МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Выбор лекарственных форм для детей** |  | **ОФС.1.4.1.0043** |
|  |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

В настоящей общей фармакопейной статье приведена информация о лекарственных формах, в виде которых могут быть произведены или изготовлены лекарственные препараты, предназначенные для применения в педиатрической практике.

Информация может быть использована при фармацевтической разработке лекарственных препаратов для детей, при необходимости применения в педиатрической практике лекарственных препаратов, предназначенных для взрослых и др.

Общая характеристика и требования к лекарственным формам, в виде которых выпускаются лекарственные препараты, приведены в ОФС «Лекарственные формы».

**Общие положения**

Лекарственные препараты, предназначенные для применения в педиатрической практике, представляют собой лекарственные препараты, имеющие дозировку действующего вещества (веществ), соответствующую определённой возрастной группе или группам детей, выпускаемые в лекарственных формах, обеспечивающих эффективность, безопасность, удобство применения лекарственного препарата для детей.

Лекарственная форма для детей – состояние лекарственного препарата, предназначенного для применения в педиатрической практике, соответствующее способам/путям его введения и применения, обеспечивающее достижение необходимого лечебного эффекта по отношению ко всем возрастных группам детей или к определённой возрастной группе детей.

Лекарственные препараты для детей могут быть:

- произведены организациями-производителями лекарственных средств и зарегистрированы в установленном порядке;

- изготовлены аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность, по рецептам на лекарственные препараты и требованиям медицинских организаций.

Требования к лекарственным препаратам аптечного изготовления для детей приведены в ОФС «Лекарственные препараты аптечного изготовления для детей». В этой общей фармакопейной статье указаны правила изготовления, внутриаптечного контроля, отпуска лекарственных препаратов в виде растворов, порошков, мазей и других лекарственных форм, предназначенных для применения в педиатрической практике, с учётом особых требований, предъявляемых к возрастной группе пациентов – для новорождённых детей и детей до 1 года.

Зарегистрированные лекарственные препараты промышленного производства с маркировкой «для детей» или указанием возраста ребёнка, выпускают в виде изученных лекарственных форм, позволяющих безопасно и точно применять/вводить лекарственный препарат, что повышает степень соблюдения режима лечения, минимально воздействуют на физиологические процессы приёма лекарственного препарата ребёнком, а также снижает риск ошибок дозирования.

Особенности физиологических, метаболических и психологических процессов, характеризующие развитие детей от рождения до достижения взрослого возраста, свидетельствуют о том, что детей нельзя рассматривать в качестве маленьких взрослых, а также в качестве однородной группы. Анатомические и физиологические различия, наблюдаемые у детей и взрослых, могут значительно изменять фармакокинетический профиль как лекарственных препаратов, так и вспомогательных веществ, что во многом предопределяет выбор лекарственной формы в педиатрической практике.

Дети различных возрастных групп отличаются в отношении пригодности различных лекарственных форм и их предпочтения. Возраст ребёнка, его индивидуальное состояние здоровья, поведение, наличие или отсутствие инвалидности, наследственность и культурная среда, в которой находится ребёнок в настоящее время, рассматривают в качестве наиболее вероятных факторов, определяющих приемлемость лекарственной формы лекарственного препарата для ребёнка и её предпочтение.

Приемлемая лекарственная форма лекарственного препарата для детей должна обеспечить способность и готовность пациента к его применению, облегчить введение повторных доз препарата, а лицам, обеспечивающим уход за пациентом, – способность к оказанию помощи при приёме/введении лекарственного препарата.

Для определения подходов к выбору лекарственной формы для той или иной возрастной группы детей учитывают, как правило, следующие возрастные группы, основанные на периодах развития детей:

- новорождённые дети (от 0 до 28 дней);

- дети грудного возраста (от 28 дней до 1 года);

- дети младшего возраста (1–3 года),

- дети дошкольного возраста (3–6(7) лет),

- дети младшего школьного возраста (6(7)–11(12) лет);

- подростки (12–16 (17–18) лет).

Вместе с тем, многие лекарственные препараты, рекомендуемые для лечения пациентов детской возрастной группы, не доступны в виде лекарственных форм, подходящих для детей, что приводит к тому, что в педиатрической практике часто применяют лекарственные препараты в лекарственных формах, предназначенных для взрослых, путём дополнительных преобразований имеющейся лекарственной формы в состояние, удобное для приёма детьми.

Совокупность операций перед применением/введением лекарственного препарата пациенту, проводимых с целью его доставки пациенту на основе альтернативной стратегии (например, путём улучшения доступности лекарственного препарата для детей или коррекции дозы и др.), называют модификацией лекарственной формы.

**Особенности технологии**

При производстве и изготовлении лекарственных препаратов в виде лекарственных форм для детей необходимо учитывать совокупность элементов лекарственного препарата, которые позволяют использовать его для целевой возрастной группы/групп детей. К таким элементам относят возраст ребёнка, состав действующих и вспомогательных веществ, вид лекарственной формы и её основные классификационные признаки (способ/путь введения и применения, агрегатное состояние, тип высвобождения и др.), частоту дозирования, систему упаковки/укупорки, включая элементы дозирования, инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата. При производстве и изготовлении лекарственных препаратов для детей необходима корректировка доз, а также корректировка массы или объёма лекарственной формы в зависимости от возраста и веса ребёнка.

***Вспомогательные вещества***

Вспомогательные вещества, вводимые в состав лекарственных препаратов для обеспечения соответствующих свойств лекарственной формы, должны быть разрешены для медицинского применения. Номенклатура и объёмы вспомогательных веществ, используемых при производстве лекарственных препаратов для детей, должны быть минимальными для создания лекарственных форм с надлежащими характеристиками эффективности, стабильности, микробиологической чистоты, однородности дозирования и вкусовыми качествами, которые в целом должны гарантировать качество лекарственного препарата в выбранной лекарственной форме.

Функциональная характеристика вспомогательных веществ, предназначенных для получения лекарственных препаратов, приведена в ОФС «Вспомогательные вещества». Необходимо учитывать, что одни и те же вспомогательные вещества, не вызывающие побочных эффектов при наличии их в лекарственных препаратах, принимаемых взрослыми, могут привести к нежелательным реакциям у детей различных возрастных групп при содержании их в лекарственных препаратах для детей.

Токсичность вспомогательных веществ для новорождённых и грудных детей можно объяснить особенностями физиологии и метаболизма в этой возрастной группе. Поэтому в лекарственных формах, предназначенных для новорождённых и детей до 1 года, следует избегать использования антимикробных консервантов, химических стабилизаторов, спирта этилового.

Перечень вспомогательных веществ, приведённых в настоящей общей фармакопейной статье, не является исчерпывающим, но даёт представление о проблемах, которые с наибольшей вероятностью относятся к детям различных возрастных групп.

*Антимикробные консерванты.* Добавление антимикробных консервантов может быть востребовано при производстве лекарственных препаратов для детей в виде многодозовых жидких лекарственных форм для приёма внутрь, некоторых мягких лекарственных форм, растворов для парентерального применения. Необходимость использования антимикробных консервантов и их эффективность при разработке лекарственных препаратов в различных лекарственных формах для детей должны быть подтверждены в соответствии с ОФС «Определение эффективности антимикробных консервантов» для детей целевой (возрастной) группы. Концентрация антимикробных консервантов должна быть минимальной для обеспечения удовлетворительного антимикробного действия лекарственной формы для детей.

*Бензиловый спирт* часто используют в качестве антимикробного консерванта для лекарственных препаратов для инъекций. При разработке лекарственных препаратов для парентерального применения, предназначенных для применения у детей в возрасте до 3 лет, необходимость введения бензилового спирта необходимо тщательно оценивать и, по возможности, избегать его использования.

*Бензойная кислота*, *натрия бензоат* и *калия бензоат* при введении в лекарственные формы для парентерального применения могут увеличить риск развития желтухи новорождённых.

*Растворители.* Предпочтительным растворителем для жидких лекарственных форм для детей является вода. Для повышения растворимости некоторых веществ могут быть использованы сорастворители или неионогенные поверхностно-активные вещества. Риски, связанные с применением вспомогательных веществ, повышающих растворимость, выше в случае добавления их в лекарственные формы для парентерального применения по отношению к лекарственным формам для приёма внутрь.

*Спирт этиловый,* используемый в качестве растворителя,особенно в больших количествах, не должен попадать в организм детей через лекарственные формы без чёткого подтверждения его пользы для получения лекарственной формы. В различных возрастных группах детей возможно возникновение серьёзных острых и хронических проблем, связанных с применением лекарственных препаратов, содержащих спирт этиловый, таких как, острая интоксикация при случайной передозировке и хроническая токсичность, связанная с повседневным использованием препаратов при хронических заболеваниях. Спирт этиловый может стать причиной потенциально опасного фармакокинетического межлекарственного взаимодействия. Дети, особенно в возрасте до 6 лет, более подвержены воздействию спирта этилового. Негативные воздействия спирта этилового на центральную нервную систему у детей наблюдается уже при концентрации вещества в крови на уровне 10 мг/100 мл. Длительное воздействие спирта этилового (более 1 недели), связанное с применением лекарственных препаратов даже в малых дозах, как правило, противопоказано для детей младше 6 лет, и должно ограничиваться 2-мя неделями для детей старше 6 лет в случае отсутствия подтверждения положительного соотношения риска и пользы.

Лекарственные препараты, в состав которых входит *пропиленгликоль* в качестве растворителя, не следует применять/вводить пациентам в возрасте до 4 лет. Основным токсическим действием лекарственных препаратов, содержащих пропиленгликоль, является угнетение центральной нервной системы.

*Наполнители.* Используемая в качестве наполнителя *лактоза* может спровоцировать острую длительную диарею, обезвоживание, метаболический ацидоз у детей грудного и младшего возраста с непереносимостью лактозы.

*Красители.* Большинство красителей, используемых в производстве лекарственных препаратов для приёма внутрь, относятся к одной из следующих групп: азокрасители (тартразин, жёлтый закат, новый кокцин), хинолиновые красители (хинолин жёлтый), трифенилметановые красители (краситель синий для химической и пищевой промышленности), ксантеновые красители (эритрозин). Имеется значительное количество сообщений о нежелательных эффектах у детей различных возрастных групп, вызываемых перечисленными группами красителей.

В лекарственных препаратах для детей следует избегать использование любых красителей, особенно в лекарственных препаратах, предназначенных для детей грудного и младшего возраста. Запрещено применение в составе лекарственных препаратов для детей, в виде лекарственных форм для приёма внутрь, таких красителей, как тартразин (Е102), жёлтый закат (Е110), азорубин или кармуазин (Е122), эритрозин (Е127), которые могут вызвать аллергические и другие побочные реакции.

В отдельных случаях, например, для исключения случайных ошибок дозирования, когда лекарственный препарат производится в нескольких дозированных лекарственных формах и необходимость окрашивания лекарственного препарата обоснована, могут быть использованы красители, в отношении которых подтверждена их безопасность, приемлемость для целевой возрастной группы и другие необходимые требования.

*Корригенты вкуса и ароматизаторы****.*** У детей хорошо развита чувствительность к вкусам, запахам и химическим раздражителям. Они способны определять сладость и солёность практически сразу после попадания лекарственного препарата в полость рта, а также способны чувствовать сладкий привкус жидкостей для приёма внутрь и степень сладости. Дети больше взрослых отдают предпочтение более сладким привкусам. В связи с этим неприятный привкус веществ в жидких лекарственных формах для приёма внутрь, например, горечь или металлический привкус, зачастую маскируют с помощью корригентов вкуса и ароматизаторов.

Выбор корригентов вкуса зависит от вида лекарственной формы, свойств лекарственного препарата и физико-химических свойств корригента. Задачей маскировки вкуса не всегда является придание лекарственному препарату приятного вкуса; вкус, придаваемый лекарственному препарату для детей, должен быть приемлемым с учётом вкусовых предпочтений, культуры применения лекарств для детей. В качестве корригентов вкуса применяют подсластители, фруктовые сиропы (вишневый, малиновый и др.) и другие вспомогательные вещества.

Ароматизаторы могут быть представлены эфирными маслами (мятное, анисовое, гвоздичное) и др.

*Подсластители.* Наиболее часто используемым подсластителем является *сахароза.* Следует избегать применения сахарозы в лекарственных препаратах для пациентов педиатрического профиля, страдающих от наследственной непереносимости фруктозы. При лечении детей, страдающих диабетом, необходимо избегать применения лекарственных препаратов с высоким содержанием сахарозы. При длительном лечении следует предусмотреть замену лекарственных препаратов с высоким содержанием сахарозы на лекарственные препараты, не содержащие сахарозу, которая вызывает снижение pH зубного налёта, растворение зубной эмали, и приводит к развитию кариеса.

*Фруктоза* вызывает повышение концентрации глюкозы в крови, и поэтому её применение так же следует избегать у пациентов, страдающих диабетом. Также фруктоза противопоказана пациентам с гипогликемией или наследственной непереносимостью фруктозы. Кроме того, фруктоза может оказывать слабительное действие при высоких дозах лекарственного препарата в лекарственных формах для приёма внутрь.

*Сорбитол и ксилит* не всасываются из кишечника, поэтому считаются безопасными подсластителями для пациентов с диабетом. Вместе с тем, сорбитол и ксилит могут вызвать осмотическую диарею. Поскольку сорбитол метаболизируется до фруктозы, он противопоказан пациентам педиатрического профиля с наследственной непереносимостью фруктозы и гипогликемией, в тяжелых он может вызвать повреждение печени и кому, приводящую к смерти пациентов. Особенно следует избегать использования сорбитола в лекарственных формах для внутривенного введения.

*Аспартам* – *дипептид аспарагиновой кислоты и метиловый эфир фенилаланина* – в 150–200 раз слаще, чем сахароза. Фенилаланиновый компонент, содержащийся в аспартаме, противопоказан пациентам с фенилкетонурией.

Особенности технологии лекарственного препарата, предназначенного для педиатрического применения, зависят также от выбора оптимальной лекарственной формы лекарственного препарата, наиболее подходящей для пациентов определённой возрастной группы педиатрического профиля. Важным аспектом выбора лекарственной формы для детей является установление оптимального способа/пути введения и применения.

***Способ/путь введения и применения***

*Для приёма внутрь.* Данный способ применения лекарственных препаратов в виде жидких и твёрдых лекарственных форм для приёма внутрь является доступным для пациентов педиатрического профиля с широким возрастным диапазоном.

Жидкие лекарственные формы (растворы, сиропы, суспензии, эмульсии) более удобны для детей младших возрастных групп, которые не могут глотать капсулы или таблетки. Рекомендуемый объём дозы жидкой лекарственной формы должен составлять не более 5 мл для детей до 5 лет и не более 10 мл для детей 5 лет и старше. Растворы для приёма внутрь могут быть выпущены в виде капель для приёма внутрь, концентратов с рекомендациями по их последующему разбавлению в напитке, соке и других приемлемых разбавителях.

Суспензии могут рассматриваться в случае веществ с неудовлетворительными вкусовыми характеристиками, так как минимизация количества вещества в растворе помогает улучшить вкусовые качества лекарственного препарата; может обеспечить более высокое содержание действующего вещества в дозе, чем растворы, что способствует уменьшению объёма дозы. В маркировку, инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата в виде суспензии должна быть включена подробная информация о необходимости обязательного перемешивания лекарственного препарата перед применением для обеспечения правильного дозирования.

Твёрдые лекарственные формы для приёма внутрь в виде шипучих таблеток, гранул или порошков после их полного растворения/диспергирования могут быть альтернативными жидким лекарственным формам для приёма внутрь, которые не обладают достаточной стабильностью в водной среде.

Для веществ, которые не являются стабильными или вкус которых не может быть замаскирован в жидких лекарственных формах, предпочтительными являются твёрдые лекарственные формы в виде порошка, гранул, которые могут представлять собой отдельные «частицы» (пеллеты, мини-таблетки, микросферы и др.), выпускаемых в однодозовой упаковке (например, саше) или многодозовой упаковке в комплекте с дозирующим мерным устройством. Лекарственные препараты в виде таких лекарственных форм можно вводить непосредственно в ротовую полость пациента педиатрического профиля или путём смешивания предписанной дозы с небольшим количеством мягкой пищи или с напитком перед введением. Лекарственные препараты также могут быть выпущены в виде капсул, содержимое которых можно добавлять в пищу.

Лекарственные формы для рассасывания или жевания в полости рта с последующим проглатыванием содержимого без воды, в виде таблеток для рассасывания/диспергирования в полости рта, иных форм для рассасывания в полости рта (лиофилизатов, плёнок) или в виде резинок жевательных лекарственных, рекомендуются для детей старше 6 лет. Лекарственные препараты в виде лекарственной формы «таблетки жевательные» считаются приемлемыми для детей от 2 лет и старше.

Лекарственные препараты в виде таблеток и капсул могут обеспечить преимущества большей стабильности, точности дозирования и компактности по сравнению с жидкими лекарственными формами. Основным ограничением для применения их в педиатрии связано с тем, что твёрдые лекарственные формы могут представлять значительные проблемы для детей младшего возраста и подростков, испытывающих трудности с глотанием. Возраст, в котором дети могут глотать целые таблетки или капсулы, в значительной степени зависит от самого ребёнка, а также от обучения и поддержки, которую дети получают от медицинских работников и от лиц, осуществляющих за ними уход.

Таблетки для детей должны иметь несколько дозировок. Рекомендуется для детей выпускать таблетки и капсулы как можно меньшего размера. Производство таблеток небольшого размера, содержащих часть требуемой дозы, можно рассматривать как способ улучшения приемлемости лекарственной формы и/или увеличения диапазона дозирования таблеток. Рекомендуется, чтобы таблетки были обтекаемой формы, небольшого размера (диаметр 3–4 мм), чтобы доза действующего вещества/веществ для детей целевой возрастной группы достигалась за счёт приёма одной или нескольких таких таблеток, называемых «мини»- или «микро»-таблетками. Приём нескольких мини-таблеток может быть предпочтительнее приёма одной, более крупной лекарственной формы, кроме того, таблетки меньшего размера позволяют осуществлять гибкое дозирование. Следует также предусмотреть нанесение разделительных рисок на таблетку, чтобы обеспечить точное деление её на половинки или четвертинки.

Твёрдые лекарственные формы для приёма внутрь представляют возможность для выбора лекарственных форм с модифицированным высвобождением.

*Для применения в полости рта.* Лекарственные формы для детей, предназначенные для применения в полости рта, имеют некоторые преимущества перед лекарственными формами для приёма внутрь. Вкус является одним из ключевых факторов, влияющих на время контакта лекарственного препарата со слизистой оболочкой пациента, что важно для препаратов, предназначенных специально для детей. Основные ограничения, связанные с данным способом введения – это отсутствие совместных усилий детей, их проблемы координации, риск удушья и аспирации. Кроме того, лекарственные формы для применения в полости рта могут быть проглочены или выплюнуты до того, как произойдет достаточное всасывание действующего вещества.

Таблетки защёчные, плёнки защёчные предназначены для медленного рассасывания и обеспечения пролонгированного высвобождения действующего вещества; таблетки подъязычные и другие твёрдые лекарственные формы, предназначенные для нанесения/помещения под язык (капсулы, плёнки) растворяются быстро и обеспечивают быстрый фармакодинамический эффект. Ограниченное число детей младшего возраста способно применять лекарственные препараты в виде указанных лекарственных форм из-за малых объёмов щечного кармана и подъязычной зоны, а также из-за их вкусовых качеств и возникающего местного раздражения при приёме. Для детей младшего возраста такие лекарственные формы не подходят.

Пастилки лекарственные и леденцы лекарственные представляют собой твёрдые лекарственные формы, предназначенные для рассасывания с целью оказания, как правило, местного действия в полости рта и глотке. Данная лекарственная форма может быть приемлемой только для детей старшего возраста.

Мукоадгезивные лекарственные формы удерживаются в полости рта за счет адгезии к поверхности слизистой оболочки и могут модифицировать системное всасывание действующего вещества в месте применения. Они могут быть в виде таблеток защёчных мукоадгезивных, а также в виде иных твёрдых или мягких мукоадгезивных лекарственных форм. Такие лекарственные формы могут быть пригодны даже для детей младшего возраста, но необходима более подробная оценка их приемлемости.

Для каждого конкретного случая использования лекарственной формы в полости рта ребёнка необходимо оценивать применимость жидких лекарственных форм, предназначенных для закапывания, опрыскивания или распыления в полости рта или нанесения на определённую часть полости рта (например, капель, спреев и др.).

*Для назального применения.* Лекарственные препараты для введения, распыления, вдувания в полость носа представлены жидкими, мягкими и твёрдыми лекарственными формами и предназначены для оказания местного или системного действия. Как правило, они выпускаются в многодозовых упаковках, снабжённых распылительными, дозирующими или специальными системами доставки лекарственного препарата в носовую полость.

Капли назальные с анатомической точки зрения могут быть предпочтительны для детей грудного возраста, поскольку их носовая полость настолько мала, что одной или двух капель достаточно, чтобы покрыть всю слизистую оболочку. Не рекомендуется выпускать лекарственные препараты, содержащие сильнодействующие вещества, в виде капель назальных из-за ненадёжности дозирования.

Спреи назальные и аэрозоли назальные могут быть в виде недозированных и дозированных лекарственных форм. Применение недозированных назальных спреев и аэрозолей для детей ограничено из-за значительной вариабельности дозы. Дозированные аэрозоли назальные имеют высокую степень воспроизводимости дозирования и распределения капель по размерам, но аэрозоли оказывают сильное воздействие на слизистую оболочку носа, которое приводит к местному раздражению (охлаждению) и дополнительно ограничивает область депонирования лекарственного препарата. Существует большое разнообразие систем дозирования лекарственных препаратов в виде назальных спреев и аэрозолей, позволяющих выбрать необходимый вариант для определённой возрастной группы детей. Приемлемость указанных лекарственных форм для детей младшего возраста требует более подробной оценки.

Для введения лекарственных препаратов, находящихся предпочтительно в твёрдом и сухом состоянии (например, пептидов и вакцин) выбирают лекарственную форму «порошки назальные дозированные». Системы дозирования и доставки лекарственного препарата в этой лекарственной форме могут быть пассивными и активными. Активные системы оснащены механизмом, который позволяет создавать давление и выталкивать (вдувать) порошок в ноздрю; такие лекарственные формы особенно подходят для детей.

*Для ректального применения.* Ректальный путь введения может быть использован для лекарственных препаратов, оказывающих местное или системное действие. Суппозитории – лекарственная форма для ректального применения, наиболее распространённая при лечении детей. Другие лекарственные формы для ректального применения могут включать кремы, мази, гели, пены, капсулы мягкие желатиновые, а также растворы или суспензии в клизмах малого (менее 20 мл) или большого (более 67,5 мл) объёма.

Лекарственные препараты в виде суппозиториев ректальных могут быть выпущены для разных возрастных групп детей в различных дозировках. Суппозитории ректальные для детей должны иметь размер (длину, диаметр) и массу, которые соответствуют возрасту пациента: масса суппозитория ректального для детей грудного возраста, как правило, должна быть около 1 г.

Объём клизмы должен соответствовать предполагаемому действию лекарственного препарата (местному или системному) и возрасту ребёнка. Объём детских клизм, предназначенных для оказания системного действия, должен быть максимально малым, но в то же время, позволяющим обеспечить надлежащую доставку действующего вещества, хорошее всасывание и отсутствие раздражения. В зависимости от возраста и доставляемой дозы приемлемым может считаться объём 1–5 мл. Устройство доставки дозы должно обеспечивать простоту доставки; наконечник для клизмы (ректальная трубка) не должен травмировать пациента и должен иметь длину, соответствующую возрасту ребёнка. Использование калиброванных устройств (предварительно заполненные шприцы с ректальным наконечником) облегчает индивидуальное дозирование в сравнении с устройствами для единовременной доставки всей дозы препарата, и может сократить необходимость в лекарственных формах разной дозировки.

Вспомогательные вещества, используемые в ректальных лекарственных препаратах, не должны раздражать слизистую оболочку прямой кишки детей.

*Для наружного применения.* Данный способприменения лекарственных препаратов для оказания местного действия обеспечивают жидкие (растворы, суспензии, шампуни, спреи и др.), мягкие (мази, кремы и др.), твёрдые (порошки) лекарственные формы, пластыри лекарственные. Для многих действующих веществ (фармацевтических субстанций) в лекарственных формах для наружного применения, потенциальным риском является непредусмотренное системное всасывание их через кожу. Важные морфологические различия существуют между нормальной (зрелой) кожей и кожей новорождённого (особенно недоношенного) ребёнка, которые обуславливают различия в проникновении действующего вещества в глубокие слои кожи. После созревания кожа грудного ребёнка имеет меньшую изменчивость по сравнению с кожей взрослого человека: толщина рогового слоя (эпидермиса) остаётся практически одинаковой, но у новорождённых и детей грудного возраста кровоснабжение и гидратация кожи лучше, чем у взрослых.

У пациентов педиатрического профиля в возрасте до 2 лет (новорождённые, дети грудного и ясельного возраста) область применения лекарственных форм для наружного применения должна быть ограничена.

Необходимо учитывать риск использования вспомогательных веществ в лекарственных препаратах для наружного применения, вызывающих сенсибилизацию кожи, окклюзию и др. Следует избегать использования этанола в лекарственных формах для младших возрастных групп, так как вещество может вызывать дегидратацию кожи и болевые ощущения.

*Для трансдермального применения.*Пластыри трансдермальные обеспечивают непрерывное безболезненное активное проникновение действующего вещества в течение нескольких часов или даже дней (инфузия без иглы) в сочетании с высокой степенью соблюдения предписанного режима лечения. Они обладают оптимальными свойствами для пациентов детского возраста. Из-за стандартизированного, воспроизводимого свойства доставки пластырь трансдермальный должен быть предпочтительной лекарственной формой по отношению, например, к мазям, гелям, кремам для трансдермального применения, когда требуется системное усвоение действующего вещества через кожу.

Для новорождённых, детей грудного и более старшего возраста необходимо учитывать различия в свойствах кожи при выборе лекарственной формы в виде пластыря трансдермального. Большинство пластырей трансдермальных матричного типа могут быть разделены на несколько частей, чтобы адаптировать дозу действующих веществ для детей определённой возрастной группы, но предпочтительным является, использование лекарственных форм, специально предназначенных для применения в педиатрической практике. По меньшей мере, необходимо предусмотреть нанесение линий разреза на пластыре, чтобы обеспечить надлежащую дозировку. Пластыри трансдермальные мембранного типа нельзя разрезать на несколько частей, так как разрушение мембраны приводит к неконтролируемой доставке действующего вещества и провоцирует «демпинг дозы» с возможными летальными последствиями.

*Для парентерального применения*. Для пациентов педиатрического профиля способ внутривенного введения лекарственной формы предпочтителен. Применение лекарственных препаратов для подкожного и внутримышечного введения ограничено в связи с малой мышечной массой у новорождённых детей, особенно у недоношенных; прочие пути введения, например, внутрикостный, используют только в случае необходимости неотложной помощи.

Объём лекарственной формы для внутривенного введения и инфузий должен быть тщательно определён в зависимости от возраста и массы тела пациента. Если для пациентов педиатрического профиля используют традиционную лекарственную форму, то может понадобиться дополнительное разведение, при этом в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата должны быть указаны объём, наименование разбавителя и другая необходимая информация по его разбавлению. Информация по разбавлению лекарственных препаратов для внутривенного введения и инфузий, если необходимо, также должна учитывать возможность воздействия на водный и натриевый баланс организма ребёнка. Лекарственные препараты, представленные в инфузионной лекарственной форме, должны иметь нейтральное значение pH и быть изоосмотическими, если не предназначены для совместного использования с другими растворами. При этом в инструкции по медицинскому применению должна содержаться информация о необходимости разбавления или совместного введения (вливания).

Лекарственные формы для внутривенного введения и инфузий, предназначенные для лечения детей, должны быть оценены в отношении осмоляльности, значения pH и химической раздражительности фармацевтической субстанции и вспомогательных веществ. Изоосмотическая концентрация лекарственных форм для внутривенного введения и инфузий является предпочтительной и должна достигаться путём добавления в лекарственный препарат подходящих веществ для регулирования осмолярности (натрия хлорид, декстроза и др.) или соответствующего разбавления перед введением согласно инструкции по медицинскому применению. Гипоосмолярные растворы могут способствовать увеличению осмотической нагрузки на организм и вызывать серьёзные системные побочные эффекты у пациентов педиатрического профиля – болевые ощущения, тромбофлебит, кровоизлияние и др.

Для новорождённых пациентов, как правило, для внутривенного введения используют водные растворы. Суточная доза жидкости для пациентов педиатрического профиля, получающих внутривенную терапию, зависит от возраста и массы тела. Например, новорождённый ребёнок с массой тела 1 кг может получать только 150 мл жидкости в день, включая всю потребность в питании и лечении. Целевые объёмы и содержание электролитов важны для всех пациентов детского возраста, но для новорождённых данные параметры являются критическими.

В педиатрической практике также используют восстановленные лекарственные формы для парентерального применения, полученные из лекарственных препаратов, выпускаемых в виде лекарственных форм «Лиофилизаты», «Порошки», предназначенных для получения лекарственных форм для парентерального применения путём растворения/диспергирования в соответствующем растворителе. Большинство доз для новорождённых, грудных детей и детей младшего возраста потребует отбора дозы, которая меньше, чем общий объём полученной восстановленной жидкой лекарственной формы. Рекомендуемый объём растворителя для растворения/диспергирования исходной лекарственной формы должен учитывать вытесняемый объём жидкости и быть оптимальным для создания концентрации препарата, упрощающей расчёт пропорций.

*Для ингаляционного применения.* Ингаляционное применение является предпочтительным способом введения лекарственных препаратов для пациентов с астмой, а также может быть использовано для лечения других заболеваний детей. Лекарственные формы для ингаляций могут быть представлены аэрозолями для ингаляций, порошками для ингаляций, лекарственными формами для ингаляций для распыления с помощью небулайзера и др. Упаковка лекарственных форм для ингаляций может представлять собой ингаляторы различных модификаций, которые обеспечивают дозирование и введение действующего вещества в лёгкие.

Использование лекарственных препаратов для лечения астмы у детей должно соответствовать показаниям, приведённым в инструкциях по медицинскому применению лекарственного препарата и клиническим показаниям.

Ингаляторы отмеренных доз с распылением сжатым воздухом эффективны, но требуют значительной координации запуска устройства и ингаляционного действия, то есть нажатия и дыхания, что препятствует их применению у детей младшего возраста. Но дети могут быть обучены использованию ингаляторов отмеренных доз с распылением сжатым воздухом, активируемых дыханием, которые автоматически запускаются, чтобы высвободить дозированный препарат в начале ингаляции.

Ингаляторы сухого порошка могут быть эффективными системами доставки для детей старшего возраста для достижения необходимого объёма вдоха. Объём вдоха, необходимый для вдыхания порошка, варьируется в зависимости от устройства. Современные ингаляторы сухого порошка обеспечивают дисперсионную энергию и способствуют деагрегации порошка, при наличии соответствующих доказательств они могут быть подходящими для детей младшего возраста.

Использование воздушно-компрессорных и других небулайзеров для ингаляционного применения помогает осуществить более эффективную доставку лекарств в лёгкие за счёт новых функций, включая компьютерный контроль. Разработаны новые устройства для распыления лекарственных средств, которые так же удобны, как и ингаляторы отмеренных доз с распылением сжатым воздухом, относительно размера и продолжительности вдыханий. В таких устройствах вся доза мгновенно распыляется и может вдыхаться сразу. Данный тип небулайзеров классифицируют, как ингаляторы отмеренных доз жидких препаратов.

Необходимая *дозировка действующего вещества/веществ* лекарственного препарата, предназначенного для педиатрического применения, зависит от возраста, уровня развития ребёнка и других аспектов. При производстве лекарственных препаратов для детей необходимо корректировать дозу действующего вещества/веществ, учитывая область применения лекарственной формы – для одной возрастной группы или для нескольких возрастных групп детей.

С учётом установленной дозы, свойств компонентов состава лекарственного препарата и, при необходимости, других аспектов, должна быть выбрана *частота дозирования лекарственной формы*. Предпочтительной является частота дозирования – не более 2 раз в день.

Частоту дозирования можно значительно сократить использованием *лекарственных форм с модифицированным высвобождением*, в частности, пролонгированным, замедленным. Лекарственные препараты для детей с модифицированным высвобождением представлены лекарственными формами для трансдермального применения (пластыри), для парентерального применения, для приёма внутрь.

В случае лекарственных форм для приёма внутрь с модифицированным высвобождением необходимо учитывать различное время прохождения лекарственной формы через желудочно-кишечный тракт у детей разного возраста, их различные физиологические особенности, например, значение рН в желудке ребёнка и др.

Лекарственные препараты с модифицированным (пролонгированным) высвобождением должны охватывать дозировки для широкого диапазона возрастов. Для твёрдых лекарственных форм это может быть достигнуто с использованием лекарственных форм, состоящих из множества частиц, например, гранул с пролонгированным высвобождением с конкретной дозой на каждую гранулу. Небольшие частицы детям легче проглатывать, чем цельные лекарственные формы, что позволяет корректировать дозу и, следовательно, можно использовать для детей лекарственный препарат, применяемый для взрослых. В жидких лекарственных формах с пролонгированным высвобождением фармацевтическая субстанция, как правило, заключена внутрь маленьких частиц, например, пеллет, частиц смолы, или прикреплена к ним. Суспензии для приёма внутрь могут содержать частицы с пролонгированным высвобождением; размер частиц должен быть ограничен, а пациентам надо запрещать разжевывать их. Лекарственные формы, состоящие из множества частиц соответствующего размера с модифицированным высвобождением, могут также вводиться ребёнку через зонды.

Вспомогательные вещества, используемые для получения частиц лекарственной формы с модифицированным высвобождением (например, полимеры, пластификаторы и др.), должны быть оценены с учётом рисков.

Из-за различных принципов и вспомогательных веществ, используемых для достижения модифицированного высвобождения, для исключения неправильного применения лекарственного препарата, в инструкции по медицинскому применению следует указать, можно ли лекарственный препарат в виде лекарственной формы с модифицированным высвобождением растворять/диспергировать в жидкости или измельчать перед применением. Следует также указывать, можно ли принимать лекарственный препарат с модифицированным высвобождением вместе с жидкой или мягкой пищей, а также указать подходящие типы обычных жидкостей и продуктов питания.

При производстве, изготовлении, упаковке, хранении и транспортировании лекарственных форм нестерильных лекарственных препаратов для детей должны быть использованы материалы и методы, предотвращающие загрязнение и рост микроорганизмов и обеспечивающие соответствие их требованиям ОФС «Микробиологическая чистота».

Лекарственные формы стерильных лекарственных препаратов для детей производят и изготавливают с применением материалов и методов, предотвращающих загрязнение и обеспечивающих их стерильность в соответствии с требованиями ОФС «Стерильность». Для их получения используют методы и условия стерилизации, указанные в ОФС «Стерилизация».

**Модификация лекарственных форм**

Ряд лекарственных препаратов разрешён к применению только у взрослых и не содержит одобренных показаний в общей характеристике лекарственного препарата для его использования у детей. В тех случаях, когда лекарственный препарат, разрешённый к применению у взрослых, также может быть использован для детей, необходимо выполнить модификацию его лекарственной формы, для обеспечения возможности применения лекарственного препарата в педиатрической практике. В медицинской практике подобная модификация лекарственной формы выполняется достаточно часто. Однако при этом отсутствует информация о влиянии модификации лекарственной формы на биодоступность лекарственного препарата.

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

- в целях индивидуального дозирования лекарственного препарата ребёнку, в домашних условиях следует прибегать только к простейшим манипуляциям (например, деление таблеток с рисками или разрезание на части не имеющих рисок таблеток, измельчение таблеток или открытие капсул и т.п.). При указании возможности такой модификации лекарственных форм следует также учитывать вопросы сохранения здоровья и безопасность лица, осуществляющего уход за ребёнком;

- наиболее частой ситуацией является модификация лекарственных форм, которая выполняется в рамках подбора режима лечения для ребёнка в условиях стационара или в амбулаторных условиях. При этом сложные манипуляции с модификацией лекарственных форм, связанные, например, с изменением дозировки (концентрации) лекарственного препарата, должны выполняться только медицинскими работниками в стационаре и фармацевтическими работниками в аптеке;

- модификацию лекарственной формы следует рассматривать, как резервный вариант организации лечения, который применяют в случаях, если фармацевтическая субстанция, необходимая для лечения и соответствующая требованиям для организации лечения, не доступна;

- поскольку лекарственный препарат для взрослых, как правило, уже содержит вспомогательные вещества, модификация лекарственных форм не должна значительно увеличивать количество вспомогательных веществ в составе препарата;

- наличие дополнительной информации о физических, химических, микробиологических характеристиках лекарственного препарата позволит фармацевтическим работникам надлежащим образом осуществить модификацию лекарственных форм и снизить связанные с этим риски для пациента и лица, выполняющего такую модификацию.

Модификацию лекарственных форм следует проводить в соответствии с требованиями, предъявляемыми к аптечному изготовлению лекарственных препаратов, указанными в ОФС «Лекарственные препараты аптечного изготовления для детей», ОФС «Нестерильные лекарственные препараты аптечного изготовления в виде твёрдых лекарственных форм», ОФС «Нестерильные лекарственные препараты аптечного изготовления в виде жидких лекарственных форм», ОФС «Нестерильные лекарственные препараты аптечного изготовления в виде мягких лекарственных форм», ОФС «Стерильные лекарственные препараты аптечного изготовления» и другими действующими нормативными документами. Приведенный в настоящей общей фармакопейной статье перечень способов модификации лекарственных форм не является исчерпывающим и служит главным образом для выявления потенциальных рисков, связанных с модификацией лекарственных форм конкретных лекарственных препаратов, а также для выбора информации, которая будет полезной для информирования персонала, выполняющего такую модификацию.

***Деление таблеток на части.*** Данная модификация лекарственной формы является простой операцией в случае, если таблетки являются делимыми и имеют риску (риски) для облегчения такой манипуляции. Действующее вещество будет при этом равномерно распределено по всем частям таблетки. Однако вероятность ошибки дозирования более высока при использовании:

- таблеток небольшого размера;

- таблеток с низкой дозировкой фармацевтической субстанции, например, в которых доза действующего вещества может быть менее 1 мг;

- неделимых таблеток с риской;

- таблеток без риски.

Для данного вида модификации лекарственной формы могут использоваться специальные устройства для удерживания и деления таблеток.

Некоторые виды таблеток не подлежат модификации, например, таблетки кишечнорастворимые, таблетки многослойные, многие лекарственные формы с модифицированным высвобождением и др.

Производитель может предусмотреть внесение указаний по делению таблеток на более мелкие части, в общую характеристику лекарственного препарата и инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата.

***Измельчение таблеток.*** Данный вид модификации лекарственной формы представляет собой измельчение цельной таблетки до мелкодисперсного порошка, в котором предполагается равномерное распределение действующего вещества, что позволяет принять пациенту отмеренную меньшую дозу действующего вещества, или допускает смешивание лекарственной формы с пищей или напитком для облегчения приёма внутрь. Для подобной модификации лекарственной формы могут быть использованы ступка и пестик. Разделение полученной массы порошка на отдельные дозы, содержащие необходимое для применения количество действующего вещества, может быть выполнено путём развешивания с помощью весов, в домашних условиях при отсутствии весов – визуально, но в этом случае имеется высокий риск ошибки дозирования.

При выполнении указанного вида модификации таблеток в условиях аптечного изготовления операциями, которые могут способствовать улучшению однородности доз полученного порошка, являются:

- предварительное измельчение таблеток. Следует учитывать, что изменения в размере частиц могут повлиять на биодоступность лекарственного препарата. Повышение температуры в процессе измельчения может увеличить вероятность химического распада действующего вещества или модификаций его кристаллической решетки, особенно в случае стероидов;

- дополнительное смешивание полученного порошка таблеток с разбавителем, как правило, лактоза моногидратом, и последующая расфасовка в капсулы вручную или с использованием средства дозирования (например, ложки-дозатора и др.). Капсулы могут быть простыми, вощёными, парафинированными, пергаментными в зависимости от физико-химических свойств веществ, входящих в состав порошка; также в качестве упаковки могут быть использованы твёрдые желатиновые капсулы.

Использование лактозы в качестве наполнителя не всегда допустимо, поэтому необходимо учитывать физико-химические свойства веществ, входящих в состав лекарственного препарата в исходной лекарственной форме.

Измельчение или модификация таблеток с замедленным высвобождением может привести к утрате ожидаемого полезного фармакологического действия.

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

***Вскрытие капсул.*** Данная модификация имеет преимущество по сравнению с измельчением таблеток, так как капсулы изначально содержат смесь фармацевтической субстанции и вспомогательных веществ в виде порошка, гранул, пеллет и др. Деление содержимого капсул на отдельные дозы, как и деление измельчённых таблеток, может быть выполнено путём визуального контроля в домашних условиях с риском ошибки дозирования, или развешиванием содержимого капсул на весах на дозы, предназначенные для пациента педиатрического профиля. Извлечённый из капсул порошок (гранулы, пеллеты и др.) может быть диспергирован в напитке (пище) для облегчения приёма внутрь. Лекарственные препараты с замедленным высвобождением, состоящие из частиц со специальным покрытием, упакованных в капсулы, обычно могут быть вскрыты и диспергированы в пище или напитке. Содержимое капсул также может быть расфасовано в бумажные или твёрдые желатиновые капсулы.

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

***Диспергирование таблеток или капсул и извлечение долей.*** Дальнейшая модификация лекарственной формы порошка (гранул, пеллет и др.), полученного из таблеток или изъятого из капсул, может представлять собой:

- диспергирование порошка в подходящей жидкости с образованием суспензии;

- снижение концентрации или уменьшение части дозы действующего вещества исключительно объёмными методами.

Риск ошибки дозировки, возникающей в результате оседания или осаждения полученной дисперсии, может быть уменьшен за счёт использования суспензии, имеющей высокую вязкость.

При данном виде модификации лекарственных форм потенциальные риски связаны с ошибками дозирования по объёму полученных вязких жидкостей, а также потери (уменьшении) предполагаемой дозы действующего вещества из-за его гидролиза в водной среде. Если же происходит не диспергирование, а растворение порошка в подходящей жидкости, то в таких случаях ошибка дозирования уменьшается, но сохраняется риск потери части дозы, связанный с процессами гидролиза.

Производитель может предусмотреть в информации о лекарственном препарате соответствующих указаний по пригодности полученных порошков лекарственного препарата для изготовления из них суспензий и водных растворов. Любая информация о возможности уменьшения части дозы действующего вещества путём его перевода в суспензию с дозированием по объёму также может быть представлена в общей характеристике лекарственного препарата.

***Разрезание или закрывание части пластырей трансдермальны.*** Доза лекарственного препарата, доставляемая через кожу, пропорциональна площади поверхности пластыря трансдермального, находящегося в контакте с ней, поэтому теоретически возможно получить половину дозы, уменьшив вдвое площадь пластыря, при прочих равных условиях его применения. Модификация пластыря путём разрезания его ножницами пропорционально уменьшенной площади лекарственной формы сопряжена с определённым риском развития нежелательного действия.

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

При модификации пластыря трансдермального особую сложность представляет определение необходимой для аппликации площади пластыря. Это связано с тем, что площадь пластырной основы может быть меньше видимой глазу внешней площади пластыря, а асимметричная резка пластыря может привести к ошибкам дозирования. Пластырная основа герметично запаяна внутри лекарственной формы, предназначенной для взрослых. Резка пластыря приводит к нарушению целостности его кромки, воздействию атмосферного воздуха на пластырную основу с последующей её механической эрозией и окислительным распадом.

Производитель может внести в характеристику лекарственного препарата любую дополнительную информацию о влиянии процедуры резки пластыря трансдермального или закрытия (заклеивания) части пластыря на характеристики высвобождения действующего вещества.

***Разрезание суппозиториев.*** Модификация суппозиториев ректальных допустима только в случае равномерного распределения действующего вещества/веществ в суппозиторной основе. Но даже и в этом случае точная корректировка дозы затруднена, так как только небольшая часть суппозиториев производится в форме, облегчающей деление пополам на основе простого визуального осмотра. Резка суппозитория вдоль плоскости его симметрии (то есть по вертикали, а не по горизонтали) является очевидным способом модификации лекарственной формы и несёт меньший риск ошибки дозирования, но полученная при этом внешняя форма суппозитория может стать неоптимальной для его ректального введения. Горизонтальное срезание асимметричной части (пулевидной части или закруглённого усечённого конуса) связано с наибольшим риском ошибки дозирования.

Производитель может внести в общую характеристику лекарственного препарата любую дополнительная информацию об однородности распределения действующего вещества в суппозитории и связанных с этим особенностей дозирования.

***Изменение способа введения лекарственных форм для инъекций.*** Использование для приёма внутрь лекарственных форм, предназначенных для инъекций, является относительно дорогостоящим способом лечения. Но в целом, именно эта модификация связана с наименьшей вероятностью ошибок дозирования, поскольку многие лекарственные формы для инъекций представляют собой разбавленные, невязкие водные растворы. Уменьшения дозы в этом случае можно добиться используя шприц небольшого объёма в сочетании с дополнительным разбавлением лекарственной формы. Порошки, предназначенные для получения лекарственных форм для инъекций, могут быть растворены в подходящем растворителе обычным способом перед дополнительным разбавлением для снижения дозы до необходимой для приёма детьми. Неприятный вкус лекарственной формы для инъекций может стать проблемой для приёма внутрь такой лекарственной формы, и этот фактор должен быть принят во внимание. Следует учитывать также и другие значимые риски при использовании данного способа модификации лекарственных препаратов.

Многодозовые лекарственные препараты для инъекций могут содержать в своем составе антимикробные консерванты (например, бензиловый спирт), пропиленгликоль или другие опасные вещества, иметь такие значения pH или осмолярности, которые способны нанести потенциальный вред новорождённым или детям других возрастных групп. Поскольку стабильность растворов для инъекций может быть нарушена при разбавлении, то при отсутствии надежной информации от производителя данного лекарственного препарата, следует исходить из предположения о том, что профиль стабильности исходного лекарственного препарата при его разбавлении воспроизводиться не будет.

Допускается модификация лекарственных форм для инъекций в лекарственные формы для ингаляций для распыления с использованием небулайзеров. Данный вид модификации лекарственной формы для детей возможен только при условии, если известен точный качественный и количественный состав исходной лекарственной формы для инъекций для взрослых. Это связано с тем, что ряд лекарственных препаратов для инъекций, содержит в качестве стабилизаторов антиоксиданты на основе сульфитов, которые могут спровоцировать спазм бронхов и негативно повлиять на безопасность применения модифицированного препарата.

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

**Испытания**

Для оценки качества лекарственных препаратов промышленного производства для детей в различных лекарственных формах применяют, как правило, испытания по показателям качества, указанным в ОФС «Лекарственные формы» и испытаниям, характеризующим конкретную лекарственную форму по основным и, при необходимости, дополнительным, классификационным признакам, указанным в ОФС на конкретные лекарственные формы (ОФС «Таблетки», ОФС «Капсулы», ОФС «Порошки», ОФС «Гранулы», ОФС «Суспензии», ОФС «Капли», ОФС «Спреи»¸ ОФС «Растворы», ОФС «Пластыри трансдермальные» и др.) или на группу лекарственных форм (ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения», ОФС «Лекарственные формы для ингаляций», ОФС «Мягкие лекарственные формы» и др.), а также по показателям качества, характеризующим действующее вещество/вещества и, при необходимости, вспомогательное вещество/вещества, входящее в состав данного лекарственного препарата в соответствии с ОФС «Лекарственные препараты».

Испытания лекарственных препаратов для детей аптечного изготовления проводят на основании требований соответствующих действующих нормативных документов, утверждённых уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, как правило, при осуществлении внутриаптечного контроля их качества, а также на основании требований к контролю качества лекарственных форм, указанных в ОФС «Лекарственные препараты аптечного изготовления для детей», ОФС «Стерильные лекарственные препараты аптечного изготовления», ОФС «Нестерильные лекарственные препараты аптечного изготовления в виде жидких лекарственных форм», ОФС «Нестерильные лекарственные препараты аптечного изготовления в виде твёрдых лекарственных форм» ОФС «Нестерильные лекарственные препараты аптечного изготовления в виде мягких лекарственных форм».

**Упаковка**

Выбор системы упаковки/укупорки для лекарственных препаратов для детей осуществляют на основании общих требований к упаковке и критериев выбора упаковки для лекарственных препаратов в конкретной лекарственной форме в соответствии с ОФС «Упаковка лекарственных средств» и ОФС «Лекарственные формы».

Для лекарственных препаратов для детей рекомендуется использовать упаковку с защитой от вскрытия детьми, которая представляет собой упаковку, труднодоступную для вскрытия маленькими детьми, но возможную к использованию взрослыми.

Упаковка стерильных лекарственных препаратов, применяемых в педиатрической практике, должна обеспечивать стерильность.

Лекарственные препараты для детей, по возможности, должны выпускаться в виде готовой к применению лекарственной формы, без потребности в дополнительных этапах приготовления лекарственного препарата.

В педиатрической практике предпочтительно использование лекарственных препаратов в виде дозированных лекарственных форм и лекарственных форм в однодозовой упаковке.

Многодозовая упаковка лекарственных препаратов для детей в виде жидких лекарственных форм, гранул, порошков и др., должна быть выпущена в комплекте с прилагаемым средством дозирования – мерным устройством для отбора по массе или по объёму дозы, необходимой для применения ребёнком.

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

Не рекомендуется в качестве устройств для отбора и доставки доз лекарственных препаратов для детей использовать ложки (столовые, десертные, чайные).

В качестве мерных устройств для лекарственных препаратов для детей могут быть использованы такие средства дозирования, как мерные ложки/ложечки, мерные колпачки/стаканчики общим объёмом 10 мл, имеющие калибровочные линии для отмеривания меньшего объёма (5 и 2,5 мл) или без них. Точность измерения мерными ложками/ложечками, мерными колпачками/стаканчиками необходимой дозы лекарственных препаратов в виде жидких лекарственных форм, будет зависеть от вязкости, поверхностного натяжения и других свойств жидкости, а также интерпретации делений и менисков пользователем.

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

Дозирующие устройства в виде градуированных пипеток и дозирующих шприцев для лекарственных форм для приёма внутрь, особенно удобны для грудных детей и детей младшего возраста, которые не могут использовать ни ложки, ни чашки. Также такие устройства позволяют точно отмерить дозу и контролировать введение лекарственного препарата непосредственного в щёчный карман пациента при применении во всех возрастных группах. Эти средства дозирования рекомендуются для лекарственных препаратов, для которых точное дозирование является обязательным. Дозирующие шприцы для лекарственных форм для приёма внутрь не должны иметь иглу или подключаться к внутривенным устройствам. Устройства, предназначенные для введения лекарственного препарата непосредственно в полость рта, не должны быть изготовлены из материала, который может сломаться или травмировать полость рта.

Доставка лекарственных препаратов в жидкой лекарственной форме в виде капель, может быть удобной, особенно для грудных детей и детей младшего возраста. На точность дозирования каплями также влияет вязкость, плотность лекарственной формы и правильность отмеривания капель пользователем.

Выбор устройства должен осуществляться с учётом объёма дозы лекарственного препарата, типа и вкуса лекарственного препарата, простоты его введения. Особое значение имеет возможность точно измерять небольшие объёмы лекарственных форм для инъекций, предназначенных для новорождённых детей. Концентрации действующих веществ должны быть такими, чтобы требуемые объёмы дозы можно было измерить стандартными шприцами без дальнейшего разбавления. Если необходимо разбавление предварительно отмеренного объёма лекарственного препарата для инъекций до его введения, следует помнить, что в поршне шприца может содержаться значительное избыточное количество действующего вещества.

Градуировка средств дозирования должна быть чёткой, нестираемой, во избежание возможной ошибки градуировку следует указывать в миллилитрах или долях миллилитра. Если градуировка указана в других единицах, например, в миллиграммах, то такое средство дозирования должно быть использовано только с этим лекарственным препаратом. Необходимо установить совместимость всех компонентов средства дозирования и градуировки с лекарственным препаратом, а также их устойчивость к обычным процедурам мойки.

Должно быть гарантировано соответствие рекомендованной к приёму дозы лекарственного препарата той дозе, которая будет отмерена с помощью дозирующего устройства упаковки и доставлена пациенту. Оценку однородности массы или однородности объёма доз, отобранных с помощью мерного устройства (стаканчик мерный, ложка мерная, дозатор шприцевой и др.), входящего в комплект с лекарственной формой для детей проводят в соответствии с ОФС «Однородность массы (объёма) доз, отобранных из многодозовой упаковки».

**Маркировка**

В соответствии с ОФС «Маркировка лекарственных средств» и ОФС «Лекарственные формы».

Лекарственные препараты для детей должны иметь специальные внешние обозначения, отличающие их от аналогичных лекарственных препаратов для взрослых.

К наименованию лекарственного препарата, предназначенного для применения исключительно у детей, добавляется определение «для детей» (сироп для детей, таблетки диспергируемые для детей и др.) или указывается возрастная группа/группы детей (суппозитории ректальные для детей от 3 месяцев до 3 лет).

Сведения о дозировке должны быть представлены в чёткой форме, например, в виде миллиграммов на единицу массы тела, должны присутствовать специальные инструкции по измерению и введению точной дозы.

При использовании лекарственных препаратов в виде исходных лекарственных форм «Порошки» и «Лиофилизаты», предназначенных для приготовления восстановленных лекарственных форм для парентерального применения, должны быть чёткие инструкции по получению лекарственных форм, предназначенных для непосредственного применения.

**Хранение**

В соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».

**Срок годности**

В соответствии с ОФС «Стабильность и сроки годности лекарственных средств».