

СУВ'ЯЗЬ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ РОЗРОБКИ ТА ФАРМАКОНАГЛЯДУ У ПЕДІАТРИЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ

Ж.М. Полова, Л.О. Гала, К.Л. Косяченко

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

Вступ. Педіатричний фармакогляд вимагає розуміння унікальних аспектів дітей щодо, наприклад, відповіді на ліки, росту та розвитку, клінічних проявів побічних реакцій на ліки, способів їх виявлення та факторів, характерних для конкретної популяції (наприклад, більш часті використання не за призначенням/неліцензійних препаратів). Фармакогляд відстежує дані на рівні випадків і популяції, щоб виявити й проаналізувати ризики, пов'язані з лікуванням. Термін «ризик» включає будь-які проблеми з безпекою, пов'язані з лікуванням, такі як побічні реакції на ліки, взаємодії, помилки в лікуванні, недостатня ефективність, реакції на допоміжні речовини, відсутність відповідності, проблеми з доставлянням лікарського засобу або будь-які інші проблеми, пов'язані з використанням ліків.

Мета. Встановити зв'язок фармакогляду та фармацевтичної розробки при дизайні педіатричних лікарських форм.

Матеріали та методи. Під час проведення дослідження використані загальнонаукові теоретичні методи (системний аналіз, узагальнення та системний підхід); бібліографічний метод (опрацювання наукових джерел інформації щодо можливих побічних реакцій на допоміжні речовини у складі педіатричних лікарських форм; комплаєнс пацієнтів).

Результати. Хоча між двома популяціями пацієнтів (дорослими та дітьми) існують значні відмінності у фармакокінетиці та фармакодинаміці, прийнято вважати, що допоміжні речовини, які не викликають небажаних реакцій у дорослих, безпечні також для новонароджених та/або дітей. Вибір найбільш підходящої лікарської форми, а й вибір допоміжних речовин є ключовими чинниками у створенні адекватних педіатричних лікарських форм. Серед широко використовуваних речовин у лікарських препаратах особливо ретельна оцінка необхідна під час виборів підсолоджувачів, ароматизаторів, пластифікаторів, розчинників, консервантів і барвників. Існують дані про наявність в педіатричних ліках потенційно шкідливих допоміжних речовин, таких як парабени, бензоати, хлорид бензалконію, сахарин, сорбіт, пропіленгліколь, етанол і полісорбат 80. Також це стосується використання натуральних або штучних підсолоджувачів з метою покращення смакових якостей та поступливості дітей. Їх використання у препаратах для новонароджених не рекомендується через відсутність встановлених даних щодо безпеки. Незважаючи на поінформованість про декілька потенційних побічних ефектів, пов'язаних з використанням вищезгаданих речовин у дітей, їх вплив на них залишається значним, що підтверджується європейським обсерваційним дослідженням. Також, ліки, які призначають дітям, повинні мати лікарську форму, адаптовану до потреб дітей у всьому віковому спектрі розвитку.

Висновки. Показано, що метаболічна здатність дітей, особливо новонароджених і немовлят, не така ж, як у дорослих. Це стосується не лише метаболізму активної частини лікарського засобу, а й допоміжних речовин. Виявлено, що через незрілість розвитку дітей допоміжні речовини, наприклад такі як бензиловий спирт, що вважаються безпечними для дорослих, можуть бути шкідливими для них. Наразі є обмежені дані щодо педіатричної безпеки багатьох допоміжних речовин, що входять до складу ліків для дорослих. Взаємодія між різними типами допоміжних речовин може призвести до токсичності препарату для дітей. Через вразливість дітей рекомендується прагнути до композицій із якомога меншою кількістю допоміжних речовин, а в ідеалі взагалі без них. Оскільки ідеальної лікарської форми не існує, при фармацевтичній розробці педіатричних ліків слід приймати до уваги усі критичні точки для мінімізації ризиків та підвищення безпеки препаратів, що розробляються.

Ключові слова: педіатричні лікарські засоби, фармакогляд, безпека ліків, фармацевтична розробка, допоміжні речовини, побічні реакції лікарських засобів, педіатрія, фармакотерапія.

Вступ. Фармакогляд – це наука та діяльність, пов'язана з виявленням, оцінкою, розумінням і запобіганням несприятливим ефектам або будь-якій іншій проблемі, пов'язаній з медициною [1]. Він проводиться протягом усього життєвого циклу лікарських засобів, починаючи з першого введення людям і зазвичай закінчуючи, коли продукт більше не продається в жодній країні. Фармакогляд

здійснюється на основі даних про безпеку, що надходять із багатьох різних джерел і країн. Він включає постійну оцінку всіх доступних глобальних даних (тобто неклінічних і клінічних даних, включаючи запитовані та спонтанні звіти) [2].

Для ефективного та безпечного лікування захворювань у дитячому віці потрібні лікарські форми, які підходять для дітей. У дітей інші

потреби в порівнянні з дорослими. Через постійно мінливі характеристики лікарських форм, що дозволені до використання, вони не завжди відображають потреби дітей. Пацієнти дуже по-різному реагують на ліки залежно від їхньої ваги, віку, вродженої здатності метаболізувати ліки, індивідуальні особливості захворювання або наявність супутніх захворювань. Саме педіатричні пацієнти є неоднорідною і дуже вразливою спільнотою, що ще більше ускладнює ситуацію [3].

У цьому контексті медикаментозне лікування може бути надзвичайно складним, оскільки діти відрізняються від дорослих своєю здатністю ковтати лікарські форми та смаковими уподобаннями. Більше того, беручи до уваги, що фармакокінетичний та фармакодинамічний профіль лікарського засобу значно варіюється в залежності від віку дитини, педіатричні лікарські засоби повинні постійно змінюватися за розміром разом із зростанням дитини, що потребує гнучких доз та різних шляхів введення. Один продукт може виявитися недоцільним для всієї підгрупи населення, яка включає недоношених новонароджених, доношених новонароджених (0-8 днів), немовлят та дітей ясельного віку (1 місяць-2 роки), дітей дошкільного віку (2-5 років), школярів (6-11 років) та підлітків (12-16/18 років). У сукупності серед загальної популяції пацієнтів педіатричний пацієнт вимагає найбільшої гнучкості доз [4].

Фармацевтична розробка – це комплексне дослідження компонентного складу лікарських і допоміжних речовин, вибору лікарської форми, оптимізації технологічного процесу, упаковки, а також обґрунтування показників якості й відпрацювання специфікації лікарського препарату.

За останні роки фармацевтична промисловість зіткнулася з реальними проблемами щодо забезпечення якості. У цьому контексті заохочується встановлення більш цілісних підходів до фармацевтичної розробки. Поява парадигми якості за проектом Quality by Design (QbD) як систематичної, наукової та заснованої на оцінці ризику методології запровадила нову концепцію фармацевтичної якості. По суті, QbD можна інтерпретувати як стратегію максимізації часу та економії коштів. Щоб оптимізувати безпеку, ефективність і якість лікарського засобу на всіх етапах розробки, необхідне глибоке розуміння рецептури та процесу виробництва. Цей інноваційний підхід оптимізує процес фармацевтичних досліджень і розробок Research and Development (R&D),

забезпечує більшу гнучкість виробництва та зменшує нормативний тягар. Щоб допомогти у впровадженні QbD, Міжнародна конференція з гармонізації (ICH), Управління з харчових продуктів і медикаментів США (FDA) і Європейське агентство з лікарських засобів (EMA) організували та запровадили принципи QbD у своїх настановах для промисловості, визначивши ключові концепції та інструменти для розробки якісних лікарських засобів [5].

Метою дослідження було встановити зв'язок фармаконагляду та фармацевтичної розробки при дизайні педіатричних лікарських форм.

Матеріали та методи дослідження. Під час проведення дослідження нами було використані загальнонаукові теоретичні методи (системний аналіз, узагальнення та системний підхід); бібліографічний метод (опрацювання наукових джерел інформації щодо можливих побічних реакцій на допоміжні речовини у складі педіатричних лікарських форм; комплаєнс пацієнтів).

Результати дослідження та їх обговорення. Committee for Medicinal Products for Human Use випустило посібник з фармацевтичної розробки лікарських засобів для педіатрії. Посібник вимагає, щоб компанії враховували кілька аспектів фармацевтичного дизайну педіатричного лікарського засобу. Основними темами, є наступні: спосіб введення, лікарська форма, композиція наповнювача, пристрій для введення, прийнятність для пацієнта, частота дозування [6].

Прийнято вважати, що допоміжні речовини, які не викликають небажаних реакцій у дорослих, безпечні також для новонароджених та/або дітей. В принципі майже всі лікарські форми містять допоміжні речовини, які використовувалися протягом багатьох років і вважаються в цілому безпечними. Вони описані в монографіях у різних фармакопеях та випущені з сертифікатами аналізів, виконаних відповідно до методів випробувань монографії, які гарантують їхню якість. У будь-якому випадку специфікації, включені до монографії, призначені для застосування у дорослих, а не у дітей.

Отже, хоча між двома популяціями пацієнтів існують значні відмінності у фармакокінетиці та фармакодинаміці, прийнято вважати, що допоміжні речовини, які не викликають небажаних реакцій у дорослих, безпечні також для новонароджених та/або дітей.

В останні роки стало відомо, що деякі допоміжні речовини гірше переносяться дітьми, особливо у новонароджених, чий фізіологічний системи все ще перебувають у стадії розвитку, стало відомо завдяки втручанню регулюючих органів. Фактично деякі новонароджені не можуть виводити допоміжну речовину з тією ж швидкістю, що і дорослі, як у випадку фенілкетонурії. Отже, як вибір найбільш підходящої лікарської форми, а й вибір допоміжних речовин є ключовими чинниками у створенні адекватних педіатричних лікарських форм [7].

Серед широко використовуваних речовин у лікарських препаратах особливо ретельна оцінка необхідна під час виборів підсолоджувачів, ароматизаторів, пластифікаторів, розчинників, консервантів і барвників. У новонароджених такі речовини, як бензиловий спирт і полісорбат 80 пов'язані з підвищеною смертністю, парабени корелюють з гіпербілірубінемією, в той час як аспартам і ацесульфам калію знижують чутливість до інсуліну [8].

Етанол і пропіленгліколь можуть змінити розвиток центральної нервової системи та метаболізуватися тим же ферментативним шляхом, що і багато поширених препаратів, включаючи парацетамол, можуть збільшити ризик досягнення токсичних рівнів АФІ та накопичення АФІ [9]. Відомо, що токсичні ефекти у новонароджених, які зазнали впливу перорального розчину лопінавіру/ритонавіру, комбінації противірусних препаратів для лікування ВІЛ-інфекції, були зумовлені головним чином взаємодією між допоміжними речовинами [10]. Насправді цей розчин містить відповідні кількості пропіленгліколю (152,7 мг/мл) і етанолу (356,3 мг/мл), які виводяться майже виключно шляхом метаболічного кліренсу за допомогою алкогольдегідрогенази. У зв'язку з цим Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA) рекомендує, щоб ліки для дітей віком до 6 років не містили спирту.

У Європейському Союзі (ЄС) поширені препарати, такі як ранітидин, фуросемід, манітол, фенобарбітал, котримоксазол та парацетамол містять етанол у своїх складах. У переглянутому додатку до керівництва ЄС «Допоміжні речовини у маркуванні та листку-вкладиші лікарських засобів для людини» рекомендується, щоб етанол не включався до складу лікарських засобів, за винятком випадків, коли його користь набагато перевищує ризики, пов'язані з вживанням алкоголю. У цьому

контексті ЕМА запропонувало обмеження 1 мг/дл етанолу для разової дози ліків та денний ліміт прийому внутрішньо 6 мг/кг/день для дітей віком до 6 років [11].

Спостереження щодо токсичності допоміжних речовин, таких як полісорбат, пропіленгліколь, бензиловий спирт та хлорид бензалконію, були зареєстровані ще у 1980-х роках. Тромбоцитопенія, ниркова дисфункція, гепатомегалія та асцит спостерігалися після введення новонародженим добавки вітаміну Е, що містить 9% полісорбату 80 та 1% полісорбату 20 [10].

Препарати, що містять високі рівні пропіленгліколю, слід уникати у віці до 4 років, оскільки його накопичення може відбуватися через більш високий період напіввиведення (наприклад, 16,9 годин у новонароджених проти 5 годин у дорослих). Присутність цього розчинника викликає занепокоєння у внутрішньовенних препаратах, що містять дексаметазон, діазепам, дигоксин, лоразепам, нітрогліцерин або фенобарбітал, що піддає новонароджених шкідливим концентраціям.

Також після впливу звичайно використовуваного консерванту бензилового спирту (130 мг/кг/день) у недоношених новонароджених розвинувся синдром ядухи з метаболічним ацидозом, брадикардією та судомами. Оскільки бензиловий спирт частково піддається окислювальному метаболізму в печінці з утворенням бензойної кислоти, як основний механізм токсичності бензилового спирту у новонароджених було запропоновано зниження метаболічної здатності інактивувати бензойну кислоту в гіпопурову кислоту [10,12].

Інший важливий аспект стосується використання натуральних або штучних підсолоджувачів з метою покращення смакових якостей та поступливості дітей. Їх використання у препаратах для новонароджених не рекомендується через відсутність встановлених даних щодо безпеки [13]. У пацієнтів з непереносимістю можуть виявлятися шлунково-кишкові симптоми прийому лікарського засобу, що містить лактозу. Так само сорбіт також може призвести до таких розладів, як діарея. Тривале лікування препаратами, що містяться в цукрозі, може сприяти виникненню карієсу. Крім того, слід уникати використання натуральних підсолоджувачів у пацієнтів, які страждають на цукровий діабет 1 типу. Що стосується штучних підсолоджувачів, то аспартам як джерело фенілаланіну може бути шкідливий для осіб, які страждають на фенілкетонурію, а сахаринвмісні препарати не

слід призначати дітям з відомою алергією на сульфаніламід.

Викликає тривогу той факт, що, незважаючи на поінформованість про декілька потенційних побічних ефектів, пов'язаних з використанням вищезгаданих речовин у дітей, їх вплив на них залишається значним, що підтверджується європейським обсерваційним дослідженням. Наявність потенційно шкідливих наповнювачів, таких як парабени, бензоати, хлорид бензалконію, сахарин, сорбіт, пропіленгліколь, етанол і полісорбат 80, було виявлено у 31% призначень у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених з 21 країни. Парабени вводили найчастіше, за ними слідували пропіленгліколь та бензоати [14].

При розробці нового педіатричного лікарського засобу дослідження органолептичних властивостей є обов'язковим етапом. Насправді, при визначенні характеристик продукту для дітей велике значення має маскування будь-яких неприємних смаків АФІ, оскільки гарні смакові якості запобігають неправильному підходу до маскування неприємного смаку ліків шляхом змішування їх з їжею. Найпоширеніший метод модифікації смаку, що використовується протягом десятиліть, полягає в додаванні підсолоджувачів і ароматизаторів за допомогою підходу «проб і помилок», щоб перевірити, яка комбінація підходить найкраще. З іншого боку, дуже приємний смак може збільшити ризик неправильного вживання дітьми, тому «нейтральний» смак вважається найбільш сприятливим вибором.

При відмові хворого від лікарського засобу через його неприємний смак лікувальний ефект не досягається. Людський смак створюється шляхом зв'язування хімічних сполук зі смаковими рецепторами на язиці. Смакові відчуття людини переживаються дуже суб'єктивно, і діти чутливіші до гірких речовин, ніж дорослі. Таким чином, смак ліків має вирішальне значення, і клінічні випробування продуктів, які сприймаються як неприємні на смак у педіатричній популяції, недосконалі, оскільки дотримання пацієнтом режиму прийому дози переважно визначає біодоступність АФІ. Лікарські препарати, які вводяться перорально, не повинні викликати неприємного смаку. Однак приємний смак може збільшити ризик інтоксикації у дітей. У цілому нині «нейтральний» смак вважається найбільш бажаним смаковим відчуттям [15].

Ідеальна лікарська форма має дозволяти вводити широкий діапазон доз і бути

принятною для дітей різного віку. Безумовно, традиційні пероральні лікарські засоби для педіатрії є рідкими лікарськими формами (тобто розчини, краплі і суспензії), оскільки їх легко вводити, а дозування регулюється залежно від маси тіла пацієнта. Однак, що стосується суспензій, ризик недостатнього або передозування після неправильного струшування є добре відомою проблемою. Крім того, суспензії важко реалізовані за своїми фізико-хімічними характеристиками, а також схильністю до піноутворення, седиментації та прилипання зваженого лікарського засобу до первинної ємності або вимірювального пристрою.

Що стосується крапель для прийому внутрішньо, навіть якщо вони дозволяють вводити лікарські засоби в низьких дозах і малих обсягах, оскільки високий ризик підрахунку неправильної кількості крапель, їхню доцільність для педіатрії слід розглядати тільки для АФІ з широким терапевтичним профілем. У сиропях важко подолати фізичні, хімічні та мікробні флуктуації, і важко досягається контроль вивільнення лікарського засобу. У будь-якому випадку варто враховувати ключовий фактор смакових якостей, що особливо складно, особливо коли потрібні невеликі обсяги. Крім того, у кількох дослідженнях було підтверджено помилки дозування через низьку точність введення їх за допомогою ложок, чашок або шприців [16].

Використання ліків у педіатричній популяції є складним, враховуючи мінливість у межах вікових груп та обмеженість літератури про кращі шляхи та форми введення ліків. У той час як рідкі лікарські форми традиційно кращі для дітей, зростає інтерес до використання твердих лікарських форм, що перорально вводяться, які безпечні для дітей усіх вікових груп. Вважається, що тверді лікарські форми дозволяють уникнути основних недоліків пероральних рідин: поганої стабільності, неточності дозування, втрат та недотримання режиму лікування. Особливе значення мають тверді лікарські форми, які можуть обійти обмеження звичайних компактних систем доставки, таких як таблетки та капсули, які найчастіше викликають проблеми з ковтанням та можливістю задухи. Оскільки лікарські форми, що диспергуються в роті, призначені для швидкого розпаду в ротовій порожнині без води, вони добре підходять для запобігання задухи, особливо у дітей раннього віку [17]. Крім того, той факт, що для використання препаратів, що ородиспергуються, не потрібна вода, має

ключове значення для географічних регіонів, де немає доступу до постійного або чистого джерела води. На відміну від пероральних суспензій, які часто вимагають розведення, або таблеток, яким потрібна вода для полегшення ковтання, системи доставки, що диспергуються в роті, можна приймати внутрішньо без води. Таким чином, вони можуть покращити прихильність педіатрії до лікування та, зрештою, ефективність терапії.

Отже, ліки, які призначають дітям, повинні мати форму, адаптовану до потреб дітей у всьому віковому спектрі розвитку. Дози для дітей зазвичай розраховуються на основі ваги,

Висновки

1. Показано, що метаболічна здатність дітей, особливо новонароджених і немовлят, не така ж, як у дорослих. Це стосується не лише метаболізму активної частини лікарського засобу, а й допоміжних речовин.

2. Виявлено, що через незрілість розвитку дітей допоміжні речовини, наприклад такі як бензиловий спирт, що вважаються безпечними для дорослих, можуть бути шкідливими для них. Наразі є обмежені дані щодо педіатричної безпеки багатьох допоміжних речовин, що входять до складу ліків для дорослих.

3. Взаємодія між різними типами допоміжних речовин може призвести до токсичності препарату для дітей. Через вразливість дітей рекомендується прагнути

яка значно варіюється між пацієнтами та постійно змінюється.

Поліпрагмація є поширеною у новонароджених та дітей, які перебувають у відділеннях інтенсивної терапії, а використання не за призначенням або неліцензійне застосування особливо поширене у цих пацієнтів. Це пов'язано з необхідністю маніпулювати препаратом, наприклад, шляхом подрібнення таблеток або розведення. Помилки в лікуванні, спричинені маніпуляціями з ліками та помилками при введенні ліків, часто зустрічаються у дітей і можуть мати серйозні наслідки [18].

до композицій із якомога меншою кількістю допоміжних речовин, а в ідеалі взагалі без них.

4. Оскільки ідеальної лікарської форми не існує, при фармацевтичній розробці педіатричних ліків слід приймати до уваги усі критичні точки для мінімізації ризиків та підвищення безпеки препаратів, що розробляються.

Перспективи подальших досліджень.

Перспективи подальших досліджень полягають в оптимізації педіатричної фармакотерапії та надання батькам і лікарям, які призначають ліки, точним описом співвідношення користі та ризику доступних варіантів лікування, включаючи потенційні довгострокові ефекти.

Література

1. Pharmacovigilance: Overview | European Medicines Agency. Homepage | European Medicines Agency. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/pharmacovigilance-overview> (дата звернення: 10.06.2024).

2. European Medicines Agency. Guidelines on Good Pharmacovigilance Practices (GVP)—Introductory Cover Note, Last Updated with Chapter P.III on Pharmacovigilance for the Use of Medicines by Pregnant and Breastfeeding Women. 2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guidelines-good-pharmacovigilance-practices-gvp-introductory-cover-note-last-updated-chapter-piii_en.pdf. (дата звернення: 10.06.2024).

3. Rodieux F., Ing-Lorenzini K., Rollason V. Importance et particularités de la pharmacovigilance en pédiatrie. *Revue Médicale Suisse*. 2019. Т. 15, № 645. С. 743–747. URL: <https://doi.org/10.53738/revmed.2019.15.645.0743> (дата звернення: 10.06.2024).

4. Thabet Y., Klingmann V., Breikreutz J. Drug Formulations: Standards and Novel Strategies for Drug Administration in Pediatrics. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2018. Т. 58. С. S26–S35. URL:

<https://doi.org/10.1002/jcph.1138> (дата звернення: 10.06.2024).

5. Simões A., Veiga F., Vitorino C. Question-based review for pharmaceutical development: An enhanced quality approach. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2023. С. 114174. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2023.114174> (дата звернення: 10.06.2024).

6. Thabet Y., Klingmann V., Breikreutz J. Drug Formulations: Standards and Novel Strategies for Drug Administration in Pediatrics. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2018. Т. 58. С. S26–S35. URL: <https://doi.org/10.1002/jcph.1138> (дата звернення: 10.06.2024).

7. Belayneh A., Tadese E., Molla F. Safety and Biopharmaceutical Challenges of Excipients in Off-Label Pediatric Formulations. *International Journal of General Medicine*. 2020. Т. 13. С. 1051–1066. URL: <https://doi.org/10.2147/ijgm.s280330> (дата звернення: 10.06.2024).

8. Excipients in the Paediatric Population: A Review / K. Rouaz et al. *Pharmaceutics*. 2021. Т. 13, № 3. С. 387. URL: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13030387> (дата звернення: 10.06.2024).

9. Thummel K. Ethanol and production of the hepatotoxic metabolite of acetaminophen in healthy adults. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2000. Т. 67, № 6. С. 591–599. URL: <https://doi.org/10.1067/mcp.2000.106574> (дата звернення: 10.06.2024).

10. Valeur K. S., Holst H., Allegaert K. Excipients in Neonatal Medicinal Products: Never Prescribed, Commonly Administered. *Pharmaceutical Medicine*. 2018. Т. 32, № 4. С. 251–258. URL: <https://doi.org/10.1007/s40290-018-0243-9> (дата звернення: 10.06.2024).

11. Soremekun R., Ogbuefi I., Aderemi-Williams R. Prevalence of ethanol and other potentially harmful excipients in pediatric oral medicines: survey of community pharmacies in a Nigerian City. *BMC Research Notes*. 2019. Т. 12, № 1. URL: <https://doi.org/10.1186/s13104-019-4486-7> (дата звернення: 10.06.2024).

12. Committee for Medicinal Products for Human Use; Paediatric Committee. Benzyl Alcohol. Adopted Questions and Answers. European Medicines Agency, 2017. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/questions-answers-benzyl-alcohol-used-excipient-medicinal-products-human-use_en.pdf (дата звернення: 10.06.2024).

13. Organoleptic excipients used in pediatric antibiotics / K. A. Nakama та ін. *Archives de Pédiatrie*. 2019. Т. 26, № 7. С. 431–436. URL: <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2019.09.008> (дата звернення: 10.06.2024).

References

1. Pharmacovigilance: Overview | European Medicines Agency. Homepage | European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/pharmacovigilance-overview>

2. European Medicines Agency. Guidelines on Good Pharmacovigilance Practices (GVP)—Introductory Cover Note, Last Updated with Chapter P.III on Pharmacovigilance for the Use of Medicines by Pregnant and Breastfeeding Women. (2019). https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guidelines-good-pharmacovigilance-practices-gvp-introductory-cover-note-last-updated-chapter-piii_en.pdf

3. Rodieux, F., Ing-Lorenzini, K., & Rollason, V. (2019). Importance et particularités de la pharmacovigilance en pédiatrie. *Revue Médicale Suisse*, 15(645), 743–747. <https://doi.org/10.53738/revmed.2019.15.645.0743>

4. Thabet, Y., Klingmann, V., & Breitkreutz, J. (2018). Drug Formulations: Standards and Novel Strategies for Drug Administration in Pediatrics. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 58, S26–S35. <https://doi.org/10.1002/jcph.1138>

5. Simões, A., Veiga, F., & Vitorino, C. (2023). Question-based review for pharmaceutical development: An enhanced quality approach. *European*

14. Potentially harmful excipients in neonatal medications: a multicenter nationwide observational study in Japan / J. Saito та ін. *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*. 2021. Т. 7, № 1. URL: <https://doi.org/10.1186/s40780-021-00208-9> (дата звернення: 10.06.2024).

15. Taste Sensitivity and Taste Preference among Malay Children Aged 7 to 12 Years in Kuala Lumpur—A Pilot Study / L. S. Lim та ін. *Pediatric Reports*. 2021. Т. 13, № 2. С. 245–256. URL: <https://doi.org/10.3390/pediatric13020034> (дата звернення: 10.06.2024).

16. Root cause analysis of medication errors of the most frequently involved active substances in paediatric patients / N. Mirosevic Skvrce та ін. *Research in Social and Administrative Pharmacy*. 2023. URL: <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2023.10.005> (дата звернення: 10.06.2024).

17. Orally Dispersible Dosage Forms for Paediatric Use: Current Knowledge and Development of Nanostructure-Based Formulations / A. Cornilă та ін. *Pharmaceutics*. 2022. Т. 14, № 8. С. 1621. URL: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14081621> (дата звернення: 10.06.2024).

18. Paediatric pharmacovigilance: Methodological considerations in research and development of medicines for children – A c4c expert group white paper / B. Aurich та ін. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2021. URL: <https://doi.org/10.1111/bcp.15119> (дата звернення: 10.06.2024).

Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 114174. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2023.114174>

6. Thabet, Y., Klingmann, V., & Breitkreutz, J. (2018b). Drug Formulations: Standards and Novel Strategies for Drug Administration in Pediatrics. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 58, S26–S35. <https://doi.org/10.1002/jcph.1138>

7. Belayneh, A., Tadese, E., & Molla, F. (2020). Safety and Biopharmaceutical Challenges of Excipients in Off-Label Pediatric Formulations. *International Journal of General Medicine*, Volume 13, 1051–1066. <https://doi.org/10.2147/ijgm.s280330>

8. Rouaz, K., Chiclana-Rodríguez, B., Nardiricart, A., Suñé-Pou, M., Mercadé-Frutos, D., Suñé-Negre, J. M., Pérez-Lozano, P., & García-Montoya, E. (2021). Excipients in the Paediatric Population: A Review. *Pharmaceutics*, 13(3), 387. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13030387>

9. Thummel, K. (2000). Ethanol and production of the hepatotoxic metabolite of acetaminophen in healthy adults. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 67(6), 591–599. <https://doi.org/10.1067/mcp.2000.106574>

10. Valeur, K. S., Holst, H., & Allegaert, K. (2018). Excipients in Neonatal Medicinal Products: Never Prescribed, Commonly Administered.

- Pharmaceutical Medicine, 32(4), 251–258. <https://doi.org/10.1007/s40290-018-0243-9>
11. Soremekun, R., Ogbuefi, I., & Aderemi-Williams, R. (2019). Prevalence of ethanol and other potentially harmful excipients in pediatric oral medicines: survey of community pharmacies in a Nigerian City. *BMC Research Notes*, 12(1). <https://doi.org/10.1186/s13104-019-4486-7>
12. Committee for Medicinal Products for Human Use; Paediatric Committee. Benzyl Alcohol. Adopted Questions and Answers. European Medicines Agency. (2017). https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/questions-answers-benzyl-alcohol-used-excipient-medicinal-products-human-use_en.pdf
13. Nakama, K. A., Dos Santos, R. B., Serpa, P., Maciel, T. R., & Haas, S. E. (2019). Organoleptic excipients used in pediatric antibiotics. *Archives de Pédiatrie*, 26(7), 431–436. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2019.09.008>
14. Saito, J., Nadatani, N., Setoguchi, M., Nakao, M., Kimura, H., Sameshima, M., Kobayashi, K., Matsumoto, H., Yoshikawa, N., Yokoyama, T., Takahashi, H., Suenaga, M., Watanabe, R., Imai, K., Obara, M., Hashimoto, M., Yamamoto, K., Fujiwara, N., Sakata, W., ... Yamatani, A. (2021). Potentially harmful excipients in neonatal medications: a multicenter nationwide observational study in Japan. *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*, 7(1). <https://doi.org/10.1186/s40780-021-00208-9>
15. Lim, L. S., Tang, X. H., Yang, W. Y., Ong, S. H., Naumovski, N., & Jani, R. (2021). Taste Sensitivity and Taste Preference among Malay Children Aged 7 to 12 Years in Kuala Lumpur—A Pilot Study. *Pediatric Reports*, 13(2), 245–256. <https://doi.org/10.3390/pediatric13020034>
16. Mirosevic Skvrce, N., Omrcen, L., Pavicic, M., & Mucalo, I. (2023). Root cause analysis of medication errors of the most frequently involved active substances in paediatric patients. *Research in Social and Administrative Pharmacy*. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2023.10.005>
17. Cornilă, A., Iurian, S., Tomuță, I., & Porfire, A. (2022). Orally Dispersible Dosage Forms for Paediatric Use: Current Knowledge and Development of Nanostructure-Based Formulations. *Pharmaceutics*, 14(8), 1621. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14081621>
18. Aurich, B., Apele-Freimane, D., Banaschewski, T., Chouchana, L., Day, S., Kaguelidou, F., Kelly, L. E., Kindblom, J. M., Neubert, A., & Wong, I. C. K. (2021). c4c: Paediatric pharmacovigilance: Methodological considerations in research and development of medicines for children – A c4c expert group white paper. *British Journal of Clinical Pharmacology*. <https://doi.org/10.1111/bcp.15119>

ASSEMBLY BETWEEN PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT AND PHARMACOVIGILANCE IN PAEDIATRIC MEDICINAL AGENTS

Z.M. Polova¹, L.O. Gala¹, K.L. Kosiachenko¹

¹Bogomolets National medical university, Kyiv, Ukraine

Introduction. *Paediatric pharmacovigilance requires an understanding of the unique aspects of children regarding, for example, drug response, growth and development, clinical manifestations of adverse drug reactions, how they are detected, and population-specific factors (e.g., more frequent off-label/unlicensed drug use). Pharmacovigilance monitors data at the case and population level to identify and analyze treatment-related risks. The term «risk» includes any treatment-related safety concerns, such as adverse drug reactions, interactions, treatment errors, lack of efficacy, reactions to excipients, lack of compliance, drug delivery issues, or any other problems related to the use of the medication.*

Purpose. *To establish a relationship between pharmacovigilance and pharmaceutical development in the design of pediatric dosage forms.*

Materials and methods. *In the course of the study, general scientific theoretical methods (system analysis, generalization and system approach) were used; bibliographic method (processing of scientific sources of information on possible adverse reactions to excipients in pediatric dosage forms; patient compliance).*

Results. *Although there are significant differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics between the two patient populations (adults and children), it is generally accepted that excipients that do not cause adverse reactions in adults are also safe for neonates and/or children. The selection of the most suitable dosage form, but also the choice of excipients are key factors in the creation of adequate pediatric dosage forms. Among the commonly used substances in medicines, a particularly careful evaluation is necessary when choosing sweeteners, flavors, plasticizers, solvents, preservatives and dyes. There is evidence of the presence of potentially harmful excipients in pediatric medicines, such as parabens, benzoates, benzalkonium chloride, saccharin, sorbitol, propylene glycol, ethanol, and polysorbate 80. This also applies to the use of natural or artificial sweeteners in order to improve the taste and compliance of children. Their use in neonatal preparations is not recommended due to the lack of established safety data. Despite awareness of several potential side effects associated with the use of the aforementioned substances in children, their impact on them remains significant, as confirmed by a European observational study. Also, medicines prescribed to children should have a dosage form adapted to the needs of children across the age spectrum of development.*

Conclusions. *It has been shown that the metabolic capacity of children, especially newborns and infants, is not the same as that of adults. This applies not only to the metabolism of the active part of the medicinal product, but also to auxiliary substances. It was found that due to the immaturity of children's development, excipients such as benzyl alcohol, which are considered safe for adults, can be harmful to them. Currently, there are limited data on the pediatric safety of many excipients included in adult medicines. The interaction between different types of excipients can lead to drug toxicity for children. Due to the vulnerability of children, it is recommended to strive for compositions with as few auxiliary substances as possible, and ideally without them at all. Since there is no ideal dosage form, pharmaceutical development of pediatric drugs should take into account all critical points to minimize risks and increase the safety of the drugs being developed.*

Key words: *paediatric medicinal products, pharmacovigilance, drug safety, pharmaceutical development, excipients, adverse drug reactions, pediatrics, pharmacotherapy.*

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Полова Жанна Миколаївна^{A,B,C,D,E,F} - доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри аптечної та промислової технології ліків, Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м. Київ. <https://orcid.org/0000-0002-1874-2841>, E-mail: zpolova@ukr.net

Гала Лілія Олексіївна^{A,B,C,D,E,F} - доктор фармацевтичних наук, професор, професор кафедри організації та економіки фармації, Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м. Київ. <https://orcid.org/0000-0002-0086-2706>, E-mail: lil7lil@ukr.net

Косяченко Костянтин Леонідович^{A,B,C,D,E,F} - доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри організації та економіки фармації, Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м. Київ. <https://orcid.org/0000-0002-0472-2196>

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних;

D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті.

Information about the authors:

Polova Zhanna^{A,B,C,D,E,F} - Doctor Science of Pharmacy, Prof., Head of the Department of pharmacy and industrial technology of drugs, Bogomolets National Medical University, Kyiv. <https://orcid.org/0000-0002-1874-2841>, E-mail: zpolova@ukr.net

Gala Liliya^{A,B,C,D,E,F} - Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Professor of the Department of Pharmacy Organization and Economics, Bogomolets National Medical University, Kyiv. <https://orcid.org/0000-0002-0086-2706>, E-mail: lil7lil@ukr.net

Kosiachenko Kostiantyn^{A,B,C,D,E,F} - Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmacy Organization and Economics, Bogomolets National Medical University, Kyiv. <https://orcid.org/0000-0002-0472-2196>

A – research concept and design; B – data collection; C – data analysis and interpretation;

D – writing an article; E – article editing; F – final approval of the article

Адреса для листування: вулиця Євгена Чикаленка, 22, м. Київ.

