

Karakteristike farmaceutskih oblika lekova za decu – aspekti individualizacije terapije

Jela Milić*, Gordana Vuleta, Snežana Savić

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

Kratak sadržaj

Oralni farmaceutski oblici za decu predstavljaju izazov za formulaciju, a sam izbor vrste oblika zavisi od fizičko-hemijskih i organoleptičkih osobina lekovite supstance, kao i od predviđene doze.

Oralni farmaceutski oblici za pedijatrijske pacijente mogu biti dostupni u vidu formulacija spremnih za upotrebu - rastvori, sirupi, suspenzije, tablete i drugi, ili u vidu formulacija koje zahtevaju dodatnu pripremu pre primene – prašak za izradu suspenzije, tablete za izradu suspenzije, prašak za izradu rastvora, kapi za izradu rastvora i drugi. Takođe se, u nedostatku pogodnog komercijalnog oblika leka za primenu kod dece različitog uzrasta, izrađuju magistralni preparati da bi se omogućilo precizno doziranje. U svetlu „personalizovane medicine” smatra se da su individualizovana terapija i fleksibilni farmaceutski oblici budućnost.

Ključne reči: deca, farmaceutski oblici lekova, formulacija, individualna terapija

* Autor za korespondenciju: jela.milic@pharmacy.bg.ac.rs

Uvod

Primena lekova kod pedijatrijskih pacijenata udružena je sa brojnim izazovima kojih nema, ili su izraženi u daleko manjem stepenu, kada se lekovi primenjuju kod odraslih pacijenata.

Poznato je da ima mnogo manje raspoloživih informacija o upotrebi najvećeg broja lekova kod pedijatrijskih pacijenata (1,2). Prema nekim dostupnim podacima oko 11 % lekova koji se koriste za lečenje dece, u evropskim zemljama, nije registrovano za primenu kod ove populacije (eng. *off label use*) ili uopšte nemaju dozvolu za stavljanje leka u promet (eng. *unlicensed*) (3). Takođe je činjenica da neki lekovi koji se koriste za pedijatrijske pacijente nisu u dozama podesnim za decu (1) i/ili su na tržištu dostupni samo u obliku čvrstih farmaceutskih oblika, koje deca, u zavisnosti od uzrasta, ne mogu da progutaju. Nadalje, doza koja treba da se primeni predstavlja samo deo čvrstog lekovitog oblika, a proporcionalno smanjivanje je teško postići. Ograničenja koja se odnose na tržišnu dostupnost pedijatrijskih lekova vezana su za ekonomske i demografske faktore, pre svih ograničen povrćaj investicija farmaceutskih kompanija. Regulativa EU iz 2007. (Uredba EU broj 1901/2006, koja je stupila na snagu 1.1.2007. godine) za medicinske proizvode za primenu u pedijatrijskoj populaciji, ima za cilj da omogući razvoj, dostupnost i ispitivanja (visokog etičkog nivoa), ovih medicinskih proizvoda (4).

Propisivanje lekova i primena lekova u pedijatrijskoj populaciji povezana je sa brojnim pitanjima. Na primer, da li je lek odobren za primenu kod pedijatrijskih pacijenata i za koju starosnu grupu? Ako nije odobren, da li postoji naučna informacija koja omogućuje da se proceni bezbednost i efikasnost leka za pedijatrijske pacijente različitog uzrasta? Ako je lek komercijalno raspoloživ za pedijatrijsku primenu, koja doza treba da se propiše i sa kojom učestalošću? Koji put treba da se odabere za primenu leka i koja doza? Ako lek nije raspoloživ u dozi podesnoj za dečju upotrebu, može li se organizovati njegova priprema *ex tempore*? Da li postoje studije stabilnosti, testovi ukusa, klinički podaci za decu, itd. vezano za pripremu lekovitih preparata za decu *ex tempore*? Kako treba pratiti lek u pogledu njegove efektivnosti, kao i neželjenih dejstava (1)?

Pedijatrijska populacija obuhvata više podgrupa: prevremeno rođene bebe, novorođenčad, bebe, decu (predškolsku i školsku) i adolescente.

Lekovite supstance za pedijatrijske pacijente doziraju su na osnovu odnosa mg/kg telesne mase ili mg/m² površine, primenjujući raspoložive informacije vezane za starosne grupe, kao i podatke o funkciji bubrega i jetre kod pacijenta. Izbor puta primene leka određuje se na osnovu ozbiljnosti bolesti, raspoloživosti lekovitih preparata za pojedine puteve primene i mogućnosti/ sposobnosti pacijenta da uzima lek

oralno (1). Osobine lekovite supstance, doza, stanje pacijenta, uzrast i put primene određuju izbor farmaceutskog oblika leka za pedijatrijske pacijente.

Faktori značajni za formulaciju lekovitih preparata za decu

U razvoju farmaceutskih oblika lekova za pedijatrijsku populaciju, pored ostalih faktora, razmatra se mogućnost modifikacije doze, lakoća primene/gutanja, maskiranje ukusa, hemijska stabilnost, fizička stabilnost, mogućnost formulacije višenamenskog preparata/proizvoda, adekvatnost pakovanja i pribora za odmeravanje/doziranje (5).

Za prihvatanje lekovitog preparata za (per)oralnu primenu od strane deteta veoma su bitni ukus, miris, boja i tekstura preparata. Lekovite supstance mogu biti gorkog ukusa ili izazvati iritaciju usta i grla, a time i odbijanje primene leka, pa se korigovanje ukusa u tečnim farmaceutskim oblicima nameće kao neophodnost. Formulacioni pristupi za poboljšanje ukusa uključuju upotrebu šećera, zaslađivača i aroma (poboljšavaju ukus, miris i senzorne karakteristike farmaceutskih oblika lekova) (1,5). Nekada se vrše modifikacije aktivne supstance koje uključuju izbor slabo rastvorljive soli, polimorfnog oblika ili proleka, u cilju poboljšanja ukusa ili se čestice leka oblažu polimernim filmom (1,5).

Smatra se da prilikom izbora korigensa ukusa treba izbegavati neobične arome i kompleksne kombinacije ukusa i uzeti u obzir ciljnu populaciju pošto kulturološki i društveni faktori mogu imati velik uticaj na stavove deteta. Istraživanja tržišta pokazala su da su arome „gume za žvakanje” i „grožđa” omiljene u SAD, a „tropsko voće” i „crvene bobice” u evropskim državama, izuzimajući skandinavske zemlje gde je omiljena aroma „sladić” (5).

Slatkoća formulacije predstavlja ključni faktor pošto deca umeju da prepoznaju slatko od malih nogu i vole slađe od odraslih. Od zaslađivača najčešće se koristi saharoza, a ponekad i natrijum-saharin, aspartam ili sukraloza (1,5). Saharoza se ne preporučuje u preparatima za dugoročnu terapiju pošto izaziva probleme sa zubima (5).

Boja lekovitog preparata, takođe ima važnu ulogu kod lekova za decu, jer deca više vole i bolje prihvataju preparate svetlijih boja, ali se u isto vreme primena boja mora ograničiti usled moguće povezanosti sa preosetljivošću i drugim neželjenim reakcijama (1,5). Boje se obično biraju tako da odgovaraju ukusu preparata (npr. žuta za ukus limuna i banane, a crvena za aromu jagode, maline i višnje).

Mnoge pedijatrijske formulacije zahtevaju dodatnu obradu pre primene, kao u slučaju preparata čvrste konzistencije, koji su formulisani tako da se konstituišu ili rekonstituišu u rastvor ili suspenziju pre primene. U slučaju potrebe za dodatnom pripremom („manipulisanjem”) preparatom, moraju se ispuniti zahtevi za hemijsku i fizičku stabilnost, kako preparata u čvrstom obliku (dugoročno čuvanje), tako i u tečnom obliku (pripremljenom neposredno pre primene) (5).

Pošto je većina pedijatrijskih formulacija pakovana u višedoznim pakovanjima, postoji potreba da sadrže konzervanse. Pri izboru konzervansa i drugih pomoćnih supstanci potrebno je razmotriti odnos korist/rizik odabranog ekscipijensa, odnosno proceniti bezbednost primene u preparatima za određenu pedijatrijsku grupu (npr. benzilalkohol se ne sme davati novorođenčadi, zbog njihove nerazvijene metaboličke funkcije) (5).

U procesu kreiranja lekovitih preparata za pedijatrijsku populaciju bira se formulacija pogodna za komercijalizaciju za određenu aktivnu supstancu/lek. Osnovno načelo pri formulaciji treba da bude: „od jednostavnog do kompleksnijeg”, što znači da broj pomoćnih supstanci treba svesti na minimum i odabrati najjednostavniju moguću formulaciju i proizvodni proces (5).

Farmaceutski oblici lekova za pedijatrijsku primenu

Izbor farmaceutskog oblika leka za pedijatrijske pacijente zavisi od očekivanog terapijskog efekta i uzrasta deteta. Farmaceutski oblici leka prema prikladnosti za različite grupe pedijatrijske populacije su:

- supozitorije za novorođenčad (0-27 dana, prvih mesec dana života),
- rastvori ili sirupi za odojčad i malu decu (28 dana - 23 meseca, 1 mesec do 2 godine),
- rastvori, sirupi, suspenzije ili šumeće tablete za predškolsku decu (2 - 5 godina)
- tablete koje se disperguju u ustima, tablete za žvakanje za školsku decu (6 – 11 godina)
- tablete, kapsule, praškovi, tablete za žvakanje za adolescente (12-16 ili 18 godina) (5-7).

Čvrsti farmaceutski oblici lekova (npr. tablete, čvrste kapsule) nisu pogodni za bebe i decu mlađu od 5 godina starosti, zbog nemogućnosti gutanja. Takođe, čvrsti oblici koji sadrže fiksnu dozu leka (npr. 250 mg) ne bi bili praktični za upotrebu kod ovakvih pacijenata, zbog potrebe prilagođavanja doze na osnovu telesne mase (mg/kg) ili telesne površine (mg/m²) deteta. Stoga, tečni lekoviti preparati imaju prednost kod oralne primene kod odojčadi i dece mlađe od 5 godina u odnosu na čvrste farmaceutske oblike, jer se doza leka može prilagoditi pacijentima različitog uzrasta (8-10).

U slučaju tečnih preparata za (per)oralnu primenu postoji preporuka u vezi sa volumenom doze : ≤ 5 ml za decu mlađu od 5 godina i ≤ 10 ml za decu stariju od 5 godina. Ova preporuka nije obavezujuća, volumen doze može nekada biti povećan u cilju postizanja prijatnijeg ukusa preparata (5).

Farmaceutski oblici lekova za pedijatrijsku populaciju mogu biti formulisani za različite puteve primene: oralni, rektalni, nazalni, bukalni, sublingvalni, parenteralni, dermalni, transdermalni, okularni.

Preparati za oralnu primenu su najprihvatljiviji za dugotrajnu terapiju, a parenteralni preparati imaju značajnu ulogu u terapiji akutnih bolesti i stanja. Pri primeni parenteralnih preparata najbolje bi bilo primenjivati jednodozne preparate, jer se smanjuje rizik od kontaminacije i/ili pogrešnog doziranja, ali ovi preparati su skuplji i nekada nisu dostupni u odgovarajućim dozama za pedijatrijske pacijente.

Farmaceutski oblici lekova za (per)oralnu primenu za decu

Farmaceutski oblici lekova za decu mogu biti formulacije spremne za upotrebu (*ready-to-use*) i formulacije koje zahtevaju dodatnu pripremu („manipulaciju”) pre primene (1, 5).

Farmaceutski oblici lekova spremni za upotrebu

Tečni farmaceutski oblici lekova spremni za upotrebu su:

- rastvori
- sirupi
- suspenzije

Čvrsti farmaceutski oblici lekova spremni za upotrebu su:

- tablete za žvakanje
- orodisperzibilne tablete
- tablete
- kapsule
- oralne trake /filmovi(oral strips)

Rastvori za (per)oralnu primenu

Rastvori i sirupi su najzastupljeniji farmaceutski oblici lekova za primenu u pedijatriji (najveći broj komercijalno dostupnih preparata su rastvori ili sirupi), a raspon koncentracije lekovitih supstanci u njima kreće se od 1µg/ml do 500 mg/ml. Volumen doze rastvora najčešće iznosi od 0,1ml-5ml, ali može biti i veći (5).

Vehikulum u rastvorima može biti prečišćena voda, mešavina prečišćene vode i organskih rastvarača ili, retko, samo organski rastvarač. Većina oralnih rastvora na tržištu je stabilna u uslovima sobne temperature, a pojedini zahtevaju čuvanje u frižideru tokom roka upotrebe proizvoda i/ili tokom perioda upotrebe posle otvaranja. Formulacije oralnih rastvora mogu biti jednostavne kada sadrže npr. samo jedan

rastvarač i jedan pufer, aromu i konzervanse, a mogu biti i složene kada sadrže veći broj rastvarača, sredstva za solubilizaciju, pufere, zaslađivače, arome, konzervanse i boje.

Ukoliko je aktivna supstanca rastvorljiva u vodi, u dovoljnoj količini da se postigne terapijska koncentracija leka i ako je dobijeni rastvor stabilan, a ukus moguće maskirati, onda se formuliše oralni rastvor ili sirup bez organskih rastvarača ili uz dodatak male količine organskog rastvarača (do 5%) (1,5). Za pedijatrijske pacijente treba odabrati proizvode koji ne sadrže etanol, ako postoji mogućnost izbora. Takođe, svi ekscipijensi koje sadrži oralni preparat treba da budu poznati i da se podaci o njima nalaze u dokumentaciji o proizvodu. Formulacija rastvora povezana je sa sledećim izazovima: rastvorljivost, hemijska stabilnost, maskiranje ukusa i efikasnost konzervansa. Za jonizovane lekovite supstance potrebno je otkriti pri kojoj pH-vrednosti rastvora je postignuta željena rastvorljivost i hemijska stabilnost. Vodeni rastvori obavezno sadrže konzervanse, a uglavnom u njihov sastav ulaze i zaslađivači, arome i boje.

Interesantni primeri oralnih rastvora sa svetskog tržišta su preparati za terapiju HIV-a (5):

- Emtriva® (Gilead Sciences), rastvor za oralnu primenu emtricitabina (nukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze). Pedijatrijska doza emtricitabina je 6 mg/kg do 240 mg/kg dnevno za populaciju od 3 meseca do 17 godina. Emtriva® oralni rastvor (10 mg/ml) sadrži vodu, propilenglikol, EDTA, metil-parahidroksibenzoat, propil-parahidroksibenzoat, natrijum-fosfat monobazni, ksilitol, boju i aromu.
- Ziagen® (GlaxoSmithKline), rastvor za oralnu primenu abakavir-sulfata (nukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze) u obliku oralnog vodenog rastvora. Pedijatrijska doza abakavir sulfata je 8mg/kg do 300 mg/kg 2 puta na dan za uzrast od 3 meseca do 17 godina. Ziagen® oralni rastvor (20 mg/ml) sadrži prečišćenu vodu, propilenglikol, limunsku kiselinu, natrijum-citrat, metil-parahidroksibenzoat, propil-parahidroksibenzoat, saharin-natrijum, sorbitol, boju i arome.
- Epivir® (GlaxoSmithKline), rastvor za oralnu primenu lamivudina (nukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze) primenjuje se u terapiji HIV-a i hepatitisa B. U terapiji HIV-a pedijatrijska doza je 4 mg/kg do 150 mg/kg dva puta na dan za uzrast od 3 meseca do 16 godina. U terapiji hepatitisa B dnevna doza za pedijatrijske pacijente je 3 mg/kg do 100 mg/kg za uzrast od 2 do 17 godina. Oralni rastvori lamivudina sadrže prečišćenu vodu, propilenglikol, 200 mg/ml saharoze, limunsku kiselinu, natrijum-citrat, metil-parahidroksibenzoat, propil-parahidroksibenzoat, saharin-natrijum i arome.

Primeri registrovanih oralnih rastvora lekova za decu u Srbiji (11) prikazani su u Tabeli I.

Tabela I Primeri oralnih rastvora za pedijatrijsku populaciju na tržištu u Srbiji (11)

Table I Examples of pediatric oral solutions on Serbian market (11)

| Lekovita supstanca | Zaštićeno ime | Koncentracija lekovite supstance | Farmakoterapijska grupa |
|------------------------------|---------------|---------------------------------------|-------------------------|
| paracetamol | Efferalgan | 30mg/ml | analgoantipiretik |
| ambroksol -hlorid | Flavamed | 15mg/5ml | mukolitik |
| folkodin | Folkodin | 5mg/5ml | antitusik |
| metoklopramid- hlorid | Klometol | 5mg/5ml | antiemetik |
| gvožđe III proteinsukcinilat | Legofer | 800mg/15ml (40 mg feri jona/15 ml) | antianemik |
| morfin- sulfat | Oramorph | 10mg/5ml, 30mg/5ml i 100mg/5ml | opioidni analgetik |
| metoklopramid hlorid | Reglan | 5mg/5ml | antiemetik |
| butamirat- citrat | Sinetus | 4mg/5ml | antitusik |
| salbutamol | Spalmotil | 2mg/5ml | bronhospazmolitik |

Sirupi

Za aktivne supstance rastvorljive u vodi i hemijski stabilne, koje imaju neprijatan ukus koji se ne može maskirati u vodenom rastvoru, pogodan farmaceutski oblik je sirup (5). Sirupi su viskozni rastvori visokih koncentracija šećera ili zamena za šećer, koji u svom sastavu mogu imati konzervanse i arome (12).

Zbog većeg viskoziteta i sadržaja, zaslađivačima i aromama moguće je prikriti/maskirati neprijatan ukus nekih lekovitih supstanci, pošto samo jedan deo leka dolazi u kontakt sa receptorima za ukus prilikom gutanja viskoznog sirupa (5).

Velika koncentracija šećera čini sirupe hipertoničnim, a manja koncentracija vode čini ih otpornim na porast broja mikroorganizama, pa u nekim slučajevima konzervansi nisu potrebni (npr. ukoliko se sirup upotrebljava/uzima u kratkom vremenskom intervalu nakon izrade). Ipak, konzervansi su neophodni u većini višedoznih preparata (5).

Izazovi kod formulacije sirupa slični su kao i kod formulacije oralnih rastvora i uključuju rastvorljivost aktivne supstance, hemijsku stabilnost, kompatibilnost sa ekscipijensima, maskiranje ukusa i odgovarajući viskozitet. Neki sirupi sadrže do 7,5%

etanola. Koncentracija aktivnih supstanci u sirupima kreće se od 0,5 do 15 mg/ml a volumen doze kreće se od 0,13 ml/kg kod novorođenčadi do 10 ml kod dece (5).

Na svetskom tržištu postoji više komercijalno dostupnih sirupa za pedijatrijsku primenu. Neki od primera komercijalnih sirupa su: Retrovir® (zidovudin), Zyrtec® (cetirizin) i Clarinex® (desloratadin) (5, 13).

Cetirizin sirup (Zyrtec®, Pfizer) koristi se u terapiji alergija, a sadrži: cetirizin (1mg/ml), prečišćenu vodu, saharozu, glicerol, propilenglikol, acetatni pufer (pH-4,5) metl-parahidroksibenzoat, propil-parahidroksibenzoat i arome. Preporučena doza cetirizin sirupa za decu uzrasta od 6 meseci do 2 godine je 2,5mg (do 2 puta dnevno), a za uzrast od 2 do 5 godina je 5mg (5ml sirupa) i za decu stariju od 6 godina 5mg-10mg dnevno.

Primeri registrovanih lekovitih sirupa, za pedijatrisku primenu, u Srbiji (11) prikazani su u Tabeli II.

Tabela II Primeri lekovitih sirupa za pedijatrijske pacijente na tržištu u Srbiji (11)

Table II Examples of pediatric oral syrups on Serbia market (11)

| Lekovita supstanca | Zaštićeno ime | Koncentracija lekovite supstance/volumen | Farmakoterapijska grupa |
|-------------------------------|---------------|--|--------------------------|
| desloratadin | Aerius | 0,5mg/ml | antihistaminik |
| salbutamol | Aloprol | 2mg/5ml | bronhospazmolitik |
| feniramin- maleat | Avil | 15mg/5ml | antihistaminik |
| sulfametoksazol + trimetoprim | Bactrim | 200mg + 40mg)/5ml | kombinovani sulfonamid |
| ibuprofen | Brufen | 100mg/5ml | nesteroidni antireumatik |
| loratadin | Claritine | 5mg/5ml | antihistaminik |
| paracetamol | Febricet | 120mg/5ml | analgoantipiretik |
| etosuksimid | Suxinutin | 250mg/5ml | antiepileptik |

Suspenzije za (per)oralnu primenu

Ukoliko je aktivna supstanca hemijski stabilna u vodenoj sredini, ali nerastvorljiva u vodi, pristupa se formulaciji suspenzije. Za formulisanje suspenzije kao dvofaznog disperznog sistema neophodno je postići ne samo hemijsku već i fizičku stabilnost.

Poznato je da su za fizičku stabilnost suspenzija najznačajniji faktori odgovarajuća veličina čestica aktivnih supstanci i viskozitet tečne faze suspenzije (vehikuluma). Odgovarajuća veličina čestica se može posići usitnjavanjem, a viskozitet

vehikuluma dodatkom pogodnog sredstva za modifikaciju viskoziteta, kao što su ksantan guma ili hidroksipropilceluloza. Izborom pH-vrednosti pri kojoj je minimalni deo lekovite supstance rastvoren može se, u nekim slučajevima, postići i prijatniji ukus preparata, ali je često potrebno da u sastavu suspenzije budu i zaslađivači i/ili arome.

Primer komercijalne suspenzije za pedijatrijsku primenu, zanimljivog tehnološkog pristupa je Zovirax® suspenzija (GlaxoSmithKline), koja sadrži: 40mg/ml aciklovira, prečišćenu vodu, glicerol, sorbitol, mikrokristalnu celulozu, karmelozu-natrijum, metil – parahidroksibenzoat, propil – parahidroksibenzoat i arome. Aciklovir poseduje dve jonizujuće grupe ($pK_a=9,2$ /slaba kiselina, $pK_a=2,3$ /slaba baza) i njegova rastvorljivost je pH-zavisna. Rastvorljivost aciklovira pri fiziološkom pH je 2,5 mg/ml, a povećava se usled jonizacije pri pH – vrednostima <2 i >10 na vrednost veću od 100 mg/ml (5).

Ponekad se u formulaciji suspenzija paralelno radi na maskiranju ukusa prevodenjem rastvorljive lekovite supstance u manje rastvorljive oblike soli i postizanju produženog oslobađanja lekovite supstance. Primer komercijalne suspenzije sa produženim oslobađanjem je Delsym® (Novartis) koja sadrži dekstrametorfan-polistireks, kompleks leka sa anjonskom smolom stiren – divinilbenzen sulfonatom. U gastrointestinalnom traktu odvija se jonska izmena i oslobađa aktivna supstanca iz kompleksa.

Tablete za žvakanje

Tablete za žvakanje su farmaceutski oblik leka, koji ima veliki potencijal primene u slučaju lekovitih supstanci prijatnog ukusa ili onih kojima ukus može biti maskiran. Izazovi u formulaciji tableta za žvakanje su vezani za mogućnost postizanja odgovarajućih senzorijskih karakteristika preparata (npr. osećaj „peska” u ustima i ostaci čestica na zubima). Manitol se često koristi kao ekscipijens u ovom obliku, zbog svoje slatkoće i prijatnog osećaja u ustima. Takođe se koriste različiti tipovi celuloze (celuloza, prašak i celuloza mikrokristalna) poput Avicel-a® CE15, koji doprinosi osećaju glatkoće u ustima i eliminiše osećaj „peska” u ustima.

Kontaktne ambalaže je izuzetno značajna u zaštiti ove vrste proizvoda od vlage.

Primer komercijalnog preparata su Singulair® tablete za žvakanje (Merck) koje sadrže aktivnu supstancu montelukast–natrijum (antiastmatik) i sledeće ekscipijense: manitol, mikrokristalna celuloza, hidroksipropilceluloza, kroskarmeloza-natrijum, gvožđe (II)oksid aromu, aspartan i magnezijum–stearat. Montelukast–natrijum je rastvorljiv u vodi i brzo se resorbuje nakon primene u ovom farmaceutskom obliku. Takođe, u komercijalni preparat ove vrste spadaju i Tegretol® tablete za žvakanje (Novartis), koje sadrže aktivnu supstancu karbamazepin i ekscipijense: saharozu, skrob, natrijum skrob glikolat, želatinu, glicerol, stearinsku kiselinu, magnezijum stearat, koloidni silicijum dioksid i arome.

Orodispersibilne tablete

Ovaj farmaceutski oblik je jedan iz grupe „oralno dezintegrirajućih tableta” (engl. *Orally disintegrating tablet/ ODT*), koji je pogodan kod pedijatrijskih i gerijatrijskih pacijenata, jer rešava problem otežanog gutanja celih tableta (5,14). Orodispersibilne tablete se u toku nekoliko sekundi po kontaktu sa malom količinom pljuvačke raspadaju na sitne čestice, a resorpcija aktivne supstance može da se dešava u ustima (bukalno) ili u gastrointestinalnom traktu, nakon gutanja. Formulacija ovog farmaceutskog oblika razmatra se za lako rastvorljive lekovite supstance (doza < 20 mg), čiji je ukus moguće maskirati. Faktori koji su značajni u formulaciji ovog oblika su: maskiranje ukusa, brzo oslobađanje lekovite supstance, izbor proizvodnog procesa, postizanje odgovarajuće friabilnosti tableta i izbor kontaktne ambalaže (5,14). Ove tablete se mogu proizvoditi primenom sledećih tehnologija: tehnologija sušenja smrzanjem (liofilizacija), direktna kompresija ili tehnologija izlivanja u kalupe (15). Uobičajni ekscipijensi u tabletama koje se izrađuju direktnom kompresijom su: krospovidon, koloidni silicijum-dioksid, manitol, aspartam i arome.

Primeri komercijalnih preparata orodispersibilnih tableta su Prevacid® i Zofran® (GlaxoSmithKline) (5,13). Prevacid® sadrži lansoprazol, koji se koristi u terapiji gastroezofagusnog refluksa, a primenjuje se na sledeći način: tableta se stavi na jezik i rastopi u ustima u toku jednog minuta, bez žvakanja.

Zofran® (GlaxoSmithKline) sadrži antiemetik ondasteron u obliku tableta izrađenih metodom liofilizacije, a primenjuje se u pedijatriji za uzrast od 4 do 11 godina. Ekscipijensi u ovim tabletama su: aspartam, želatina, manitol, natrijum-metilparahidroksibenzoat i propil-parahidroksibenzoat i aroma. Zofran® tablete se na jeziku rastope u toku nekoliko sekundi, a zatim se rastvor proguta.

Tablete

Pri formulaciji tableta doza aktivne supstance mora biti dovoljno mala da omogući izradu tablete, koja može lako da se proguta (5). Ukoliko je ukus neprijatan, onda se pristupa izradi obloženih tableta.

Primer komercijalnih tableta za decu uzrasta 3-5 godina i preko 6 godina je Dextrostat® (Shire US Inc).

Dextrostat® (Shire) tablete, jačine 5 mg i 10 mg sadrže dekstroamfetamin-sulfat, a koriste se u terapiji narkolepsije i nedostatka pažnje. Dextrostat® tablete kao ekscipijense sadrže: arapsku gumu, kukuruzni škrob, laktozu, magnezijum-stearat i saharozu. Doza u pedijatriji za uzrast od 3 do 5 godina iznosi 2,5 mg dnevno (1/2 tablete od 5mg ili 1/4 tablete od 10 mg), a za uzrast preko 6 godina 5 - 40 mg dnevno.

Kapsule

Trvde i meke kapsule formulišu se za primenu kod dece uzrasta, preko 6 godina.

Sadržaj kapsule čini jedna ili više lekovitih supstanci i različiti ekscipijensi, u zavisnosti od vrste kapsule i osobina lekovite supstance. Konzistencija sadržaja kapsula može da bude čvrsta, tečna ili pastozna.

Primeri kapsula za pedijatrijsku upotrebu na svetskom tržištu su: Strattera® (Lilly) kapsule i Vyvanse® (Bristol-Myers Squibb) kapsule.

Strattera®, tvrde kapsule (Lilly) koje sadrže aktivnu supstancu atomoksetin dostupne su u jačinama 10mg, 18mg, 25mg, 40mg i 60mg, a koriste se u terapiji nedostatka pažnje. Kao pomoćne supstance sadrže pregelirani skrob i dimetikon (5).

Vyvanse® (Bristol-Myers Squibb) kapsule, sadrže lizdeksamfetamin-dimesilat koji je lizin amid, koji je prolek primarnog amina dekstroamfetamina, a primenjuje se u terapiji nedostatka pažnje kod dece 6-12 godina (5).

Oralne trake/oralni filmovi

Oralne trake (eng. *oral strips*) su tanke i prijatnog ukusa (aromatizovane), a mogu se jednostavno aplikovati u bilo kom delu usne duplje. Ovaj oblik u kontaktu sa pljuvačkom hidratiše, „topi” se i zadržava na mestu aplikacije dovoljno dugo da se postigne očekivano delovanje (16). Film treba da bude fleksibilan, elastičan ali i dovoljno čvrst da se ne ošteti pri pokretanju vilice i jezika (16). Za stabilnost i primenu ove vrste proizvoda, veoma je važno odgovarajuće pakovanje.

Količina aktivne supstance po traci ograničena je na 25 mg (5). Primer ovog oblika preparata sa tržišta je Benadryl® (Pfizer) traka u čiji sastav ulazi 25 mg difenhidramina, acesulfan-kalijum, karagenan, glicerol, gliceriloleat, trigliceridi srednjih lanaca, polisorbat 80, povidon, natrijum-polistirensulfonat, sukraloza, ksantan guma, boje i aroma. Svaka traka je posebno upakovana, a 10 upakovanih tračica se pakuje u plastični kontejner, a 2 plastična kontejnera čine finalno pakovanje.

Farmaceutski oblici lekova koji zahtevaju pripremu pre primene

U ovu grupu farmaceutskih oblika lekova spadaju praškovi i granule za izradu rastvora i suspenzije, efervescentne tablete ili oralni praškovi koji se primenjuju nakon dodavanja u hranu ili piće (5).

U slučaju lekovitih supstanci koje su slabo rastvorljive i nisu hemijski stabilne u vodenoj sredini tokom dužeg vremena i gde je potrebno obezbediti odmeravanje doze iz višedoznog pakovanja, formulišu se čvrsti oblici leka za rekonstituisanje suspenzije.

Za izradu oralnih suspenzija za pedijatrijsku primenu mogu se koristiti praškovi, tablete, granule i mikrokapsule, a pripremaju se neposredno pre upotrebe. Ukoliko se za

rekonstituisanje suspenzije ne koristi prečišćena voda, onda je neophodno da pakovanje lekovitog preparata sadrži posebnu bočicu sa sredstvom za rekonstituisanje. Za ovu grupu preparata potrebno je obezbediti hemijsku stabilnost tokom ukupnog roka upotrebe proizvoda, kao i tokom perioda upotrebe rekonstituisane suspenzije (dani/nedelje) (5). Očuvanje hemijske stabilnosti može usloviti potrebu za specifičnim uslovima čuvanja (npr, na 2-8°C) bilo preparata u čvrstom stanju i/ili rekonstituisane suspenzije. Osnovni/polazni preparat mora posedovati fizičku stabilnost kako bi zadržao svojstva koja omogućavaju da se suspenzija lako rekonstituiše i tokom dužeg čuvanja, kao i da dobijena suspenzija ispuni i sledeće zahteve: da ne peni, da čestice sporo sedimentiraju i da se lako redispersuju (5). Tokom vremena, čvrste komponente u preparatu mogu formirati aglomerate ili nepoželjne grudvice u konstituisanoj suspenziji, te je neophodno prisustvo supstanci koje sprečavaju stvaranje čvrstog taloga, kao što je na primer škrob (5). Da bi suspenzija imala odgovarajuću protočnost, dodaju se sredstva za klizanje npr. koloidni silicijum-dioksid. Simetikon se dodaje kako bi rekonstituisana suspenzija manje penila i bilo omogućeno precizno doziranje. Izazovi u razvoju formulacija čvrstih oblika za izradu suspenzija su: maskiranje ukusa, hemijska i fizička stabilnost čvrstog oblika, sposobnost rekonstituisanja suspenzije, veličina čestica u čvrstom obliku i u suspenziji, fizička stabilnost suspenzije, resuspendibilnost istaložene suspenzije, adekvatno doziranje i pakovanje, postizanje biološke ekvivalencije i izbor sredstva za rekonstituisanje.

Primeri farmaceutskih oblika lekova sa tržišta koji zahtevaju pripremu pre primene prikazani su u Tabeli III.

Tabela III Primeri farmaceutskih oblika lekova, komercijalnih preparata, koji zahtevaju dodatnu pripremu pre primene (5)

Table III Examples of pediatric oral dosage forms, commercial products, that require manipulation before use (5)

| Lekovita supstanca | Farmaceutski oblik | Zaštićeno ime |
|---------------------------------|--|----------------|
| amoksisilin/klavulanat | prašak za oralnu suspenziju | Augmentin® |
| oseltamivir- fosfat | prašak za oralnu suspenziju | Tamiflu® |
| mikofenolna kiselina | prašak za oralnu suspenziju | CellCept® |
| ciprofloksacin | prašak za oralni rastvor | Cipro® |
| cefuroksim aksetil | prašak za oralnu suspenziju | Ceftin® |
| klaritromicin | granule za oralnu suspenziju | Biaxin® |
| lansoprazol | prašak za oralnu suspenziju | Prevacid® |
| cefaklor | praškovi za oralnu suspenziju | Alfacet |
| deferasiroks | tableta za konstituisanje u suspenziju | Exjade |
| lamotrigin | tableta za konstituisanje u suspenziju | Lamictal |
| ibuprofen | tableta za konstituisanje u suspenziju | Nurofen Active |
| amoksisilin | tableta za konstituisanje u suspenziju | Ospamox DT |
| amoksisilin/ kalijum-klavulanat | kapi za oralnu suspenziju | Augmentin® |
| oksikodon-hidrohlorid | oralni koncentrat | Oxyfast® |
| ranitidin-hidrohlorid | šumeće tablete | EFFER-dose® |

Farmaceutski preparati izrađeni *ex tempore* za pedijatrijske pacijente

Pored brojnih registrovanih lekova na tržištu, pri lečenju je ponekad potrebno propisati i izraditi magistralni lek (eng. *compounded formulation for pediatric patients*) prilagođen potrebama pojedinačnog pacijenta. Zbog nedostatka farmakokinetičkih, farmakodinamskih i podataka o bezbednosti i efikasnosti nekih lekova u pedijatrijskoj populaciji, neki od njih nisu dostupni na tržištu sa oznakom za pedijatrijsku primenu, a potrebni su u terapiji pedijatrijskih pacijenata. U Tabeli IV prikazani su primeri lekova koji nisu dostupni na tržištu u obliku koji je pogodan za primenu kod beba i male dece (8-10).

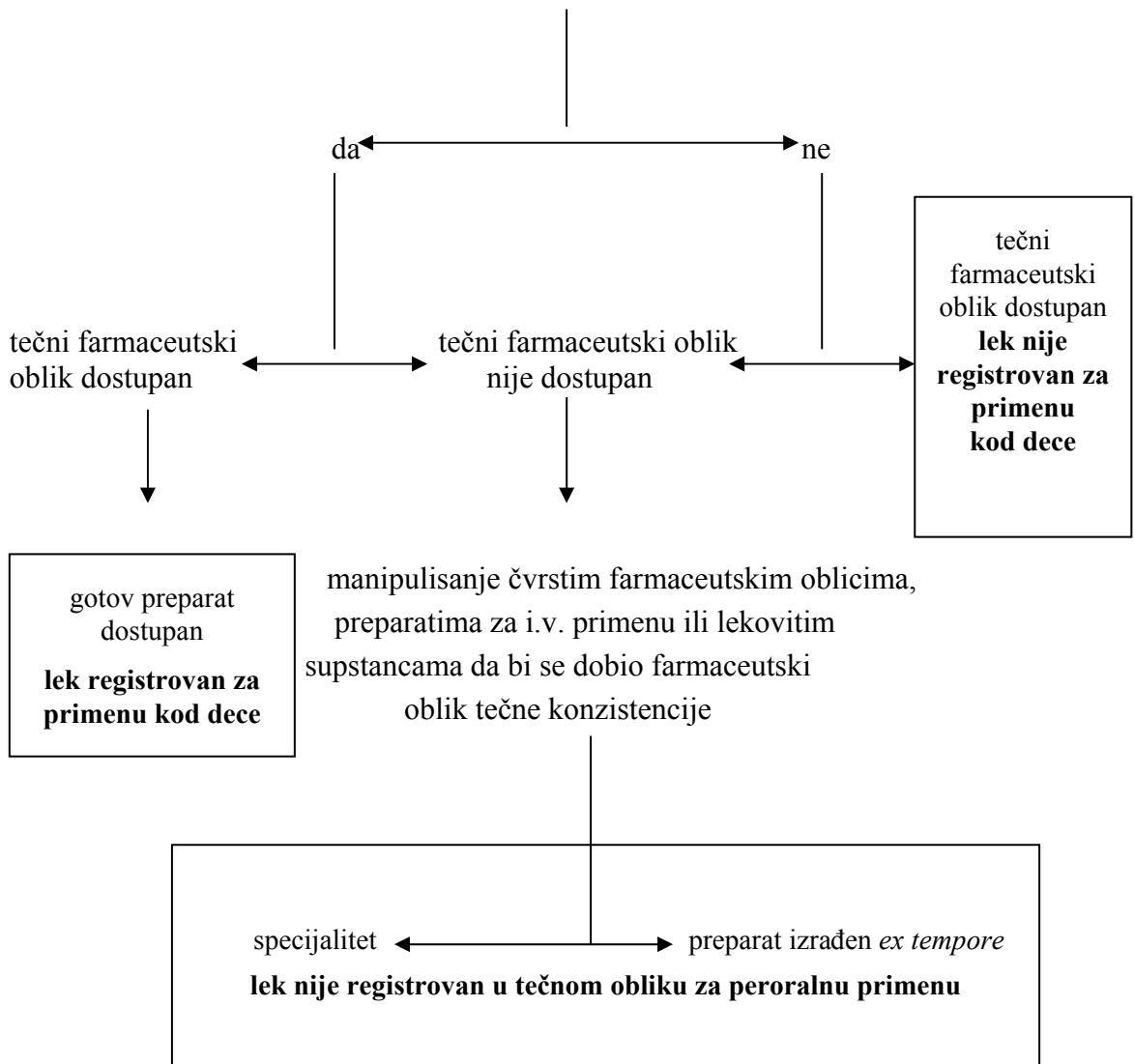
Tabela IV Primeri nekih lekovitih supstanci koje na tržištu nisu dostupne u farmaceutskom obliku koji je pogodan za primenu kod beba i male dece (8,9)

Table IV Examples of medications not available in a suitable dosage form for infants and young children (8,9)

| Lekovita supstanca | Farmakoterapijska grupa |
|---------------------------|--------------------------------|
| amiodaron | antiaritmik |
| amitriptilin | antidepresiv |
| fenobarbiton | antikonvulziv |
| klindamicin | linkozamidni antibiotik |
| irbesartan | antihipertenziv |
| lanzoprazol | inhibitor protonске pumpe |
| lizinopril | antihipertenziv |
| enalapril | antihipertenziv |
| kaptopril | antihipertenziv |
| metotreksat | citostatik |
| meflokin | antimalarik |
| minoksidil | antihipertenziv |
| prokarbazin | antineoplastik |
| olanzapin | antipsihotik |
| propafenon | antiaritmik |
| sakvinavir | antivirotik |
| sertralin | antidepresiv |
| spironolakton | diuretik |
| tiagabin | antiepileptik |

U nedostatku registrovanih lekova ili odgovarajućeg farmaceutskog oblika lekova za decu, na tržištu se pribegava izradi tečnih preparata za peroralnu primenu iz komercijalno dostupnih oblika lekova namenjenih za odrasle. Često se koriste tablete i tvrde kapsule kao izvor lekovite supstance. Na Slici 1 prikazane su smernice za obezbeđenje odgovarajućih peroralnih doza leka za decu, kod kojih primena tableta ili kapsula nije pogodna (10,17).

da li je lek registrovan za primenu kod dece



Slika 1. Smernice za obezbeđenje odgovarajućih peroralnih doza leka za decu kod kojih primena tableta ili kapsula nije pogodna (10,17)

Figure 1. Decision pathway for providing oral doses to children for whom whole tablets/capsules are unsuitable (10,17)

Peroralni farmaceutski oblici lekova za decu koji se najčešće izrađuju *ex tempore* su rastvori, sirupi i suspenzije (3). Za *ex tempore* izradu tečnih preparata iz tableta ili kapsula koriste se praškovi dobijeni usitnjavanjem/sprašivanjem tableta ili pražnjenjem sadržaja kapsula i odgovarajući vehikulumi. Kao vehikulum može se koristiti smeša

koja se sastoji od: glicerola ili sirupa, metilceluloze i parabena (izrađuje se *ex tempore*) (10,18). Takođe, mogu se koristiti komercijalno dostupni vehikulumi za suspendovanje/„neutralne suspenzije” (npr. Ora-plus® i Ora-Sweet® SF, proizvođača Paddock Laboratories, Minneapolis, SAD) (10,18).

Formulacija tečnih preparata za peroralnu primenu kod dece zahteva pažljivo razmatranje mnogih faktora koji obezbeđuju izradu lekovitih preparata visokog kvaliteta i efikasnosti. Kada postoji mogućnost, ove preparate treba pripremati iz čistih aktivnih supstanci pouzdanim metodama, a izradu iz tableta primenjivati samo ako postoje adekvatni podaci o stabilnosti proizvoda (19).

Rizici povezani sa *ex tempore* izradom lekova, upotrebom gotovih proizvoda koji nisu registrovani za primenu kod dece, uključuju korišćenje pogrešnih proskripcija i proračuna, izbor neodgovarajućih ekscipijenas, upotrebu neadekvatnih količina supstanci i formulisanje nestabilnih proizvoda. Problem koji postoji u vezi sa *ex tempore* izradom lekovitih preparata je ograničen broj podataka o njihovoj fizičkoj, hemijskoj i mikrobiološkoj stabilnosti (17).

Pri *ex tempore* izradi farmaceutskih preparata iz komercijalno dostupnih lekova treba se rukovoditi onim proskripcijama za koje postoje podaci o ispitivanju stabilnosti preparata, izrađenog u skladu sa datom proskripcijom. Značajni podaci o stabilnosti nekih *ex tempore* izrađenih tečnih farmaceutskih preparata iz registrovanih/komercijalnih tableta navedeni su u radu, koji su Glass i Haywood objavili 2006 godine (20).

Primenu *ex tempore* izrađenih farmaceutskih preparata, iz komercijalno dostupnih lekova, treba pažljivo nadgledati i pratiti njihovu efikasnost i podnošljivost, s obzirom na nedostatak podataka o biološkoj raspoloživosti aktivne supstance iz ovih preparata (3).

Individualizacija terapije i „fleksibilni” farmaceutski oblici leka

Personalizovana medicina (eng. *personalized medicines*), novi model zdravstvene zaštite, predviđa prilagođavanje terapije individualnim potrebama pacijenata - „individualizovana terapija” (eng. *individual therapy*) (21,22).

„Individualizacija terapije” podrazumeva odgovarajuću (pravu) dozu leka, odgovarajući farmaceutski oblik leka, odgovarajuću učestalost doziranja i trajanje terapije, uzimajući u obzir posebne individualne faktore pojedinca (21,22). Očekuje se da će primenom ovog koncepta lekovi biti bezbedniji, efikasniji i sa manje neželjenih efekata jer će doza leka biti prilagođena potrebama pojedinačnog pacijenta.

Ovaj koncept podrazumeva farmaceutske oblike leka koji će biti više prilagođeni individualnim potrebama pacijenata, i pažljivija promišljanja o oslobađanju/„isporuci” lekovite supstance iz farmaceutskog oblika u organizmu.

Smatra se da se poboljšanje bezbednosti, kvaliteta i efikasnosti terapije može postići primenom novih lekova, novih pogleda na mehanizam dejstva, interakcije lekova i neželjena dejstva, ali i značajnim unapređenjem adherence. Obezbeđenje adherence/komplijanse je jedan od bitnih aspekta „individualizovane terapije”.

Individualizovan pristup terapiji je moguć za svakog pacijenta, ali prema podacima u stručnoj literaturi najširu mogućnost primene ima u sledećim grupama pacijenata:

- pacijenti kojima zbog godina (životna dob) treba posebno doziranje lekova – pedijatrijska i gerijatrijska populacija;
- pacijenti koji boluju od određene bolesti (npr. kancer) ;
- pacijenti sa sličnim fiziološkim statusom (npr. gojazne osobe)
- pacijenti sa genetski determinisanom prihvatljivošću pojedinih lekova, koji mogu imati koristi od terapije, bez pojave neželjenih efekata.

Kod dece su prisutne značajne promene u metabolizmu i fiziološkim funkcijama, počevši od neonatalnog perioda, pa kroz period dojenja, do ranog i kasnog detinjstva. Iz navedenih razloga postoji potreba za razvojem farmaceutskih oblika leka i terapijskih sistema pogodnih za primenu kod dece i poboljšanjem bezbednosti doziranja u ovoj grupi pacijenata (22-24).

Smatra se da su formulacija sistema sa modifikovanim oslobađanjem leka i primena transmukoznim, intranazalnim i transdermalnim putem (prvenstveno kod novorođenčadi) neka od mogućih rešenja za budućnost. Takođe, od značaja je dalji rad na unapređenju izrade i kvaliteta magistralnih preparata, u apotekama, za obezbeđenje odgovarajuće terapije za decu, pošto veliki broj gotovih lekova na tržištu nije registrovan (nema dozvolu) za primenu u dece ili nije dostupan u odgovarajućem farmaceutskom obliku.

Koncept „individualizacije terapije” nameće potrebu razvoja fleksibilnijih farmaceutskih oblika doziranja. Fleksibilnost farmaceutskih oblika podrazumeva mogućnost podešavanja doze leka prema potrebama (22-24).

Prva strategija u realizaciji individualizacije lečenja bila je primena tečnih lekovitih preparata kod dece na osnovu telesne mase ili uzrasta. Kao sredstva/pribor za doziranje korišćene su kašike, čaše, pipete, a odskoro se koriste i špricevi za oralnu primenu lekova (23). Kako tečni lekoviti preparati pokazuju neke nedostatke, poput manje stabilnosti aktivne supstance i viših troškova proizvodnje, u odnosu na čvrste oblike, intenzivno se radi na razvoju čvrstih farmaceutskih oblika pogodnih za primenu kod dece (22,24).

Svetska zdravstvena organizacija (WHO) je 2009. godine objavila koncept kojim se zahteva primena višečestičnih preparata za opštu pedijatrijsku terapiju (25).

Međutim, ovaj koncept ne daje predloge kako da se postigne i obezbedi pravilno doziranje ovih preparata shodno potrebama pedijatrijskih pacijenata. Esencijalni faktori za uspeh različitih pristupa „individualizovanoj terapiji” su cene polaznih sirovina, proizvodni i transportni troškovi, značaj tog proizvoda za terapiju uopšte i korist za svakog pacijenta pojedinačno.



Slika 2. Klasifikacija farmaceutskih oblika doziranja prema fleksibilnosti doze i troškovima proizvodnje (22)

Figure 2. Classification of pharmaceutical dosage forms according to flexibility of a dose and manufacturing costs (22)

Prema literaturnim podacima mogući pristupi „individualizovanoj terapiji” svrstani su u četiri osnovne grupe u zavisnosti od moguće fleksibilnosti doze i troškova za njegovu realizaciju (Slika 2). U najboljem slučaju sistem za individualno doziranje pripada klasi I (visoka fleksibilnost, niski troškovi), a u najlošijem klasi IV (niska fleksibilnost, visoki troškovi). Neke od pristupa mogu pratiti visoki troškovi razvoja ili proizvodnje, što može biti prihvatljivo samo ako je sistem visoko fleksibilan i rešava veliki problem u terapiji lekovima – klasa II. Neki drugi mogu biti laki za proizvodnju, ali pružaju manju fleksibilnost doza – klasa III, pa imaju manji značaj. Idealan princip doziranja bi trebalo da bude jednostavan i tačan u praksi, jeftin, robusan za dužu primenu i da u potpunosti odgovara velikom broju pacijenata (slika 2) (22).

Literatura

1. Swarbrick J, Boylan JC, eds. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. 2nd ed. Marcel Dekker, Inc, New York, 2002.
2. Nahata MC. Pediatric Drug Formulations: Challenges and Potential Solutions. *Ann. Pharmacother* 1999; 33: 247-9.
3. Nunn AJ. Making medicines that children can take. *Arch Dis Child* 2003; 88: 369-71.
4. Regulation No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council on medicinal products for paediatric use, Strasbourg, 12. decembar 2006.
5. Strickley RG, Iwata Q, Wu S, Dahl TC. Pediatric Drugs - A Review of Commercially Available Oral Formulations. *J Pharm Sci.* 2008; 97: 1731-74.
6. European Medicines Agency. Reflection paper: Formulations of choice for the paediatric population. London 2006. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003782.pdf
7. International Conference on Harmonisation. The guideline on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population. CPMP/ICH/2711/99. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E11/Step4/E11_Guideline.pdf
8. Nahata MC, Allen LV. Extemporaneous Drug Formulations. *Clin Ther* 2008; 30: 2112-9.
9. Patel VP, Desai TR, Chavda BG, Katira RM. Extemporaneous dosage form for oral liquids. *Pharmacophore* 2011; 2:86-103.
10. Bubić-Pajić N, Pantelić I, Savić S, Vuleta G. Tečni farmaceutske preparati za primenu u pedijatriji izrađeni ex tempore. *Arh Farm* 2012; 62: 252-66
11. Nacionalni registar lekova 2012. Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije. Beograd, 2012.
12. Allen LV, Popovich NG, Ansel HC. *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005.
13. Martindale : The Complete Drug Reference. 35th ed. London: Pharmaceutical Press, 2011.
14. Pfister WR, Ghosh TK. Orally disintegrating tablet: Products, technologies, and development issues. *Pharmaceutical Technol* 2005; 29: 136-50.
15. Sandi G, Bonferoni MC, Ferrari F, Rossi S, Caramella C. Differentiating factors between oral fast-dissolving technologies. *Am J Drug Deliv* 2006; 4:249-62.
16. Dixit RP, Puthli SP. Oral strip technology: Overview and future potential. *J Control Release* 2009; 139: 94-107.
17. Standing JF, Tuleu C. Pediatric formulations – Getting to the heart of the problem. *Int J Pharm* 2005; 300:56-66.
18. Woods DJ. Extemporaneous formulations of oral liquids - a guide <http://www.pharminfotech.co.nz/manual/Formulation/extemprep.pdf> (poslednji pristup 29.08.2012.)
19. Jakševac Mikša M, ed. *Magistralni pripravci*. Zagreb: Hrvatsko farmaceutsko društvo, 2008.
20. Glass BD, Haywood A. Stability considerations in liquid dosage forms extemporaneously prepared from commercially available products. *J Pharm Pharmaceut Sci.* 2006; 9:398-426.
21. Lee VH, Florence AT. Personalized medicines. *Int J Pharm.* 2011; 415: 1-2.
22. Wening K, Bretikreutz J. Oral drug delivery in personalized medicine : unmet needs and novel approaches. *Int J Pharm.* 2011; 404: 1-9

24. Walsh J, Bickmann D, Breitzkreutz J, Chariot-Goulet M; European Paediatric Formulation Initiative (EuPFI). Delivery devices for the administration of paediatric formulations: overview of current practice, challenges and recent developments. *Int J Pharm.* 2011;415(1-2):221-31
25. Sam T, Ernest TB, Walsh J, Williams JL; on behalf of the European Paediatric Formulation Initiative (EuPFI). A benefit/risk approach towards selecting appropriate pharmaceutical dosage forms - An application for paediatric dosage form selection *Int J Pharm.* 2012 Oct 5;435(2):115-123. Epub 2012 May 22.
26. World Health Organization (WHO), Report of the Informal Expert Meeting on Dosage Forms of Medicines for Children. WHO Headquarter Geneva , 2009.

Characteristics of pediatric pharmaceutical dosage forms – aspects of individual therapy

Jela Milić *, Gordana Vuleta, Snežana Savić

University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology and Cosmetology, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

Summary

Pediatric oral drug dosage forms can be scientifically challenging to develop, and the choice of which formulation type to develop is often dictated by the physicochemical properties and the taste of the active drug substance, along with the intended dose.

The physicochemical and organoleptic properties of the active drug substance such as solubility, chemical stability, and taste along with the intended dose can determine which formulations are feasible to develop. Oral pediatric formulation are available in different varieties and can be either a ready-to-use formulation such as asolution, syrup, suspension, tablet, or can also be a formulation that requires manipulation such as a powder for constitution to a suspension, tablet for constitution to a suspension, powder for constitution to a solution, drops for reconstitution to a suspension et al.

Increasing knowledge into personalized medicine has demonstrated the need for individual dosing and pharmaceutical dosage forms enabling a flexible.

Key words: pediatric, oral dosage forms; formulation, individual therapy
