałości
- Standardowe receptury
- Stężenie substancji leczniczej nie jest ograniczone zawartością substancji pomocniczych w tabletce
- Mogą być sporządzane roztwory doustne

INDUSTRY VERIFIED PREPARATIONS
Preparaty recepturowe zweryfikowane przez przemysł

Agencje rejestracyjne planują wprowadzić wymaganie umieszczania w ChPL szczegółowych instrukcji dotyczących sporządzania syropu z użyciem danego produktu leczniczego (tabletki/kapsułki)

Wymagane dane jakościowe:
trwałość, jednolitość dawkowania, procedura sporządzania

Biodostępność

Tego typu badania prowadzone w firmie farmaceutycznej mogą stanowić etap w tworzeniu gotowej formy leku dla dziecka

Diovan (Novartis)
valsartan
tablets

Preparation of Suspension (for 160 mL of a 4 mg/mL suspension)

Add 80 mL of Ora-Plus® oral suspending vehicle to an amber glass bottle containing 8 Diovan 80 mg tablets, and shake for a minimum of 2 minutes. Allow the suspension to stand for a minimum of 1 hour. After the standing time, shake the suspension for a minimum of 1 additional minute. Add 80 mL of Ora-Sweet SF® oral sweetening vehicle to the bottle and shake the suspension for at least 10 seconds to disperse the ingredients. The suspension is homogenous and can be stored for either up to 30 days at room temperature (below 30°C/86°F) or up to 75 days at refrigerated conditions (2-8°C/35-46°F) in the glass bottle with a child-resistant screw-cap closure. Shake the bottle well (at least 10 seconds) prior to dispensing the suspension.

*Ora-Sweet SF® and Ora-Plus® are registered trademarks of Paddock Laboratories, Inc.

Czy jesteśmy przygotowani na innowacyjną formę leku pediatrycznego?
Marketing i legislacja

Peletki w słonce do picia napojów
(Grünental, Niemcy)

kiarytromycyna

cap
closes the system at the top

spherule
rectal tubing

straw
contains the spherules

The top (spherule) controller supports spherule movement during syring, and enables a final check whether the whole dose has been delivered to the patient.

Figure 1 – Dose Sip Technology (Grünental GmbH) provides for children a ready easy-to-use pre-measured dose with no bad taste (coating) and possible modified release spherules.

“For a given drug, it may be necessary to develop more than one formulation to provide appropriate access to all pediatric groups in which research will be conducted.”

Historically, many children have been treated with medications for which there is not sufficient information in their labels, the so call off-label use [1]. According to the American Academy of Pediatrics, “Unapproved use does not imply an improper use and certainly does not imply an illegal use [2].” Often these drugs are used by means of an extemporaneous formulation that facilitates intake [3,4]. However, it has been recognized that off-label use and extemporaneous formulation use is not ideal.

- Blumer JL. Off-Label Uses of Drugs in Children. *Pediatrics* 1999;104:598-602
- American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. Unapproved uses of approved drugs: the physician, the package insert and the Food and Drug Administration: subject review. *Pediatrics* 1996;98:143-145
- Thompson KC. Extemporaneous Formulations: Comparison with Labeled Pediatric Formulations. *American Pharmaceutical Review*, January/February 2010
- Nahata MC, Allen LV. Extemporaneous Drug Formulations. *Clinical Therapeutics* 2008;30(11):2112-2119

Maldonado et Schaefelberger 2011
Am. Pharm. Rev.

WNIOSKI

Jak doskonalić formy pediatryczne?

- Postęp uwarunkowany jest rozwojem **współpracy** przemysłu, personelu medycznego i opiekunów dzieci
- **Przemysł** powinien być bardziej zachęcany korzyściami ekonomicznymi
- **Technolodzy** muszą opracowywać formy proste w składzie i zapewniające łatwy dobór dawki
- **Personel medyczny** powinien rozwijać: wiedzę, umiejętności, motywację