

# СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА І ФАРМАЦІЯ: ІСТОРІЯ, СУЧАСНІСТЬ ТА ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ

УДК 615.03-053.2:615.065:615.45

<https://doi.org/10.24959/sphhcj.24.328>А. А. Котвицька<sup>1</sup>, Т. І. Єрмоленко<sup>2</sup>, П. В. Сімонов<sup>3</sup>, О. А. Сімонова<sup>3</sup>, О. С. Сінціна<sup>4</sup><sup>1</sup> Національний фармацевтичний університет  
Міністерства охорони здоров'я України, м. Харків<sup>2</sup> Харківський національний медичний університет, Україна<sup>3</sup> Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна<sup>4</sup> Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації  
Національного фармацевтичного університету  
Міністерства охорони здоров'я України, м. Харків

## БЕЗПЕКА ЯК ВИЗНАЧАЛЬНИЙ ФАКТОР У ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РОЗРОБЛЕННІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ ПЕДІАТРИЧНОЇ ПОПУЛЯЦІЇ

Для пацієнтів педіатричної популяції характерні відмінності у фармакокінетиці та фармакодинаміці лікарських засобів (ЛЗ) та спектрі прийнятних лікарських форм (ЛФ) порівняно з дорослими пацієнтами. Розроблення безпечних ЛЗ покликана зменшити частоту побічних реакцій у цієї групи.

**Мета дослідження** – висвітлення фізіологічних особливостей організму пацієнтів педіатричної популяції, відповідних відмінностей у фармакологічних характеристиках ЛЗ та підходів до мінімізації ризиків фармакотерапії на етапі фармацевтичного розроблення ЛЗ.

**Матеріали та методи:** системний аналіз, узагальнення та системний підхід, а також бібліографічний метод, що полягав в опрацюванні наукових джерел інформації щодо застосування ЛЗ у педіатрії та розроблення педіатричних ЛФ.

**Результати дослідження.** Під час призначення ліків пацієнтам дитячого віку слід враховувати фізіологічні особливості розвитку організму дитини, застосовуючи гнучкий підхід до фармакотерапії. Багато препаратів, що використовуються в педіатрії, офіційно не були вивчені у педіатричних клінічних дослідженнях, а отже, діти часто отримують їх off-label. Використання препаратів у педіатрії вимагає спеціальних знань щодо впливу вікових аспектів фізіології дитини на всмоктування, розподіл, метаболізм та виведення ЛЗ, а також на його взаємодію з рецепторами та органами. У статті розглянуті підходи до фармацевтичного розроблення ЛЗ для використання у педіатричній популяції.

**Висновки.** Під час фармацевтичного розроблення ЛЗ для використання у педіатричній практиці слід пам'ятати про особливості ліків, зумовлені віковими та фізіологічними факторами у цій категорії пацієнтів, також враховувати шлях уведення, вибір оптимальної ЛФ, профіль безпеки допоміжних речовин, смакові якості та зручність застосування ЛЗ. Розроблення нових препаратів, включаючи мультичастинкові тверді ЛФ, покликано поліпшити профіль безпеки ЛЗ у дітей.

**Ключові слова:** педіатрична популяція; безпека лікарських засобів; побічні реакції лікарських засобів; фармацевтичне розроблення лікарських засобів; лікарські форми; допоміжні речовини.

А. А. КОТВИЦКА<sup>1</sup>, Т. І. ЄРМОЛЕНКО<sup>2</sup>, П. В. СИМОНОВ<sup>3</sup>, О. А. СИМОНОВА<sup>3</sup>, О. С. СІНЦІНА<sup>4</sup><sup>1</sup> National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv<sup>2</sup> Kharkiv National Medical University, Ukraine<sup>3</sup> Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine<sup>4</sup> Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists of the National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv

### SAFETY AS A DETERMINING FACTOR IN THE PHARMACEUTICAL DRUG DEVELOPMENT FOR PATIENTS OF THE PEDIATRIC POPULATION

Patients in the pediatric population are characterized by differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs and the range of acceptable dosage forms compared to adult patients. The development of safe drugs is designed to reduce the incidence of adverse reactions in this group.

**Aim.** To highlight physiological features of the body of patients in the pediatric population, the corresponding differences in the pharmacological characteristics of drugs, and approaches to minimizing the risks of pharmacotherapy at the stage of pharmaceutical drug development.

**Materials and methods.** Such general scientific theoretical methods as system analysis, generalization, and system approach, as well as the bibliographic method consisted in processing scientific sources of information on drug use in pediatrics and developing pediatric dosage forms were used.

**Results.** When prescribing drugs to pediatric patients, the physiological features of the child's body development should be considered, using a flexible approach to pharmacotherapy. Many drugs used in pediatrics have not been officially studied in pediatric clinical trials, and therefore, children often receive them off-label. The use of drugs in pediatrics requires special knowledge about the influence of age-related aspects of the child's physiology on the absorption, distribution, metabolism and excretion of a drug, as well as on its interaction with receptors and organs. This article discusses approaches to the pharmaceutical development of drugs for use in the pediatric population.

**Conclusions.** In pharmaceutical development of drugs for use in pediatric practice, it is necessary to keep in mind the features of drugs due to age and physiological factors in this category of patients, as well as to take into account the route of administration, the choice of the optimal dosage form, the safety profile of excipients, taste and ease of use of drugs. The development of new medicinal products, including multi-particulate solid dosage forms, is designed to improve the safety profile of drugs in children.

**Key words:** pediatric population; drug safety; adverse drug reactions; pharmaceutical drug development; dosage forms; excipients.

**Постанова проблеми.** Пацієнти педіатричної популяції не належать до категорії «стандартних пацієнтів», бо для цієї групи характерні відмінності у фармакокінетиці (ФК) та фармакодинаміці (ФД) лікарських засобів (ЛЗ), спектрі прийнятних лікарських форм (ЛФ), їхнього складу та способів застосування. Зумовлені віком фізіологічні особливості організму впливають на профіль безпеки ліків та можуть обумовлювати підвищення ризику побічних реакцій (ПР).

Згідно із систематичними оглядами [1, 2] частота ПР ЛЗ у дітей під час стаціонарного лікування становить 9,53 та 10,9 % відповідно. Показник госпіталізацій через ПР – від 1,8 до 2,1 %. З-поміж амбулаторних пацієнтів частота коливається від 0,5 до 1,5 % [3]. Фармацевтичне розроблення ЛЗ, безпечних для застосування у педіатрії, покликано зменшити ці показники.

**Аналіз останніх досліджень і публікацій.** Сучасне уявлення про особливості ФК та ФД ЛЗ у пацієнтів педіатричної популяції ґрунтовно висвітлене у наукових публікаціях українських та зарубіжних авторів останніх років. Крім того, спостерігається невпинне зростання зацікавленості медичної спільноти у подоланні перешкод на шляху до створення оптимальних підходів до лікування цієї групи населення, що містять фармацевтичне розроблення педіатричних ЛФ.

**Виділення не вирішених раніше частин загальної проблеми.** У статті автори розкривається питання наведення комплексного погляду на проблему безпеки ЛЗ

у разі застосування у дітей, за якого паралельно з аналізом фізіологічних і вікових особливостей дитячого організму та обумовленої ними взаємодії «організм – ліки», розглянуті відповідні підходи до фармакоterapiї та фармацевтичного розроблення ЛФ, покликані знизити поширеність ПР ЛЗ та підвищити прихильність до лікування у пацієнтів педіатричної популяції.

**Формулювання цілей статті.** Мета наукового дослідження – висвітлення фізіологічних особливостей організму пацієнтів педіатричної популяції, відповідних відмінностей у фармакологічних характеристиках ЛЗ та підходів до мінімізації ризиків фармакоterapiї на етапі фармацевтичного розроблення ЛЗ.

**Матеріали та методи:** для написання цього оглядового дослідження використували статті з бази даних PubMed, використовуючи такі загальнонаукові теоретичні методи, як системний аналіз, узагальнення та системний підхід, а також бібліографічний метод, що полягав в опрацюванні наукових джерел інформації щодо особливостей ФК та ФД ліків у педіатрії, застосування ЛЗ у цієї групи пацієнтів та розроблення педіатричних ЛФ.

**Викладення основного матеріалу дослідження.** Призначення ЛЗ дітям часто ґрунтується на екстраполяції результатів досліджень за участю дорослих, що є вимушеним кроком за відсутності відповідних педіатричних даних. Однак слід чітко усвідомлювати, що діти не є «маленькими дорослими», вони є неоднорідною групою,

від недоношених новонароджених до підлітків після пубертатного періоду. Під час призначення ліків пацієнтам дитячого віку слід враховувати вік як такий та фізіологічні особливості розвитку органів і систем дитини, застосовуючи гнучкий підхід до фармакотерапії [4, 5].

Орієнтування на дані щодо безпеки та ефективності у дорослих під час призначення ЛЗ дітям може мати непередбачувані і трагічні наслідки. Наприклад, пришвидшений метаболізм циклоспорину у дітей може призвести до субтерапевтичних концентрацій цього препарату в тканинах, тобто до недостатнього дозування. Призначення тетрацикліну в період мінералізації зубів, що розвиваються, може спричинити тяжку дисплазію емалі. У дітей може спостерігатися парадоксальна гіперактивність у разі застосування фенобарбіталу, яку не відмічають у дорослих через відмінності у ФД цього ЛЗ. У новонароджених через незрілість печінки зниження кліренсу може призвести до синдрому сірої дитини у разі застосування хлорамфеніколу, до гепатотоксичності, гіпотензії, ниркової недостатності та летального випадку за наявності у ЛФ розчинника пропіленгліколю та до гаспінг-синдрому від метаболічного ацидозу в разі застосування ЛФ, що містять бензиловий спирт [4].

Слід зазначити, що деякі ПР ЛЗ є специфічними для педіатричних пацієнтів, наприклад, затримка росту, спричинена кортикостероїдами, передчасне окостеніння у разі застосування ретиноїдів або дисхромія зубів, пов'язана з антибіотиками тетрациклінового ряду. Існує й інша категорія побічних реакцій, які хоча й не є специфічними для дітей, але зустрічаються частіше, ніж у дорослих. До таких належить гіпоглікемія у разі застосування  $\beta$ -блокаторів, психічні розлади у разі призначення монтелукасту або внутрішньочерепна гіпертензія у разі прийому вітаміну А. Крім того, діти можуть бути більш чутливими, ніж дорослі, до деяких метаболічних ПР, таких, як гіпонатріємія у разі застосування десмопресину [3, 6].

Багато препаратів, що використовуються в педіатрії, офіційно не були вивчені у педіатричних клінічних дослідженнях, тобто докази їх ефективності та безпеки відсутні, а оптимальне дозування рідко відоме для

кожного окремого пацієнта, що може стати причиною таких лікарських помилок, як передозування. Медичним працівникам часто не залишається іншого вибору, як призначати ліки, не враховуючи затверджений вік, показання, дозу, частоту прийому та/або тривалість застосування, рекомендувати несхвалену модифікацію ЛЗ або виготовляти ЛЗ екстемпорально із суміші активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) та допоміжних речовин [7].

Отже, педіатричні пацієнти, особливо новонароджені, часто отримують ЛЗ не за офіційно затвердженими показаннями або у незатвердженій дозі – «off-label», частота таких призначень становить від 3,3 до 47 % у дітей загалом та від 46,5 до 50,5 % у новонароджених. Таке застосування часто ґрунтується на передбачуваній користі, тоді як знання про ризики є обмеженими, що потенційно може призвести до серйозних ПР. У разі застосування off-label емпірична корекція дозування відповідно до маси тіла є найбільш поширеним підходом. Крім того, часто вдаються до зміни шляхів введення (наприклад, пероральне застосування парентеральних ЛФ), подрібнення таблеток, розрізання пластирів, розведення рідких ЛФ, а також розчинення відкритих капсул або подрібнених таблеток у рідинах чи їжі [3, 8].

Використання препаратів у педіатрії вимагає спеціальних знань щодо впливу вікових аспектів фізіології дитини на всмоктування, розподіл, метаболізм та виведення ЛЗ, тобто на його ФК, а також на його взаємодію з рецепторами та органами, тобто ФД [7].

Відмінності у ФК стосуються передусім новонароджених та немовлят. Щодо особливостей всмоктування ЛЗ, протягом першого тижня життя спостерігається збільшення швидкості спорожнення шлунка і підвищення кислотності. Фізіологічні механізми пасивного й активного транспорту ліків повністю формуються у немовлят у віці 4 місяців. Швидкість усмоктування у новонароджених і немовлят повільніша, ніж у дітей старшого віку та дорослих, що пояснюється меншою площею абсорбційної поверхні [9].

ЛЗ, наприклад, місцеві анестетики та етанол, швидше всмоктуються крізь шкіру

через її тонкість, що пояснює ПР після нанесення на шкіру, як у разі метгемоглобінемії під час застосування лідокаїну [3].

Об'єм розподілу в немовлят вищий, ніж у дорослих. Зв'язування з білками плазми крові знижене за народження, що може пояснити підвищену чутливість до деяких ЛЗ. Це вимагає обережності у застосуванні деяких препаратів з високою спорідненістю до альбуміну, як це видно на прикладі ядерної жовтяниці у новонароджених, які отримували сульфаніаміди. Для гідрофільних препаратів характерні нижчі концентрації у плазмі крові через високе співвідношення вода/жир в організмі, яке є більш вираженим протягом перших 6 місяців життя. Зміни у таких фізіологічних показниках, як серцевий викид, кислотно-лужний баланс та місцевий кровообіг, призводять до змін у розподілі ліків у дітей порівняно з дорослими [10].

У дітей певні ЛЗ можуть метаболізуватися інакше, ніж у дорослих, що може бути причиною неоптимальної терапії та ПР ЛЗ. Найбільші відмінності спостерігають протягом перших 12-18 місяців життя, коли розвиваються органи і відбувається дозрівання ферментних систем. Незрілість фази I (цитохром P450, 3A, 2C, 2D, 1A) та фази II (глюкуронування, кон'югація з глутатіоном, ацетилювання, метилювання) метаболізму в печінці сприяє зниженню кліренсу та швидкості виведення багатьох ЛЗ, таких, як парацетамол, кофеїн та хлорамфенікол, підвищені концентрації якого у сироватці крові можуть спричинити синдром «сірої дитини». Дозрівання різних компонентів системи метаболізму відбувається у різному віці: метилювання кофеїну – на 4 місяці, ацетилювання кофеїну – на 2 році, глюкуронування та кон'югація парацетамолу – у дітей старшого віку. Клубочкова фільтрація, що у новонароджених становить 30 % від такої у дорослих, швидко зростає в перші 2 тижні життя та досягає значень дорослої людини приблизно у віці 8-12 місяців [3, 4, 10].

Розуміння особливостей ФД ЛЗ у дітей також важливе для оптимального застосування препаратів у педіатрії. Так, у немовлят спостерігається підвищена чутливість до циклоспорину порівняно з дітьми старшого віку та дорослими [11]. Також відмінностями

у ФД ліків можна пояснити і згадану вище парадоксальну гіперактивність у разі застосування фенобарбіталу.

Баланс ризик/користь ЛЗ у дітей слід розглядати як змінну, яку слід періодично піддавати повторній оцінці, особливо за хронічних захворювань. Активність печінкових ферментів значно варіює протягом статевого дозрівання. Так, дози препаратів, що використовуються для лікування таких хронічних захворювань, як депресія або епілепсія, можуть виявитися занадто високими або низькими, коли пацієнт вступає в період статевого дозрівання, що може призвести до ПР або відсутності ефективності [3].

Тож як можна досягти зменшення ризиків ПР ЛЗ на етапі фармацевтичного розроблення ліків? З розробленням ЛФ для педіатричної популяції існують проблеми. Важливо, щоб ЛФ забезпечували передбачуване вивільнення ліків та одночасно були представлені в прийнятній формі для забезпечення безпеки та комплаєнсу (прихильності пацієнта до лікування) [12].

Розроблення ЛФ для дітей історично було повільним процесом. Це могло бути пов'язано з такими трагічними випадками, як дозвіл на застосування еліксиру сульфаніаміду із використанням діетиленгліколю без попереднього визначення токсичності на тваринах, що призвело до отруєнь та летальних випадків з-поміж педіатричних пацієнтів у 1930-х роках. Фармацевтичні компанії, не схильні до ризику, можуть неохоче розробляти педіатричні ЛФ через потенційний шкідливий вплив допоміжних речовин і низьку частку ринку цих препаратів. Щоб заохотити виробників до створення таких ліків, у 2003 році були ухвалені Закон про належні лікарські засоби для дітей Управління продовольства та медикаментів США та Педіатричний регламент ЄС. Ці нормативні акти заклали підґрунтя для старту виробництва безпечних ЛФ у педіатрії у багатьох країнах світу [4].

У розрізі розроблення педіатричних ЛФ можна виділити такі основні виклики та відповідні підходи до їх подолання, деякі з яких розглянуті детальніше у статті:

- Необхідність точного дозування: рідкі ЛФ, мультичастинкові тверді ЛФ, медичні вироби для поділу або накопичення доз.

- Необхідність застосування малих доз: ретельно підібраний та валідований процес змішування, контроль адгезії препарату до поверхонь, грануляція перед таблетуванням.

- Подолання обмеженої здатності до ковтання: ородисперсні ЛФ, мультичастинкові тверді ЛФ, змішування з їжею.

- Подолання низького комплаєнсу через поганий смак: функціональні покриття для формування бар'єра, комплексування АФІ, раннє тестування смаку під час розроблення ЛЗ.

- Токсичність складових засобу у субпопуляціях, наприклад, у новонароджених: ретельна оцінка ризиків для кожного компонента із використанням токсикологічних баз даних, відмова від допоміжних речовин, наприклад, консервантів, з невідомим профілем безпеки у цільовій популяції [13].

Розглянемо детальніше одні з найбільш важливих аспектів застосування ЛЗ у дітей та підходи до фармацевтичного розроблення ЛЗ для використання у педіатричній популяції.

**Шляхи введення.** Найбільш поширеним шляхом уведення ліків у педіатрії є пероральний, за якого найчастіше застосовують рідини і тверді ЛФ, такі, як порошки, таблетки, розчинні таблетки та міні-таблетки. Часто постає необхідність у використанні інших шляхів уведення, з-поміж яких ректальний, наскірний, назальний, кон'юнктивальний та інгаляційний. У таких випадках слід бути особливо обережним через труднощі у технічному виконанні процедури введення та ризику місцевого подразнення, надмірного водного навантаження та порушення електролітного балансу. Трансдермальний спосіб застосування майже не використовується у педіатрії через високу варіативність усмоктування речовин крізь шкіру у дітей порівняно з дорослими [5, 13].

**Лікарські форми.** Протягом багатьох поколінь вважалося, що маленьких дітей краще лікувати пероральними рідкими ЛФ, оскільки їх легко ковтати і вони забезпечують достатню гнучкість у дозуванні. Однак використання пероральних рідин може бути пов'язано з декількома проблемами, включаючи поганий смак, обмежену хімічну, фізичну та/або мікробну стабільність, потребу

в дозувальному пристрої, ризик помилок під час відмірювання дози, осідання та неоднорідний розподіл АФІ, розшарування емульсій та труднощі у зберіганні і транспортуванні. Більшості з цих проблем можна уникнути у застосуванні конвенційних пероральних твердих ЛФ, таких, як порошки або гранули. Однак комплаєнс пацієнтів дитячого віку до таких форм може бути низьким. Тому такі новітні ЛФ для перорального застосування, як міні-таблетки (таблетки з діаметром та висотою менше 3 мм), ородисперсні таблетки та ородисперсні плівки, можуть бути більш прийнятними. Вони на сьогодні часто розглядаються як ЛФ вибору в педіатрії. Відмічається зміна парадигми від застосування рідких ЛФ до таких нових твердих форм [7, 14].

Ородисперсні таблетки домінують на ринку пероральних швидкорозчинних ЛФ. Схожі за зовнішнім виглядом на звичайні таблетки, ці тверді ЛФ швидко розпадаються в ротовій порожнині завдяки раціональному підбору допоміжних речовин або застосуванню виробничого процесу, який забезпечує підвищену пористість таблеток [12].

Ородисперсні плівки – це одно- або багаточарові тонкі полімерні листки, призначені для розміщення в ротовій порожнині, де вони швидко розпадаються перед ковтанням. Основними їх перевагами є простота у використанні та відмірюванні дози, знижений ризик втрати частини дози під час застосування, відсутність ризику удушення та можливість розрізати плівку на необхідні частини під час виробництва ЛЗ, що забезпечує гнучкість дозування на цьому етапі [7].

**Допоміжні речовини.** Клінічна безпека допоміжних речовин не підлягала систематичному дослідженню у минулому. Речовини, які вважалися безпечними у більших дозах для дорослих, наприклад, бензиловий спирт і пропіленгліколь, призводили до тяжких, іноді летальних, ПР у дітей. Такі речовини не метаболізуються повною мірою дитячим організмом, оскільки основні ферментні системи в цей період недостатньо сформовані. Вони також здатні проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр, що є причиною таких гострих неврологічних розладів, як судоми, що загрожують життю.

Для закриття прогалини у вивченні безпеки допоміжних речовин Європейська ініціатива з розробки педіатричних ЛФ постійно оновлює базу даних STEP, яка містить інформацію про токсикологічні характеристики допоміжних речовин для педіатричного застосування [13, 15].

Слід звертати особливу увагу на допоміжні речовини, здатні впливати на незрілі фізіологічні процеси організму дитини. Так, манітол та сорбітол можуть впливати на моторику шлунково-кишкового тракту та його проникність для ліків, що змінює біодоступність останніх. З-поміж широко використовуваних допоміжних речовин у ЛЗ особливо ретельна оцінка необхідна у виборі підсолоджувачів, ароматизаторів, пластифікаторів, розчинників, консервантів та барвників. Так, у новонароджених застосування таких речовин, як бензиловий спирт і полісорбат 80, пов'язано з підвищеною смертністю, парабени корелюють з ризиком розвитку гіпербілірубінемії, тоді як аспартам і ацесульфам калію знижують чутливість до інсуліну [16, 17].

**Смакові якості.** Неможливо досягти лікувального ефекту ЛЗ, якщо пацієнт відмовився від його прийому через неприємний смак. З іншого боку, приємний смак може збільшити ризик передозування у дітей. Тому нейтральний смак ЛЗ вважається оптимальним. Розроблення прийнятних пероральних педіатричних ЛФ утруднено тим, що багато АФІ мають неприємний смак, тобто виникає необхідність у його маскуванні. Як правило, застосування підсолоджувачів та ароматизаторів (наприклад, сахароза, сахарин, аспартам, сукралоза) є одним з основних підходів, але це не дуже ефективно у разі надмірно гірких або добре розчинних у воді АФІ [18, 19].

Інші підходи містять модифікацію розчинності ЛЗ шляхом комплексування АФІ з іонообмінною смолою чи циклодекстрином, що показало більшу ефективність, ніж застосування ароматизаторів та підсолоджувачів. Одночасно досягається запобігання дисоціації комплексу ЛЗ/смола в умовах рН слини і цим маскується неприємний смак препарату. За подальшого потрапляння комплексу в іонне середовище ШКТ відбувається вивільнення АФІ. Ще одним з методів

маскування неприємного смаку є створення ліпідної матриці, яка сповільнює дифузію АФІ, а отже, знижує його концентрацію у слині. Незважаючи на те, що полімерні та ліпідні покриття є ефективними методами маскування смаку, застосовність таких методів обмежена фізико-хімічними властивостями та дозою препарату. Крім того, комплексоутворення препарату з іншими молекулами може змінити його біодоступність [10, 13, 20].

Дослідження смакових якостей ЛЗ ускладнюється тим фактом, що заборонено проводити дослідження смаку із залученням здорових добровольців педіатричної популяції. Вирішенням тут є використання «електронних язиків» як інструменту для дослідження смакомаскувальних ефектів допоміжних речовин. Принцип роботи такої системи полягає у тому, що електронний пристрій імітує смакові рецептори людини, під час контакту з ЛЗ генеруються електричні сигнали, і весь діапазон відповіді сенсора оцінюється статистичним програмним забезпеченням. Поріг виявлення такого пристрою дорівнює або перевищує людський орган чуття. Також можливим є застосування експериментальної моделі на тваринах, у якій смак речовини оцінюється за кількістю разів її облизування щурами [13, 19].

**Спосіб застосування.** ЛФ для дітей мають бути зручними для застосування для батьків у домашніх умовах. Велике значення має чіткість і простота викладення способу вживання в інструкції про медичне застосування ЛЗ. Зі свого боку, спеціальні медичні вироби для введення чи нанесення ЛЗ забезпечують кращий, простіший та безпечніший прийом ліків. Так, у дизайні сучасних медичних виробів для рідких ЛФ спостерігається чітка тенденція до шприців для перорального введення. З-поміж переваг таких виробів порівняно з мірними ковпачкам та ложками – точність дозування, простота використання, повнота виливання вмісту та легкість в очищенні [13, 21].

**Висновки.** У фармацевтичному розробленні ЛЗ для використання у педіатричній практиці слід пам'ятати про особливості ФК та ФД ліків, зумовлені віковими та фізіологічними факторами у цій категорії пацієнтів. Слід враховувати такі фактори, як шлях уведення, вибір оптимальної ЛФ,

урахування профілю безпеки допоміжних речовин, смакові якості та зручність і оптимальність застосування ЛЗ. Розроблення нових препаратів, включаючи мультичастинкові тверді ЛФ, здатна вирішити багато проблем безпеки ЛЗ у дітей. Випуск подальших нормативно-правових настанов та проведення досліджень, а також створення історій успіху у вигляді пацієнтоорієнтованих оригінальних ЛЗ окреслюватиме майбутнє педіатричних ЛФ.

#### Перелік використаних джерел інформації

1. Clavenna, A., Botani, M. Adverse drug reactions in childhood: a review of prospective studies and safety alerts. *Arch. Dis. Child.* 2009. Vol. 94, No. 9. P. 724–728. DOI: 10.1136/adc.2008.154377.
2. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies / P. Impicciatore [et al.]. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2001. Vol. 52, No. 1. P. 77–83. DOI: 10.1046/j.0306-5251.2001.01407.x.
3. Pharmacovigilance in pediatrics / E. Bouquet [et al.]. *Therapie.* 2018. Vol. 73, No. 2. P. 171–180. DOI: 10.1016/j.therap.2017.11.012.
4. Joseph P. D., Craig J. C., Caldwell P. H. Clinical trials in children. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2015. Vol. 79, No. 3. P. 357–369. DOI: 10.1111/bcp.12305.
5. Korth-Bradley J. M. The path to perfect pediatric posology – drug development in pediatrics. *J. Clin. Pharmacol.* 2018. Vol. 58, Suppl. 10. P. S48–S57. DOI: 10.1002/jcph.1081.
6. Neuropsychiatric adverse drug reactions in children initiated on montelukast in real-life practice / B. Bernard [et al.]. *Eur. Respir. J.* 2017. Vol. 50, No. 2. P. 1700148. DOI: 10.1183/13993003.00148-2017.
7. Paediatric drug development and formulation design – a European perspective / D. A. Van Riet-Nales [et al.]. *AAPS PharmSciTech.* 2017. Vol. 18, No. 2. P. 241–249. DOI: 10.1208/s12249-016-0558-3.
8. Unlicensed and off-label drug use in children before and after pediatric governmental initiatives / J. Corny [et al.]. *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.* 2015. Vol. 20, No. 4. P. 316–328. DOI: 10.5863/1551-6776-20.4.316.
9. Batchelor H. K., Fotaki N., Klein S. Paediatric oral biopharmaceutics: key considerations and current challenges. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2014. Vol. 73. P. 102–126. DOI: 10.1016/j.addr.2013.10.006.
10. Daousani C., Karalis V. D. Paediatric medicines: regulatory and scientific issues. *Drug. Res. (Stuttg).* 2017. Vol. 67, No. 7. P. 377–384. DOI: 10.1055/s-0043-109788.
11. Mulla H. Understanding developmental pharmacodynamics: importance for drug development and clinical practice. *Paediatr. Drugs.* 2010. Vol. 12, No. 4. P. 223–233. DOI: 10.2165/11319220-000000000-00000.
12. Patient centric formulations for paediatrics and geriatrics: similarities and differences / S. M. Hanning [et al.]. *Int. J. Pharm.* 2016. Vol. 512, No. 2. P. 355–359. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2016.03.017.
13. Thabet Y. Drug formulations: standards and novel strategies for drug administration in pediatrics. *J. Clin. Pharmacol.* 2018. Vol. 58, Suppl. 10. P. S26–S35. DOI: 10.1002/jcph.1138.
14. Pediatric drug formulations: a review of challenges and progress / V. Ivanovska [et al.]. *Pediatrics.* 2014. Vol. 134, No. 2. P. 361–372. DOI: 10.1542/peds.2013-3225.
15. The STEP (Safety and Toxicity of Excipients for Paediatrics) database: part 2 – the pilot version / S. Salunke [et al.]. *Int. J. Pharm.* 2013. Vol. 457, No. 1. P. 310–322. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2013.09.013.
16. Полова Ж. М., Гала Л. О., Косяченко К. Л. Сув'язь фармацевтичної розробки та фармаконагляду у педіатричних лікарських засобах. *Український журнал військової медицини.* 2024. Т. 5, № 2. С. 129–136. DOI: 10.46847/ujmm.2024.2(5)-129.
17. Fabiano V., Mameli C., Zuccotti G. V. Paediatric pharmacology: remember the excipients. *Pharmacol. Res.* 2011. Vol. 63, No. 5. P. 362–365. DOI: 10.1016/j.phrs.2011.01.006.
18. Jijo A., Flowerlet M. Taste masking of paediatric formulation: a review on technologies, recent trends and regulatory aspects. *Int. J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* 2014. Vol. 6. P. 12–19. URL: <https://www.innovareacademics.in/journal/ijpps/Vol6Issue1/7873.pdf>.
19. Taste sensing systems (electronic tongues) for pharmaceutical applications / K. Woertz [et al.]. *Int. J. Pharm.* 2011. Vol. 417, No. 1–2. P. 256–271. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2010.11.028.

**Перспективи подальших досліджень.**  
З-поміж перспективних напрямів подальших досліджень варто виділити продовження наукового пошуку у сфері фармацевтичного розроблення оптимальних педіатричних ЛФ з урахуванням вікових та фізіологічних особливостей дитячого організму з метою створення схем безпечної та ефективної фармакотерапії у пацієнтів педіатричної популяції.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

20. Arima H., Higashi T., Motoyama K. Improvement of the bitter taste of drugs by complexation with cyclodextrins: applications, evaluations and mechanisms. *Ther. Deliv.* 2012. Vol. 3, No. 5. P. 633–644. DOI: 10.4155/tde.12.28.
21. Delivery devices for the administration of paediatric formulations: overview of current practice, challenges and recent developments / J. Walsh [et al.]. *Int. J. Pharm.* 2011. Vol. 415, № 1–2. P. 221–231. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2011.05.048.

## References

1. Clavenna, A., Bonati, M. (2009). Adverse drug reactions in childhood: a review of prospective studies and safety alerts. *Archives of Disease in Childhood*, 94(9), 724-728. doi: 10.1136/adc.2008.154377.
2. Impicciatore, P., Choonara, I., Clarkson, A., Provasi, D., Pandolfini, C., Bonati, M. (2001). Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 52(1), 77-83. doi: 10.1046/j.0306-5251.2001.01407.x.
3. Bouquet, E., Star, K., Jonville-Bera, A. P., Durrieu, G. (2018). Pharmacovigilance in pediatrics. *Therapie*, 73(2), 171-180. doi: 10.1016/j.therap.2017.11.012.
4. Joseph, P. D., Craig, J. C., Caldwell, P. H. (2015). Clinical trials in children. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 79(3), 357-369. doi: 10.1111/bcp.12305.
5. Korth-Bradley, J. M. (2018). The path to perfect pediatric posology – drug development in pediatrics. *Journal of Clinical Pharmacology*, 58(Suppl 10), S48-S57. doi: 10.1002/jcph.1081.
6. Benard, B., Bastien, V., Vinet, B., Yang, R., Krajcinovic, M., Ducharme, F. M. (2017). Neuropsychiatric adverse drug reactions in children initiated on montelukast in real-life practice. *European Respiratory Journal*, 50(2), 1700148. doi: 10.1183/13993003.00148-2017.
7. Van Riet-Nales, D. A., Kozarewicz, P., Aylward, B., de Vries, R., Egberts, T. C., Rademaker, C. M. (2017). Paediatric drug development and formulation design – a European perspective. *AAPS PharmSciTech*, 18(2), 241-249. doi: 10.1208/s12249-016-0558-3.
8. Corny, J., Lebel, D., Bailey, B., Bussieres, J. F. (2015). Unlicensed and off-label drug use in children before and after pediatric governmental initiatives. *Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, 20(4), 316-328. doi: 10.5863/1551-6776-20.4.316.
9. Batchelor, H. K., Fotaki, N., Klein, S. (2014). Paediatric oral biopharmaceutics: key considerations and current challenges. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 73, 102-126. doi: 10.1016/j.addr.2013.10.006.
10. Daousani, C., Karalis, V. D. (2017). Paediatric medicines: regulatory and scientific issues. *Drug Research (Stuttgart)*, 67(7), 377-384. doi: 10.1055/s-0043-109788.
11. Mulla, H. (2010). Understanding developmental pharmacodynamics: importance for drug development and clinical practice. *Pediatric Drugs*, 12(4), 223-233. doi: 10.2165/11319220-000000000-00000.
12. Hanning, S. M., Lopez, F. L., Wong, I. C., Ernest, T. B., Tuleu, C., Orlu Gul, M. (2016). Patient centric formulations for paediatrics and geriatrics: similarities and differences. *International Journal of Pharmaceutics*, 512(2), 355-359. doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.03.017.
13. Thabet, Y., Klingmann, V., Breikreutz, J. (2018). Drug formulations: standards and novel strategies for drug administration in pediatrics. *Journal of Clinical Pharmacology*, 58(Suppl 10), S26-S35. doi: 10.1002/jcph.1138.
14. Ivanovska, V., Rademaker, C. M., van Dijk, L., Mantel-Teeuwisse, A. K. (2014). Pediatric drug formulations: a review of challenges and progress. *Pediatrics*, 134(2), 361-372. doi:10.1542/peds.2013-3225.
15. Salunke, S., Brandys, B., Giacoia, G., Tuleu, C. (2013). The STEP (Safety and Toxicity of Excipients for Paediatrics) database: part 2 – the pilot version. *International Journal of Pharmaceutics*, 457(1), 310-322. doi: 10.1016/j.ijpharm.2013.09.013.
16. Polova, Z. M., Gala, L. O., Kosiachenko, K. L. (2024). Suviаз farmatsevtichnoi rozrobky ta farmakonaqliadu u pediatrichnykh likarskykh zasobah. *Ukrainski zhurnal viiskovoi medycyny*, 5(2), 129-136. doi: 10.46847/ujmm.2024.2(5)-129.
17. Fabiano, V., Mameli, C., Zuccotti, G. V. (2011). Paediatric pharmacology: remember the excipients. *Pharmacological Research*, 63(5), 362-365. doi: 10.1016/j.phrs.2011.01.006.
18. Jijo, A., Flowerlet, M. (2014). Taste masking of paediatric formulation: a review on technologies, recent trends and regulatory aspects. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6, 12-19. Available at: <https://www.innovareacademics.in/journal/ijpps/Vol6Issue1/7873.pdf>.
19. Woertz, K., Tissen, C., Kleinebudde, P., Breikreutz, J. (2011). Taste sensing systems (electronic tongues) for pharmaceutical applications. *International Journal of Pharmaceutics*, 417(1-2), 256-271. doi: 10.1016/j.ijpharm.2010.11.028.
20. Arima, H., Higashi, T., Motoyama, K. (2012). Improvement of the bitter taste of drugs by complexation with cyclodextrins: applications, evaluations and mechanisms. *Therapeutic Delivery*, 3(5), 633-644. doi: 10.4155/tde.12.28.



21. Walsh, J., Bickmann, D., Breitzkreutz, J., Chariot-Goulet, M., European Paediatric Formulation Initiative (EuPFI). (2011). Delivery devices for the administration of paediatric formulations: overview of current practice, challenges and recent developments. *International Journal of Pharmaceutics*, 415(1-2), 221-231. doi: 10.1016/j.ijpharm.2011.05.048.

---

*Відомості про авторів:*

**Котвицька А. А.**, професор, доктор фармацевтичних наук, в.о. ректора, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України (<https://orcid.org/0000-0002-6650-1583>). E-mail: rector@nuph.edu.ua

**Єрмоленко Т. І.**, професор, доктор фармацевтичних наук, завідувачка кафедри фармакології та медичної рецептури, Харківський національний медичний університет (<https://orcid.org/0000-0002-7775-0147>). E-mail: ti.yermolenko@knmu.edu.ua

**Сімонов П. В.**, кандидат фармацевтичних наук, асистент кафедри фармакології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця (<https://orcid.org/0000-0002-0775-9541>). E-mail: pavlosimonov@gmail.com

**Сімонова О. А.**, кандидат фармацевтичних наук, асистентка кафедри фармакології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця (<https://orcid.org/0000-0002-7239-6193>). E-mail: ok.simonova.phd@gmail.com

**Сініцина О. С.**, асистентка кафедри клінічної фармакології, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України (<https://orcid.org/0000-0002-3539-5685>). E-mail: sinitsyna.ksu@ukr.net

*Information about authors:*

**Kotvitska A. A.**, Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, acting rector of the National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine (<https://orcid.org/0000-0002-6650-1583>). E-mail: rector@nuph.edu.ua

**Yermolenko T. I.**, Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Department of Pharmacology and Medical Formulation, Kharkiv National Medical University (<https://orcid.org/0000-0002-7775-0147>). E-mail: ti.yermolenko@knmu.edu.ua

**Simonov P. V.**, Candidate of Pharmacy (Ph.D.), teaching assistant of the Department of Pharmacology, Bogomolets National Medical University (<https://orcid.org/0000-0002-0775-9541>). E-mail: pavlosimonov@gmail.com

**Simonova O. A.**, Candidate of Pharmacy (Ph.D.), teaching assistant of the Department of Pharmacology, Bogomolets National Medical University (<https://orcid.org/0000-0002-7239-6193>). E-mail: ok.simonova.phd@gmail.com

**Sinitsyna O. S.**, teaching assistant of the Clinical Pharmacology Department, Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists of the National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine (<https://orcid.org/0000-0002-3539-5685>). E-mail: sinitsyna.ksu@ukr.net

Надійшла до редакції 23.08.2024 р.