Utjecaji suvremenih farmaceutskih oblika lijekova i medicinskih proizvoda na adherenciju kod djece

Klarić, Vesna

Professional thesis / Završni specijalistički

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:169646

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**



Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Vesna Klarić

UTJECAJI SUVREMENIH FARMACEUTSKIH OBLIKA LIJEKOVA I MEDICINSKIH PROIZVODA NA ADHERENCIJU KOD DJECE

Specijalistički rad

Zagreb, 2016.

PSS studij: Poslijediplomski specijalistički studij Razvoj lijekova

Mentor rada: Dr. sc. Ivan Pepić, doc.

Specijalistički rad obranjen je dana 25. travnja 2016. godine na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu, Domagojeva 2, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Dr. sc. Ivan Pepić, doc., Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

2. Dr. sc. Jasmina Lovrić, izv. prof., Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

3. Dr. sc. Marjana Dürrigl, znanstv. sur., PLIVA Hrvatska d.o.o., Zagreb

Rad ima 126 listova.

Ovaj rad je izrađen na Zavodu za farmaceutsku tehnologiju Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom docenta dr. sc. Ivana Pepića.

Sažetak

Cilj istraživanja

Cilj ovog rada je opisati suvremene farmaceutske oblike i medicinske proizvode koji su odobreni za primjenu u djece te istodobno prikazati farmaceutske oblike i medicinske proizvode koji su još uvijek u fazi ispitivanja, a koji imaju značajan klinički potencijal. Analizirat će se problemi koji se javljaju pri primjeni lijekova u djece kao i suvremene tehnološke mogućnosti koje se mogu iskoristiti za poboljšanje adherencije djece kao bolesnika.

Materijal i metode

Novorođenčad i djeca čine grupu bolesnika koji imaju posebne zahtjeve u pogledu dostave lijeka na mjesto djelovanja. Svaka dobna skupina ima svoje farmakokinetske značajke uslijed brzih anatomskih i fizioloških promjena koje nastaju tijekom sazrijevanja, rasta i razvoja. Sve do nedavno pedijatrijska populacija bila je uskraćena za lijekove koji su razvijeni na način da zadovolje njihove potrebe. Tek u 2000-ima usvojene su pedijatrijske regulatorne inicijative i od strane regulatornih tijela izdane su smjernice za razvoj pedijatrijskih farmaceutskih oblika te je napravljen značajniji korak u rješavanju problema nedostatka lijekova koji su ispitani i odobreni za pedijatrijsku primjenu.

U istraživanju su korišteni podaci dobiveni pretraživanjem literature prema temi istraživanja, predmetu istraživanja, autorima i časopisu. Relevantni članci proučavani su na analitički i kritički način te su izdvojeni najvažniji rezultati, rasprave i zaključci, a na temelju proučavanih članaka izvedena su i vlastita razmatranja proučavane problematike.

Rezultati

Prihvatljiv okus lijekova za oralnu primjenu u djece od velike je važnosti za poboljšanja adherencije i ishoda liječenja. Brojne djelatne tvari imaju odbojan okus koji je potrebno maskirati specifičnim farmaceutsko-tehnološkim postupcima. Istodobno, pri razvoju pedijatrijskih oralnih farmaceutskih oblika bitno je ispitati sigurnost primjene pomoćnih tvari s obzirom da se njihov sigurnosni profil može značajno razlikovati u odnosu na sigurnosni profil u odraslih bolesnika. U posljednjih nekoliko

godina, bukalna primjena lijeka je atraktivan način primjene u djece, prvenstveno zbog relativne jednostavnosti i neinvazivnosti primjene, brzog nastupa djelovanja te zaobilaska metaboličke razgradnje lijeka prvim prolaskom kroz jetru. Rektalna primjena je također vrlo koristan alternativni način primjene lijeka u dječjoj populaciji, a naročito je korisna u slučaju stanja bez svijesti ili povraćanja. Transdermalni način primjene lijeka osigurava neinvazivnu i praktičnu primjenu lijeka u djece. Međutim, barijerna uloga kože specifično ograničava prijenos lijeka u sistemsku cirkulaciju, stoga se danas sve više radi na istraživanju suvremenih metoda transdermalne primjene lijeka uz korištenje medicinskih proizvoda. Dojenčad i djeca imaju jedinstvene zahtjeve i u smislu pulmonalne primjene lijeka, a medicinski proizvodi za primjenu lijeka u pluća udisanjem uglavnom su razvijeni za populaciju odraslih bolesnika.

Zaključak

Idealan pedijatrijski farmaceutski oblik lijeka trebao bi imati mogućnost fleksibilnog doziranja, minimalan broj pomoćnih tvari, biti prihvatljivog okus, a siguran i jednostavan za primjenu te biti stabilan pod utjecajem svjetlosti, vlage i topline.

Prihvatljivost formulacije od strane djece poboljšava adherenciju i bitno utječe na postizanje željenog ishoda terapije. Prihvatljivost formulacije razlikuje se u pojedinim dobnim skupinama djece, kako ona rastu i sazrijevaju te kako im kognitivne i motoričke sposobnosti napreduju. Bol i neugodan osjećaj pri primjeni lijeka trebaju biti svedeni na minimum, stoga se danas sve više razvijaju medicinski proizvodi za oralnu, pulmonalnu, parenteralnu, transdermalnu, rektalnu, nazalnu i oftalmičku primjenu farmaceutskih oblika lijekova, a s osnovnim ciljem poboljšanja adherencije djece kao bolesnika i unaprjeđenja ishoda liječenja.

Summary

Objectives

The aim of this work is to describe modern dosage forms and medical devices which are approved for use in children and to review dosage forms and medical devices that are in various stages of testing and have significant clinical potential. This work will analyse problems which can occur during the use of medicinal products in children, as well as modern technological possibilities that can be used to improve medication adherence in children.

Material and Methods

Infants and children constitute a patient group that has special requirements in terms of drug delivery. Children of different ages have different pharmacokinetic properties as a result of fast anatomical and physiological changes which occur during the maturation and growth. Until recently, children were largely denied access to appropriate medicines that meet their needs. Only in 2000s first paediatric regulatory initiatives were launched, regulatory authorities have issued specific guidelines for development of paediatric formulations and it was the first significant step in solving the problem of lack of medicines which are tested and approved for paediatric use.

In research of this topic, data were obtained searching literature by the topic of the research, subject of the research, authors and journals. Relevant articles were studied in analytical and critical manner and the most important results, discussions and conclusions were selected. Based on studied articles, own review of researched problems was performed.

Results

Acceptable palatability of oral paediatric medicinal products is of great importance to facilitate patient adherence and to improve treatment outcome in children. A significant number of active pharmaceutical ingredients have aversive taste which needs to be masked with specific technological techniques. At the same time, during the development of paediatric oral formulations it is important to asses safety of excipients used, because their safety profile can differ significantly from adults. In past

few years, bucal route has become an attractive route of administration, firstly because of ease and non-invasiveness of application, rapid onset of action and bypassing hepatic first pass metabolism. Rectal route is also very useful, especially in unconscious or vomiting children. Transdermal route provides non-invasive and practical route of administration. However, the competent skin barrier function limits the drug absorption into the systemic circulation. Therefore many innovative transdermal delivery methods are being researched in past years. Infants and children also have unique requirements in pulmonary drug delivery, and medical devices for pulmonary delivery have widely been developed for adults.

Conclusion

The ideal paediatric formulation should have flexible dosage increments and minimal excipients, be palatable, safe and easy to administer, and be stable with regard to light, humidity, and heat.

Formulation acceptability improves medication adherence in children, and it is important factor in achieving the intended treatment outcomes. Formulation acceptability differs across age groups as children gradually develop their cognitive and motor skills. Pain and discomfort during drug administration should be minimized, so nowadays a number of medical devices for oral, pulmonary, parenteral, transdermal, rectal, nasal and ophthalmic administration of drugs have been developed, with aim to improve medication adherence and treatment outcome in children.

Sadržaj

1 UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA 1

2 CILJ ISTRAŽIVANJA 10

3 MATERIJAL I METODE - SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI 12

3.1 ORALNA PRIMJENA LIJEKOVA ZA DJECU 13

3.1.1 Fiziološki čimbenici koji utječu na bioraspoloživost lijeka u djece različite dobi 13

3.1.1.1 Topljivost 15

3.1.1.2 Permeabilnost 18

3.1.1.3 Distribucija 20

3.1.1.4 Metabolizam 20

3.1.2 Farmaceutski oblici 22

3.1.2.1 Tekući oralni oblici 23

3.1.2.2 Čvrsti oralni oblici 24

3.1.2.3 Medicinski proizvodi za primjenu oralnih lijekova 26

3.1.3 Pomoćne tvari 28

3.2 PRIMJENA LIJEKOVA ZA DJECU U USNU ŠUPLJINU 34

3.2.1 Fiziološki čimbenici koji utječu na apsorpciju lijeka iz usne šupljine 37

3.2.1.1 Sluz 37

3.2.1.2 Slina 37

3.2.1.3 Fiziološke razlike između odraslih, djece i dojenčadi 38

3.3 PULMONALNA PRIMJENA LIJEKOVA ZA DJECU 39

3.3.1 Odlaganje udahnutih čestica lijeka u dišnim putevima 40

3.3.2 Posebni farmaceutski zahtjevi za pulmonalnu primjenu lijeka 41

3.3.3 Farmaceutski oblici 41
3.4 PARENTERALNA PRIMJENA LIJEKOVA ZA DJECU 44
3.4.1 Farmaceutski oblici 44
3.5 TRANSDERMALNA PRIMJENA LIJEKOVA ZA DJECU 46
3.5.1 Razvoj barijerne uloge kože 47
3.5.2 Neželjena apsorpcija lijeka preko kože i mogući toksični učinci 49
3.5.3 Pregledni prikaz gotovih lijekova i njihovih glavnih terapijskih indikacija 50
3.6 REKTALNA PRIMJENA LIJEKOVA ZA DJECU 54
3.6.1 Alternativna primjena u posebnim stanjima 55
3.6.2 Razlozi nesuradljivosti bolesnika 57
3.6.3 Oficinalni farmaceutski oblici 59
3.7 NAZALNA PRIMJENA LIJEKOVA ZA DJECU 60
3.7.1 Farmaceutski oblici 60
3.8 OFTALMIČKA PRIMJENA LIJEKOVA ZA DJECU 62
3.8.1 Farmaceutski oblici 62
4 REZULTATI I RASPRAVA 64
4.1 SUVREMENI MEDICINSKI PROIZVODI ZA DOZIRANJE LIJEKOVA ZA DJECU 65
4.1.1 ORALNA PRIMJENA 65
4.1.2 PULMONALNA PRIMJENA 66
4.1.2.1 Atomizatori (eng. *Nebulisers*) 66
4.1.2.2 Odmjerno-dozni inhalatori i graničnici (eng. *Metered dose inhalers and spacers*) 67
4.1.2.3 Maske za lice (eng. *Facemasks*) 68
4.1.2.4 Inhalatori suhog praška (eng. *Dry powder inhalers*) 68

4.1.2.5 Soft Mist™ inhalator ... 69

4.1.3 PARENTERALNA PRIMJENA ... 69

4.1.4 TRANSDERMALNA PRIMJENA ... 70

4.1.4.1 Beziglični injektori (eng. *Needleless injectors*) ... 71

4.1.4.2 Mikroigle (eng. *Microneedles*) ... 72

4.1.4.3 Iontoforeza (eng. *Iontophoresis*) ... 72

4.1.4.4 Sonoforeza (eng. *Sonophoresis*) ... 73

4.1.5 REKTALNA PRIMJENA ... 74

4.1.6 NAZALNA PRIMJENA ... 74

4.1.7 OFTALMIČKA PRIMJENA ... 75

4.2 GLAVNI NAČINI MASKIRANJA OKUSA ORALNIH PRIPRAVKA S CILJEM POBOLJŠANJA ADHERENCIJE PEDIJATRIJSKIH BOLESNIKA ... 76

4.2.1 Blokatori gorčine i sredstva za prilagodbu okusa ... 78

4.2.2 Sladila i arome ... 80

4.2.3 Prilagođavanje topljivosti djelatne tvari ... 83

4.2.4 Kompleksacija djelatne tvari ... 85

4.2.5 Oblaganje djelatne tvari ili farmaceutskog oblika ... 88

4.3 RAZVOJ PEDIJATRIJSKIH FARMACEUTSKIH OBLIKA ZA USNU ŠUPLJINU ... 92

4.3.1 Farmaceutsko-tehnološke strategije ... 92

4.3.1.1 Izbor primjerenih pomoćnih tvari ... 92

4.3.1.2 Mukoadhezivni polimeri ... 93

4.3.1.3 Pojačivači apsorpcije lijeka ... 93

4.3.2 Suvremeni farmaceutski oblici ... 94

4.3.2.1 Bukalne i sublingvalne tablete, pastile 94

4.3.2.2 Mukoadhezivni oralni filmovi 95

4.3.2.3 Tekući oblici 96

4.3.3 Pregledni prikaz gotovih lijekova i glavne terapijske prednosti njihove primjene 97

4.4 RAZVOJ REKTALNIH PEDIJATRIJSKIH FARMACEUTSKIH OBLIKA 101

4.4.1 Suvremene farmaceutsko-tehnološke strategije 101

4.4.1.1 Termoosjetljivi i mukoadhezivni gelovi 102

4.4.1.2 Tehnološki napreci čepića 102

4.4.1.3 Drugi farmaceutski oblici u razvoju 103

4.4.2 Izbor pomoćnih tvari za izradu čepića 103

4.4.3 Pregledni prikaz gotovih lijekova za rektalnu primjenu 105

5 ZAKLJUČCI 108

6 LITERATURA 113

7 ŽIVOTOPIS 123

1 UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Novorođenčad i djeca čine grupu bolesnika koji imaju posebne zahtjeve u pogledu dostave lijeka na mjesto djelovanja. Svaka dobna skupina ima svoje farmakokinetske značajke uslijed brzih anatomskih i fizioloških promjena koje nastaju tijekom sazrijevanja, rasta i razvoja. Različiti organi i organski sustavi, kao i enzimi koji utječu na metabolizam lijekova, razvijaju se različitom brzinom, tako da se u različitim dobnim skupinama djece opažaju značajne razlike u odnosu na populaciju odraslih bolesnika.

Dobna granica pedijatrijskih bolesnika razlikuje se ovisno o regulatornom tijelu. Tablica 1. pokazuje dobnu klasifikaciju pedijatrijskih bolesnika prema američkoj Agenciji za hranu i lijekove (eng. *United States of America Food and Drug Administration*, FDA), Europskoj agenciji za lijekove (eng. *European Medicines Agency*, EMA), Međunarodnoj konferenciji za harmonizaciju tehničkih zahtjeva za stavljanje u promet lijekova za upotrebu kod ljudi (eng. *International Conference on Harmonization of Technical Requirenments for Registration of Pharmaceuticals for Human Use,* ICH) i Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (eng. *World Health Organization*, WHO). Iako se nazivi i dobne granice pojedinih kategorija donekle razlikuju između regulatornih tijela, šira podjela dobnih skupina je slična: (a) od 0-1 mjeseca, (b) od 1 mjeseca-2 godine, (c) od 2-12 godina, i (d) od 12-16 do 21 godine. WHO klasifikacija je sveobuhvatnija jer razlikuje malu djecu (2-6 godina) i djecu (6-12 godina) te uključuje kategorije nedonoščad i novorođenčad. (1)

Tablica 1. Dobna klasifikacija pedijatrijskih bolesnika prema FDA, EMA, ICH i WHO (1)

FDA	
Novorođenčad	0–28 dana
Dojenčad	29 dana–2 godine
Djeca	2 godine–12 godina
Adolescenti	12 godina–21 godine (do, ali ne uključujući 22. rođendan)
EMA i ICH	
Nedonoščad i novorođenčad	0–27 dana
Dojenčad	28 dana–23 mjeseca
Djeca	2–11 godina
Adolescenti	12–16 do 18 godina ovisno o regiji
WHO	
Nedonoščad	<38 gestacijskog tjedna
Novorođenčad	>38 gestacijskog tjedana
Novorođenčad	0–30 dana
Dojenčad	1 mjesec–2 godine

Mala djeca	2–6 godina
Djeca	6–12 godina
Adolescenti	12-18 godina

S obzirom da su tijekom prvog desetljeća života promjene u organskim sustavima vrlo dinamične i uglavnom nelinearne, standardiziranje doza lijekova za pojedine pedijatrijske dobne skupine nije zadovoljavajuće za optimizaciju terapije. Klasičan pristup pedijatara u doziranju lijekova za djecu temeljen je na općim fiziološkim karakteristika djeteta i farmakokinetičkim svojstvima lijeka te se ovim pristupom doza lijeka određuje na temelju jednog od sljedeća tri faktora: starost djeteta, tjelesna težina ili površina tijela. Međutim, za većinu lijekova doza se ne bi trebala određivati samo na temelju starosti ili tjelesne težine/površine, ekstrapolacijom podataka dobivenih ispitivanjem lijekova na odraslima. Bioraspoloživost, farmakokinetika, farmakodinamika, učinkovitost i sigurnost mogu se značajno razlikovati u djece i odraslih, zbog razlika u dobi, funkciji organa i bolestima, a najveća razlika u farmakokinetici u odnosu na odrasle uočena je u novorođenčadi. Prilagodba doze u rutinskoj pedijatrijskoj praksi, zbog nedostatka formulacija razvijanih ciljano za djecu, može tako dovesti do medikacijskih pogrešaka koje su posljedica računanja doza ili različitih manipulacija lijekom neposredno prije primjene. (2; 3)

Sve do nedavno pedijatrijska populacija bila je uskraćena za lijekove koji su razvijeni na način da zadovolje njihove potrebe. Do prošlog desetljeća djeca su često dobivala lijekove koji su razvijeni za odrasle, a doza im se nerijetko prilagođavala dijeljenjem tableta na pola. Međutim, pedijatrijska populacija se od odraslih razlikuje u više aspekata koji su bitni u razvoju i primjeni lijekova. Te se razlike odnose na apsorpciju, raspodjelu, metabolizam i eliminaciju lijeka (farmakokinetiku) te na učinke lijeka na organizam (farmakodinamiku). Također, djeca često ne mogu uzeti farmaceutske oblike namijenjene odraslima (npr. tablete), a u nedostatku oblika prilagođenih djeci često su im u prošlosti lijekovi davani „*off label*“ , tj. izvan odobrene indikacije. U nedostatku adekvatnih kliničkih ispitivanja u djece, ona su često izlagana riziku od poddoziranja ili predoziranja te riziku od razvoja nuspojava. Uz to, bolesti su kod djece često drugačije od bolesti u odraslih, a zbog procesa rasta i razvoja moguće je da se kod djece dogodi odgovor na lijek kakav nije zabilježen u odraslih. Iz svega

navedenog jasno je da djeca nisu samo umanjeni ljudi, štoviše ni novorođenčad nisu samo umanjena djeca. Stoga je lijekove, da bi bili sigurni i učinkoviti, potrebno ispitati na točno određenoj dobnoj skupini kojoj će biti namijenjeni.

U prošlosti, zakoni tržišta koji su jedini poticali farmaceutske kompanije na razvoj lijekova, nisu bili dovoljni da potaknu razvoj pedijatrijskih lijekova. Za većinu farmaceutskih kompanija odrasli predstavljaju ekonomski najprivlačnije tržište, stoga su bile nužne regulatorne strategije koje će globalno potaknuti razvoj pedijatrijskih lijekova i učiniti ispitivanja na djeci učinkovitijima, kvalitetnijima i etički prihvatljivijima. Tek je usvajanjem pedijatrijskih regulatornih inicijativa u Americi u 90-ima i ranim 2000-ima te potom i u Europskoj uniji, napravljen značajniji korak u rješavanju problema nedostatka lijekova koji su ispitani i odobreni za primjenu u djecu. (4) U to vrijeme i WHO je pokrenula kampanju „*Make medicines child size*“ što je globalno pomoglo u osvješćivanju o potrebi razvoja farmaceutskih oblika prilagođenih pedijatrijskoj populaciji. (5)

26. siječnja 2007. godine u Europskoj uniji stupila je na snagu pedijatrijska uredba (*Pediatric Regulation* 1901/2006) s ciljem (i) poticanja visoko kvalitetnih kliničkih ispitivanja na djeci kako bi se osigurali kvalitetni, sigurni i učinkoviti lijekovi za djecu; (ii) dobivanja više informacija o primjeni lijekova u djece i (iii) ubrzanja razvoja dobno-specifičnih pedijatrijskih lijekova. (6) Uredbom je uspostavljen sustav obaveza, nagrada i inicijativa koje osiguravaju da se lijekovi istražuju, razvijaju i odobravaju na način da zadovolje potrebe djece. Farmaceutske kompanije su obavezne, prilikom podnošenja zahtjeva za davanje odobrenja za stavljanje u promet lijeka s novom djelatnom tvari ili podnošenja zahtjeva za proširenjem odobrenja za lijek koji je još pod patentnom zaštitom, dostaviti Europskoj Agenciji za lijekove (EMA) Plan pedijatrijskog istraživanja (eng. *Paediatric Investigation Plan*, PIP). Na ovaj način, farmaceutske kompanije su obavezne za svaki novi lijek razmisliti o mogućnostima primjene lijeka u djece te s Povjerenstvom za pedijatrijske lijekove (eng. *Pediatric Commitee*, PDCO) pri EMA-i raspraviti i razviti Plan pedijatrijskog istraživanja najkasnije nakon završetka farmakokinetičkih ispitivanja u odraslih. PIP sadrži podatke o vremenskom okviru i mjerama koje su predložene za dokaz kakvoće, sigurnosti i učinkovitosti lijeka u pedijatrijskoj populaciji te pokriva sve pedijatrijske dobne skupine od rođenja do adolescencije. U pedijatrijskom

planu razrađene su sve postojeće ili planirane indikacije i farmaceutski oblici (uključujući dobno-specifične pedijatrijske formulacije i puteve primjene ako su potrebni), te su jasno definirani vremenski okviri kad će se ispitivanja u djece provoditi u ovisnosti o ispitivanjima u odraslih, uključujući i odgađanja (eng. *deferrals*) dok se ispitivanja u odraslih ne dovrše kako bi se osiguralo da se ispitivanja u djece provedu tek kad je to sigurno i etički opravdano. Moguće je dobiti i oslobođenje od ispitivanja u nekih ili svih dobnih skupina djece, ako je vjerojatno da će lijek biti neučinkovit u toj dobnoj skupini bolesnika ili ako bi njegova primjena bila nesigurna u djece te ukoliko je lijek namijenjen bolestima koje se pojavljuju samo u odraslih (npr. Alzheimerova bolest). Kao poticaj, kompanijama se za dovršetak ispitivanja predviđenih PIP-om i uvrštavanje informacija proizašlih iz završenih ispitivanja u podatke o lijeku, čak i kad su podaci negativni, daje dodatnih 6 mjeseci zaštite podataka (eng. *Data exclusivity*). Ukoliko se radi o *orphan* indikaciji (indikacija za teške i rijetke bolesti), kompanije dobivaju 2 dodatne godine zaštite podataka. Pedijatrijska uredba je također uvela i novi tip odobrenja u Europskoj uniji, tzv. *Pediatric Use Marketing Authorisation* (PUMA) kako bi potaknula kompanije da lijekove, koji više nisu pod patentnom zaštitom, razvijaju i ispituju za primjenu u pedijatrijskoj populaciji. Takvo odobrenje dobiva 10 (2+8) godina zaštite podataka, kao da se radi o odobrenju potpuno novog lijeka u Europskoj uniji. U izvješću Europske komisije o iskustvima stečenim 5 godina nakon stupanja na snagu Pedijatrijske uredbe navodi se da je do kraja 2012. godine EMA prihvatila više od 600 Planova pedijatrijskog ispitivanja, od toga 453 za nove djelatne tvari, dok se ostali odnose na nove indikacije lijekova pod patentnom zaštitom ili na PUMA-u. Također se navodi da su ukupno do kraja 2012. godine završena 33 PIP-a koja su dovela do odobrenja novih lijekova u specifičnim pedijatrijskim indikacijama, te da je 1 lijek dobio odobrenje prema PUMA-i. (7)

Formulacijska radna grupa pri Pedijatrijskom povjerenstvu (eng. *The Paediatric Committee's Formulation Working Group*) sastavljena od 13 članova, eksperta iz područja formulacija, pomaže povjerenstvu u ocjeni farmaceutskog dijela Pedijatrijskog plana istraživanja te pri ocjeni PIP-a može predložiti promjene u pedijatrijskim formulacijama. (8) Ova radna grupa potiče razvoj inovativnih pedijatrijskih formulacija te je u tom smislu zadnjih godina potaknut i razvoj pedijatrijskih formulacija

koje koriste nanotehnologiju. Nanotehnologija je danas postala ključni alat u prevladavanju biofarmaceutskih nedostataka lijekova koji omogućuje pasivni i aktivni prijenos lijeka u specifična tkiva i stanice, povećava nakupljanje lijeka na željenom mjestu djelovanja i smanjuje nuspojave time što smanjuje sistemsku izloženost lijeku. Značajan broj nanolijekova je već odobren za primjenu u odraslih, međutim nema još nanolijekova odobrenih za primjenu u pedijatrijskoj populaciji. Implementacija nanotehnologije u terapiju djece samo na temelju iskustava u liječenju odraslih nije moguća, zbog razlika u farmakokinetici i farmakodinamici lijekova u djece i odraslih, te ovo područje predstavlja veliki izazov. Nadalje, toksikološki učinci izloženosti nanočesticama se moraju dodatno ispitati u djece. Stoga bi implementacija Pedijatrijske regulative, kojom se potiču specifična ispitivanja u djece, mogla olakšati i ubrzati odobravanje nanolijekova u djece. (9)

Kako bi olakšala farmaceutski razvoj dobno-specifičnih farmaceutskih oblika, EMA je izradila smjernicu „*Guideline on Pharmaceutical Development of Medicines for Paediatric Use*“, koja je stupila na snagu u veljači 2014. godine. Prilikom razvoja lijeka, pri donošenju odluke o prihvatljivost određenog farmaceutskog oblika za djecu potrebno je voditi računa o sljedećim faktorima: dobnoj skupini kojoj je lijek namijenjen, bolesti za koju se lijek razvija i stanju djece u tim bolestima (npr. djeca s fizičkim ili mentalnim nesposobnostima), kritičnosti doze (za lijekove uske terapijske širine) i režimu doziranja (npr. računanje doze ili potreba za titracijom), aktivnostima koje su vezane uz dob djece kojoj je lijek namijenjen (npr. škola), maksimalnom trajanju terapije i učestalosti doziranja, okruženju gdje će se lijek primjenjivati (npr. bolnica ili kod kuće) te o karakteristikama djece i roditelja.

Pri razvoju pedijatrijskog farmaceutskog oblika, osim prethodno navedenih faktora bitno je uzeti u obzir i brojne druge karakteristike lijeka.

Fizikalno-kemijska svojstva djelatne tvari mogu se prilagoditi ovisno o farmaceutskom obliku u koji se djelatna tvar želi oblikovati. Primjerice, u nekim slučajevima razvoja tekućeg farmaceutskog oblika moguće je da će biti potreban oblik djelatne tvari koji je bolje topljiv (npr. druga sol, ili sol umjesto baze). Također, ako se izabere slabije topljiv oblik djelatne tvari koja je neugodnog okusa, može se

poboljšati prihvatljivost od strane djece. Može se dogoditi i da oblik djelatne tvari u pedijatrijskim formulacijama bude različit od oblika u formulacijama za odrasle.

Nadalje, prilikom razvoja lijeka za djecu potrebno je kritički ispitati odabrani put primjene vodeći pri tome računa o bolesti za koju je lijek namijenjen, trajanju terapije, svojstvima djelatne tvari, potrebi za pomoćnim tvarima u formulaciji, potrebi za medicinskim proizvodom za primjenu lijeka, stabilnosti, potrebnim dozama, riziku od pogrešnog doziranja lijeka kao i o korisniku lijeka (prihvatljivost oblika od strane bolesnika). Ponekad je potrebno razviti lijek u više različitih oblika i različitih puteva primjene da bi se zadovoljile potrebe za sve dobne skupine bolesnika. Atraktivnost pedijatrijskog lijeka mora biti pažljivo uravnotežena s rizikom da dijete slučajno bespotrebno uzme lijek jer mu je zanimljiv ili ukusan.

Bitno je voditi računa o učestalosti doziranja. Lijek je potrebno razviti tako da se primjenjuje maksimalno dva puta dnevno, jer učestalije od toga može predstavljati problem ukoliko je dijete u školi/vrtiću. Potrebno je razmisliti i o razvoju lijeka s produljenim oslobađanjem kako bi se riješio problem učestalosti doziranja.

Jedan od ključnih aspekata pri razvoju pedijatrijske formulacije jest izbor pomoćnih tvari. Iako su osnovni zahtjevi za pomoćne tvari u formulacijama za djecu i odrasle slični, uporaba bilo koje pomoćne tvari u pedijatrijskim formulacijama (čak i onih koje se nalaze u već odobrenim pedijatrijskim lijekovima) zahtijeva posebna sigurnosna razmatranja. Unos pomoćnih tvari može rezultirati različitim odgovorom djece i odraslih te različitim odgovorom različitih dobnih skupina djece. Također, pomoćne tvari mogu imati različit učinak na organe u razvoju. Kod izbora odgovarajuće pomoćne tvari za pedijatrijsku formulaciju potrebno je voditi računa o sljedećim aspektima: ulozi pomoćne tvari u formulaciji i potencijalnim alternativama, sigurnosnom profilu pomoćne tvari za ciljanu dobnu skupinu na temelju izlaganja jednoj dozi i na temelju ukupnog dnevnog unosa, trajanju terapije, ozbiljnost bolesti koja se liječi i potencijalnim terapijskim alternativama, prihvatljivosti od strane bolesnika (uključujući prihvatljivost okusa), mogućim alergijama i senzitizaciji. Pri izboru pomoćnih tvari, kako bi se utvrdio sigurnosni profil pomoćne tvari

i potreba za dodatnim ispitivanjima, potrebno je koristiti sljedeće izvore informacija: smjernice Europske komisije, ICH smjernice i smjernice EMA-e; znanstvena mišljenja Povjerenstva za humane lijekove (eng. *Committee for Medicinal Products for Human Use,* CHMP); kvalitativni (i kvantitativni ukoliko je poznat) sastav pomoćnih tvari u već odobrenim lijekovima; zakonodavstvo na području hrane; *The European Food Safety Scientific Opinions* (EFSA) te druge izvore informacija kao što je primjerice zajedničko Povjerenstvo FAO i WHO *Expert committee on food additives* (JECFA). (10)

Značajan utjecaj na adherenciju djece, a posljedično i na sigurnost i učinkovitost lijeka, ima prihvatljivost (eng. *acceptability*) lijeka od strane djece. Stoga je prilikom razvoja pedijatrijske formulacije posebnu pažnju potrebno posvetiti ispitivanju prihvatljivosti lijeka. Prihvatljivost je definirana kao sposobnost bolesnika ili skrbnika da primijeni lijek na način kako je predviđeno (tj. odobreno). Prihvatljivost određuju karakteristike korisnika (dob, sposobnost, tip i stanje bolesti) i karakteristike lijeka kao što su: prihvatljiv okus, lakoća gutanja (volumen/veličina i oblik, integritet farmaceutskog oblika, npr. funkcionalna ovojnica), izgled lijeka (boja, oblik), kompleksnost primjene, potrebna doza (npr. volumen doze ili broj tableta), potrebna učestalost doziranja i trajanje terapije, medicinski proizvod potreban za primjenu lijeka, primarni i sekundarni spremnik, put primjene. Prihvatljiv okus (eng. *palatability*) jedan je od glavnih elemenata prihvatljivosti lijeka od strane bolesnika. Prihvatljivost okusa definirana je organoleptičkim svojstvima kao što su miris, okus, zaostali okus u ustima i tekstura, a moguće i izgledom te zvukom. Okus lijeka određen je značajkama komponenti lijeka (djelatne i pomoćne tvari) i formulacijom. Okus lijeka je bitan, ne samo za oralni put primjene, nego i za bukalni, nazalni, inhalacijski i bilo koji put primjene u kojem lijek može doći u kontakt s osjetnim receptorima. Dakle, lijek ne samo da ne smije biti lošeg okusa i mirisa, nego treba imati i prihvatljivu teksturu (viskoznost, zrnatost) i izgled (veličina i oblik, pakiranje). Međutim, pedijatrijski lijek ne smije biti ni previše privlačan djeci (sličan slatkišima) budući da se time povećava rizik od slučajnog trovanja lijekom. S obzirom da većina djelatnih tvari ima neugodan okus, bolesnici i skrbnici često, da bi olakšali doziranje, razrjeđuju ili prikrivaju okus lijeka miješanjem lijeka s pićima ili hranom. Međutim, postoje rizici ovakvih metoda. Npr. postoji rizik da se ne primijeni cijela doza lijeka, pogotovo ako je volumen ili količina hrane ili pića prevelika te ukoliko okus nije dobro

maskiran. Zato miješanje lijeka s hranom ili pićima ne bi trebao biti primarni način maskiranja okusa lijekova, nego samo u slučajevima kad se okus ne može formuliranjem više poboljšati, a drugi farmaceutski oblik nije moguće razviti. Kako god, ukoliko se miješanje s hranom/pićima preporuča, potrebno je provesti odgovarajuća *in vitro* ispitivanja kompatibilnosti tijekom razvoja lijeka kako bi se u sažetku opisa svojstava lijeka (eng. *Summary of product characteristics*, SPC) mogle dati praktične i robusne upute za miješanje i primjenu. Ako je *in vitro* ispitivanjima kompatibilnosti utvrđeno da se lijek ne smije miješati s određenom hranom/pićem, tada je potrebno navesti odgovarajuća upozorenja u SPC-u. Istodobno, ako miješanje lijeka s hranom/pićima nije ispitano, i taj podatak treba biti naveden u SPC-u. Vrijeme u kojem lijek pomiješan s hranom/pićem ostaje stabilan također treba navesti, kao i ograničenja u temperaturi hrane/pića ukoliko postoje. Dodatno je potrebno razmotriti utječe li preporučena hrana/piće na farmakokinetička svojstva lijeka. (10; 11)

Pakiranje lijeka i medicinski proizvod namijenjen doziranju lijeka moraju biti dizajnirani za uporabu u ciljnoj dobnoj skupini bolesnika. Pakiranje lijeka ne smije sličiti igračkama kako lijek ne bi bio previše privlačan djeci što bi moglo lako dovesti do trovanja lijekom. Za one oblike i puteve primjene koji zahtijevaju uporabu medicinskog proizvoda za primjenu lijeka bitno je ispitati prikladnost tog medicinskog proizvoda za ciljnu dobnu skupinu bolesnika, tj. ispitati jednostavnost primjene, otpornost uređaja u svakodnevnoj praksi i sl. (10)

2 CILJ ISTRAŽIVANJA

Iz perspektive primjene lijekova, djeca nisu samo umanjeni ljudi, njihova anatomija i fiziologija razvija se i mijenja odrastanjem. Stoga je dijete kao bolesnik izazov u oblikovanju i razvoju lijekova s obzirom da različite dobne skupine djece imaju različite farmakokinetske značajke, a dodatni problem pri oblikovanju lijekova predstavlja i adherencija djece kao bolesnika.

Cilj ovog specijalističkog rada je opisati suvremene farmaceutske oblike i medicinske proizvode koji su odobreni za primjenu u djece te istodobno prikazati farmaceutske oblike i medicinske proizvode koji su još uvijek u fazi ispitivanja, a koji imaju značajan klinički potencijal. Analizirat će se problemi koji se javljaju pri primjeni lijekova u djece kao i suvremene tehnološke mogućnosti koje se mogu iskoristiti za poboljšanje adherencije djece kao bolesnika i unaprjeđenje ishoda liječenja.

Literatura će biti pretraživana prema temi istraživanja, predmetu istraživanja, autorima i časopisu. Pretraživat će se od općih prema specijaliziranim člancima pri čemu će se odabirati članci relevantni za problematiku ovoga specijalističkog rada. Relevantni članci proučavat će se na analitički i kritički način te će biti izdvojeni najvažniji rezultati, rasprave i zaključci, a na temelju proučavanih članaka bit će izvedena i vlastita razmatranja proučavane problematike.

Konačni cilj ovog rada jest pridonijeti razumijevanju potrebe za primjenom suvremenih farmaceutskih oblika i medicinskih proizvoda te osigurati glavne smjernice njihovog daljnjeg razvoja na dobrobit djece kao bolesnika i zdravstvenog sustava u cjelini.

3 MATERIJAL I METODE - SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI

3.1 ORALNA PRIMJENA LIJEKOVA ZA DJECU

Oralna primjena lijekova najčešći je ekstravaskularni put primjene lijekova u djece. Primjena oralnim putem je bezbolna i jednostavna, tehnologija izrade oralnih formulacija je relativno jeftina i zahtijeva samo nekoliko tehnoloških koraka. (12)

3.1.1 Fiziološki čimbenici koji utječu na bioraspoloživost lijeka u djece različite dobi

Pri razvoju lijekova, posebno pri predviđanju *in vivo* ponašanja lijekova, u velikoj se mjeri koristi biofarmaceutska znanost. Predviđanje *in vivo* ponašanja lijekova zahtijeva znanje o fiziologiji i anatomiji mjesta apsorpcije lijeka. Fiziološke i anatomske razlike djece u odnosu na odrasle uzrok su različite bioraspoloživosti lijeka nakon njegove primjene u različitim dobnim skupinama djece i odraslih.(13) Bioraspoloživost je definirana kao frakcija primijenjene doze lijeka koja u nepromijenjenom obliku dospijeva u sistemsku cirkulaciju i ostvaruje svoj učinak. Za intravenski put primjene bioraspoloživost lijeka je 100%, dok za ostale puteve primjene bioraspoloživost ovisi o apsorpciji lijeka. Apsorpcija lijeka nakon oralne primjene ovisi o vanjskim faktorima (hrana, formulacija lijeka) i unutarnjim faktorima (volumen i pH probavnih tekućina, motilitet i vrijeme prolaska kroz pojedine dijelove probavnog sustava, probavni enzimi, intestinalni transporteri i enzimi). (12) Glavni fiziološki faktori ovisni o dobi koji mogu utjecati na apsorpciju lijeka u djece prikazani su u tablici 2.

pH vrijednost u želucu je relativno visoka u novorođenčadi, a u ranom djetinjstvu se ubrzava pražnjenje želuca te motilitet crijeva sazrijeva. Također se odrastanjem događaju promjene u protoku krvi kroz crijeva, crijevnoj mikroflori, crijevnim enzimima koji sudjeluju u metabolizmu lijekova i transporterima. Općenito, apsorpcija lijekova nakon oralne primjene je sporija u novorođenčadi i dojenčadi nego u starije djece. (14)

Intestinalna apsorpcija lijeka nakon oralne primjene funkcija je njegovog oslobađanja te permeacije ili prijenosa otopljenog lijeka kroz sluznicu probavnog sustava. S obzirom da se samo otopljeni lijek može apsorbirati, topljivost lijeka u tekućinama probavnog sustava osnovni je preduvjet za bioraspoloživost lijeka nakon njegove oralne primjene. (13)

Tablica 2. Prosječni fiziološki faktori ovisni o dobi koji mogu utjecati na *in vivo* topljivost, oslobađanje lijeka iz farmaceutskog oblika i apsorpciju lijeka (13)

Parametar	**Novorođenče (0-28 dana)**	**Dojenče (1 mj.-2 god.)**	**Dijete (2-5 god.)**	**Dijete (6-11 god.)**	**Adolescent (12-18 god.)**
pH sline	7		7,1	7,1	7,4
pH želučanog soka	pri rođenju pH je blizu neutralnom (pH 6-8); značajno izlučivanje kiseline tijekom sljedećih 24-48 h, što rezultira s pH 1-3,5, zatim se lučenje želučane kiseline smanjuje i pH se povećava do gotovo neutralnog narednih 20-30 dana, a zatim se opet počinje smanjivati	odrasle vrijednosti dosežu se do druge godine; od 3 mjeseca života pH je 1,4	~odrasli	~odrasli	~odrasli
vrijeme pražnjenja želuca	skraćeno (varijabilno)	povećano; skraćeno u dobi od 6-8 mjeseci: ~odrasli nakon 6 mjeseci starosti	~odrasli	~odrasli	~odrasli
produkcija želučane kiseline/pepsina	relativno niska	~odrasli, ako se računa po tjelesnoj težini	~odrasli	~odrasli	~odrasli
kapacitet želuca	10-100 ml	90-500 ml	750-960 ml	750-960 ml	1500 ml
pH tankog crijeva			~odrasli	~odrasli	~odrasli
vrijeme prolaska kroz crijeva	skraćeno; 4 h	povećano; 4 h	3-7,5 h	3-7,5 h	3-7,5 h
funkcija gušterače i žuči	nezrela	~odrasli			

3.1.1.1 Topljivost

Općenito, topljivost lijeka ovisi o fizikalnim i kemijskim svojstvima otopljene tvari i otapala, kao i temperaturi, tlaku i pH otopine. Topljivost lijeka je u velikoj mjeri ovisna o polarnosti otapala, koje je u probavnom sustavu voda. Nadalje, ionizirani spojevi pokazuju veću topljivost u vodi od neioniziranih. pH i puferski kapacitet medija značajno utječu na ionizaciju lijeka (kad je to relevantno), što pak može značajno utjecati na njegovu topljivost u vodi. Kao rezultat toga, topljivost slabih baza je obično manja pri višim pH vrijednostima kad je lijek uglavnom prisutan u neioniziranom obliku. Na topljivost lijeka u probavnom sustavu mogu utjecati i drugi parametri, na primjer sadržaj masti u probavnom sustavu ili formiranje micela. Za dobro topljive lijekove većina tih parametara ima podređenu ulogu. Međutim, oni mogu biti ključni za ograničavanje intraluminalne topljivosti slabo topljivih i/ili ionizirajućih lijekova. Prema tome, za predviđanje *in vivo* topljivosti temeljem *in vitro* podataka, važno je adekvatno odrediti parametre intraluminalnih tekućina bitne za mjerenje topljivosti. U znanstvenoj literaturi, opisani su različiti pristupi za određivanje topljivosti lijeka. Međutim, upitna je primjenjivost tih pristupa za procjenu topljivosti lijeka u uvjetima probavnog sustava pedijatrijske populacije.

Topljivost lijeka može se izraziti na nekoliko načina. Europska Farmakopeja (Ph. Eur.) i Farmakopeja Sjedinjenih Američkih Država (USP) definiraju topljivost kao dijelove otapala potrebne za otapanje jednog dijela otopljene tvari. Tablica 3. prikazuje definicije topljivosti prema hrvatskoj farmakopeji. Farmakopejsko određivanje topljivosti provodi se pri sobnoj temperaturi (15-25 °C); tipična otapala obuhvaćaju vodu, različite alkohole, aceton, metilen klorid i masna ulja, a pH vrijednosti nisu definirane.

Tablica 3. Farmakopejske definicije topljivosti (15)

Pojam	Dijelovi otapala potrebni za otapanje jednog dijela otopljene tvari
vrlo lako topljiv	manje od 1 dijela
lako topljiv	1 do 10 dijelova
topljiv	10 do 30 dijelova
umjereno topljiv	30 do 100 dijelova
teško topljiv	100 do 1000 dijelova
vrlo teško topljiv	1000 do 10,000 dijelova
gotovo netopljiv	više od 10,000 dijelova

Biofarmaceutski sustav klasifikacije lijekova (eng. *The Biopharmaceutics Classification System*, BCS) kojeg su uspostavili Amidon i suradnici 1995. godine smatra se jednim od najznačajnijih prognostičkih alata za procjenu *in vivo* bioraspoloživosti oralno primijenjenih lijekova. Temelji se na znanstvenim okvirima koji opisuju glavne ograničavajuće korake za apsorpciju lijeka nakon oralne primjene. To su (i) topljivost djelatne tvari ovisno o pH uvjetima probavnog sustava, (ii) intestinalna permeabilnost djelatne tvari i (iii) oslobađanje djelatne tvari iz farmaceutskog oblika. Određivanje topljivosti prema BCS klasifikaciji bitno se razlikuje od farmakopejskog pristupa. Glavni princip je utvrditi topljivost djelatne tvari pri 37 °C kroz cijeli pH raspon probavnog sustava (od pH 1 do 6,8 ili 7,5). Osim toga, BCS uzima u obzir najveću jačinu lijeka koja će se primijeniti kod bolesnika kao pojedinačna doza. Umjesto određivanja omjera otapala/otopljene tvari ili topljivosti lijeka u mg/mL otapala, određuje se omjer doza/topljivost (D:S) za najmanje tri pH vrijednosti (pH 1, 4,5 i 6,8 ili 7,5) uzimajući u obzir najvišu pojedinačnu dozu i eksperimentalnu vrijednost topljivosti pri 37 °C u najmanje tri medija. Djelatna tvar definira se kao vrlo topljiva ako je D:S omjer jednak ili manji od 250 mL pri svim pH uvjetima. Ovaj iznos je jednostavna procjena volumena tekućine dostupne u probavnom sustavu na tašte, a temelji se na volumenu tekućine koji se obično uzima pri doziranju lijeka (čaša vode) u ispitivanjima bioekvivalencije (BE). Međutim, treba imati na umu da i najveća pojedinačna doza korištena u ovom izračunu, kao i volumen od 250 mL vrijede za odrasle i ne mogu se jednostavno ekstrapolirati na pedijatrijsku populaciju. Štoviše, nije određen pedijatrijski BE standard, odnosno ne postoji standardizirani volumen koji bi se mogao koristiti za izračun D:S omjera.

Jasno je da bi smislen pedijatrijski BCS (PBCS) trebao razlikovati nekoliko različitih dobnih skupina, pri tome uzimajući u obzir razvojne promjene u crijevnoj permeabilnosti, intestinalnom sadržaju i prolazu kroz probavni sustav. Malo je vjerojatno da će jednostavan i empirijski model određivanja volumena dostupnog za otapanje u dječjem probavnom sustavu, računanjem 1/10 volumena dostupnog u probavnom sustavu odraslih (→ 25 mL) kako je prvotno predložio Amidon, pružiti točne podatke o topljivosti u djece različitih dobnih skupina. Čak i uz skromne dostupne podatke, može se zaključiti da najvjerojatnije ne postoji linearna korelacija između volumena tekućine dostupne u probavnom

sustavu i dobi, zbog dinamične razvojne fiziologije djece. Štoviše, pH vrijednosti u različitim dijelovima probavnog sustava mogu biti značajno drugačije od onih u odraslih. To osobito vrijedi za prvih 2 do 5 godina (tablica 2.) i zbog toga je univerzalni PBCS pristup nemoguć. Ipak, uspostavljanje PBCS bilo bi vrlo korisno u različitim fazama razvoja pedijatrijskih formulacija. U cilju razvoja *in vivo* prediktivnog ispitivanja topljivosti za pedijatrijsku populaciju, pored pH i volumena dostupnog za otapanje lijeka, morat će se definirati i mnogi dodatni parametri koji mogu utjecati na topljivost lijeka u uvjetima probavnog sustava, npr. prisutnost žučnih soli i probavnih enzima.

Nekoliko istraživača fokusiralo se na razvoj uvjeta ispitivanja koji reflektiraju intraluminalne uvjete u gornjem dijelu probavnog sustava na tašte i nakon obroka, s obzirom da se uobičajene formulacije trenutnog oslobađanja lijeka oslobađaju u ovom dijelu probavnog sustava. U ovom biorelevantnom pristupu ispitivanja topljivosti, uzet je u obzir utjecaj različitih uvjeta doziranja (na tašte ili nakon obroka) i posljedica na fiziologiju probavnog sustava. Kao rezultat toga, razvijene su serije biorelevantnih medija koji simuliraju uvjete u želucu i tankom crijevu odraslih prije i nakon obroka. Od kad su razvijeni, biorelevantni mediji su uspješno korišteni u ispitivanju topljivosti i oslobađanja. S postojećim biorelevantnim medijima moguće je simulirati različite *in vivo* pH uvjete odraslih odabiranjem odgovarajućeg medija za određeni način doziranja, kao i definirati različite dodatne fizikalno-kemijske parametre, npr. osmolalnost, površinsku napetost, koncentraciju žučnih soli te prisutnost/odsutnost probavnih enzima, koji mogu utjecati na topljivost lijeka u probavnom sustavu prosječne odrasle osobe. Međutim, ti su mediji razvijeni na temelju fiziologije odraslih i ne odražavaju nužno uvjete u probavnom sustavu djece.

S obzirom da se fiziološki uvjeti u probavnom sustavu djece, povezani s rastom i razvojem, mogu značajno razlikovati od onih u odraslih, niti jedan od dosadašnjih pristupa nije primjenjiv za procjenu *in vivo* topljivosti lijeka u probavnom sustavu djece. To se posebno odnosi na vrlo mladu dojenčad i djecu, kod kojih su fiziološke razlike u odnosu na odrasle najznačajnije.

U pedijatrijskoj terapiji, većina lijekova daje se u obliku otopina, sirupa, suspenzija, raspadljivih granula ili tableta, za razliku od većine odraslih farmaceutskih oblika koji su čvrsti oblici namijenjeni

gutanju i koji se prvenstveno otapaju u želucu. Pedijatrijski farmaceutski oblici često su dizajnirani tako da se zadrže u usnoj šupljini. Zadržavanje u usnoj šupljini može imati utjecaj na bioraspoloživost određenih lijekova, stoga bi sastav tekućine u usnoj šupljini trebalo uzeti u obzir u pedijatrijskom biorelevantnom pristupu ispitivanja topljivosti. To bi moglo biti značajno za slabo topljive slabe baze koje se često talože u neutralnoj sredini usne šupljine. Neutralan pH usne šupljine može također rezultirati gubitkom integriteta osjetljivih želučanootpornih ovojnica tableta ili oralnih granula, ako se farmaceutski oblik ne proguta odmah nego se zadrži u usnoj šupljini duže od predviđenog tijekom razvoja i ispitivanja formulacije. Kao i kod odraslih, vjerodostojan pedijatrijski biorelevantni pristup ispitivanja topljivosti treba uzeti u obzir fizikalno-kemijske karakteristike, ukupan sastav oralne, želučane i crijevne tekućine uključujući sekreciju gušterače i žuči te dostupne volumene tekućina na tašte i nakon obroka karakterističnog za određenu dob djece.

Jasno je da univerzalni pedijatrijski pristup ispitivanja topljivosti nije moguć. Iako su najveće razlike u sastavu tekućina između odraslih i djece prisutne u vrlo male djece, bitno je napomenuti da se dimenzije probavnog sustava kontinuirano mijenjaju kroz cijelo djetinjstvo i adolescenciju. Te promjene će utjecati na kapacitet usne šupljine i različitih dijelova probavnog sustava i tako utjecati na volumen tekućine dostupan za oslobađanje, a koji potječe od volumena tekućina u probavnom sustavu, volumena tekućine koji se uzima pri primjeni lijeka i sekrecije probavnog sustava. Kad bi i znali volumen probavne tekućine dostupan za oslobađanje za svaku dobnu skupinu djece, jednostavna primjena klasičnog BCS pristupa ispitivanja topljivosti vjerojatno ne bi dobro predvidjela *in vivo* topljivost, zbog utjecaja različitih komponenti fizioloških tekućina, npr. prisutnost žučnih soli i probavnih enzima koji su obično nužni za otapanje lijeka u tankom crijevu, a koji nisu uzeti u obzir. Ovisno o svojstvima lijeka, precizno podešen ali još uvijek klasičan BCS pristup, vjerojatno neće dobro predvidjeti *in vivo* topljivost lijeka u probavnom sustavu djece. (13)

3.1.1.2 Permeabilnost

Intestinalna apsorpcija makronutrijenata (ugljikohidrata, masti i proteina), kao i mikronutrijenata (iona i metala u tragovima) nužna je za razvoj djece. Sazrijevanje probavnog sustava događa se u prvih 6 mjeseci, stoga lijekovi koji se apsorbiraju preko nosača za nutrijente koji su neophodni za rast mogu

pokazivati različite profile apsorpcije u prvih 6 mjeseci života. Permeabilnost lijekova u pedijatrijskoj populaciji područje je koje se još uvijek istražuje. Dosadašnje znanje o razvojnim promjenama u probavnim procesima, uključujući i ekspresiju transportera, vrlo je skromno.

Duljina i promjer tankog crijeva kontinuirano se povećavaju od rođenja do dostizanja odrasle dobi te se tako funkcionalna površina tankog crijeva povećava više od 40 puta. Intestinalna permeabilnost je visoka pri rođenju i progresivno se smanjuje tijekom prvih tjedana života.

Sastav i fluidnost intestinalne membrane mijenjaju se ovisno o dobi; povećava se kolesterol:fosfolipidni omjer te se smanjuje fluidnost membrane. Permeabilnost membrane smanjuje se s godinama, ali dob u kojoj permeabilnost doseže vrijednosti odraslih nije još jasno utvrđena.

Hranjive tvari i ioni se apsorbiraju pretežno aktivnim transportom u crijevima. Ekspresija tih transportnih procesa u korelaciji je s potrebama rasta djeteta. Dakle, tvari koje se apsorbiraju preko transportera uključenih u rast djece bolje se apsorbiraju u djece nego u odraslih. Npr. kod male djece (od 2 mjeseca do 8 godina) olovo se bolje apsorbira nego kod odraslih, 40-50% u odnosu na 10-15 %. To se može objasniti vezanjem olova na receptore enterocita koji služe za aktivni transport željeza i kalcija. Ali slično kao i kalcij, koji se kod visokih intraluminalnih koncentracija apsorbira i pasivnom difuzijom, i olovo se može apsorbirati pasivnom difuzijom. (13)

Efluksni transportni protein P-glikoprotein (P-gp), također poznat i kao protein rezistencije na lijekove 1 (eng. *multi-drug resistance protein-1*, MDR1), član je porodice proteina adenozin-5'-trifosfat ovisnih efluksinh proteina i odgovoran je za izbacivanje lijeka iz stanice tako što prenosi tvari iz intracelularnog sadržaja u ekstracelularni prostor. P-gp se nalazi u membrani stanica probavnog sustava i može značajno utjecati na bioraspoloživost određenih lijekova, osobito onih niske topljivosti. Prema nekim autorima ekspresija P-gp veća je u novorođenčadi nego u fetusa, te brzo raste tijekom prvih mjeseci života. (16) Drugi autori također navode ekspresiju P-gp već u novorođenčadi i dojenčadi, ali ne navode dobno-ovisnu razinu ekspresije P-gp. (17)

Nedostatak visokokvalitetnih pedijatrijskih farmakokinetskih ispitivanja uzrok je skromnom znanju mehanizama permeabilnosti u pedijatrijskoj populaciji. Nekoliko ispitivanja bioraspoloživosti koja su

proučavala apsorpciju lijekova i nutrijenata pokazuju da su procesi i aktivnog i pasivnog transporta potpuno razvijeni u dojenčadi do otprilike 4. mjeseca starosti. Međutim, većina ispitivanja je pokazala da je apsorpcija u novorođenčadi i dojenčadi sporija nego u djece i odraslih. Relativno manja apsorptivna površina u novorođenčadi i dojenčadi te stoga i manji broj receptora i transportnih proteina po jedinici površine crijeva vjerojatno je uzrok sporije apsorpcije tvari. Potrebna su dodatna istraživanja kako bi se bolje razumjela i karakterizirala mjesta apsorpcije u probavnom sustavu djece i omogućio razvoj reprezentativnih modela. (13)

3.1.1.3 Distribucija

Sastav tijela, vezanje za proteine plazme i aktivni transportni mehanizmi mijenjaju se s dobi. Smatra se da je krvno-moždana barijera nezrela u ranom djetinjstvu, ali nedostatni su podaci o njenom sazrijevanju. Količina vode po kilogramu tjelesne težine je visoka u prvim tjednima života i postepeno se smanjuje, dok je količina masnog tkiva niska (naročito kod nedonoščadi) i raste do postizanja maksimalnih vrijednosti u otprilike prvoj godini života. Veća količina vode u ranom djetinjstvu potječe od ekstracelularne tekućine, stoga će lijekovi topljivi u vodi (npr. aminoglikozidi) imati veći volumen distribucije u vrlo male djece, a lijekovi topljivi u mastima (npr. diazepam) imat će najveći volumen distribucije u starije dojenčadi.

Količina i sastav proteina koji vežu lijekove u krvi također se mijenja tijekom ranog djetinjstva. Vezanje lijekova na proteine plazme je smanjeno u novorođenčadi i dojenčadi, stoga će veća količina lijekova koji se u značajnoj mjeri vežu na proteine plazme biti slobodna i aktivna u krvi. U novorođenčadi, tvari poput bilirubina i slobodnih masnih kiselina koje se s lijekovima natječu za vezanje na proteine plazme, mogu također utjecati na vezanje lijekova na proteine plazme i obrnuto. (14)

3.1.1.4 Metabolizam

Inaktivacija lijekova metabolizmom prvog prolaska može utjecati na bioraspoloživost oralno primijenjenih lijekova. Crijeva i jetra najznačajnija su mjesta uključena u metabolizam prvog prolaska. Mnogo je lijekova čija je oralna bioraspoloživost smanjena na polovicu primijenjene doze kao rezultat

prvog prolaska kroz crijeva i jetru. Općenito se smatra da je aktivnost metaboličkih enzima niska prilikom rođenja i doseže vrijednosti odraslih u ranom djetinjstvu. Djeca imaju veću jetru i veći protok krvi kroz jetru po jedinici tjelesne težine od odraslih, što povećava hepatički klirens tvari kad je enzimatska aktivnost slična vrijednostima odraslih. To za posljedicu ima utjecaj na prilagodbu doze pri čemu računanje doze kao mg lijeka/kg tjelesne težine nije prikladno. Razvoj specifičnih metaboličkih puteva ima značajan utjecaj na pojedine djelatne tvari i zahtijeva bolje razumijevanje pri ekstarpoliranju podataka na pedijatrijsku populaciju.

Intestinalna mikroflora mijenja se s dobi. Ta promjena u bakterijskoj kolonizaciji ima utjecaj na metabolizam lijekova u probavnom sustavu. Najveće promjene u bakterijskoj kolonizaciji događaju se u prvim satima i danima nakon rođenja. Količina i vrsta bakterija intestinalne mikroflore ovisi o prehrani i različita je u dojene djece i djece koja dobivaju dohranu. Postoje razlike u sastavu bakterija ovisno o dobi i prehrani, i ti faktori mogu biti bitni u predviđanju koncentracije slobodnog lijeka u lumenu probavnog sustava u dojenčadi i djece. Većina autora se slaže da u dobi od 1. do 4. godine intestinalna mikroflora postiže sastav jednak sastavu odraslih.

Metabolizam u lumenu i stijenci probavnog sustava može smanjiti bioraspoloživost i farmakološke efekte velikog broja lijekova uključujući ciklosporine, nifedipin, midazolam, verapamil. Citokrom P450 (CYP) čini najveću porodicu enzima koji kataliziraju oksidativnu biotransformaciju većine lijekova i zato su od posebnog značaja u kliničkoj farmakologiji. CYP3A potporodica je dominantna, čini otprilike 70% citokroma u crijevima odraslih, i uključena je u metabolizam više od 70% današnjih lijekova. CYP3A4 i CYP3A5 su u tankom crijevu odraslih prisutni u velikoj mjeri, ali postoje ograničeni podaci o njihovoj ekspresiji u pedijatrijskoj populaciji. Jasno je da metabolizam lijekova u stijenci probavnog sustava može varirati s dobi, ovisno o ekspresiji specifičnih enzima u stijenci probavnog sustava. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se bolje razumjela ekspresija pojedinih enzima i njihova aktivnost ovisno o dobi te kako bi se razumio njihov utjecaj na bioraspoloživost pojedinih lijekova. (13)

Glavno mjesto metabolizma lijekova je jetra, koja je uključena u reakcije faze I (oksidacija i redukcija) i faze II (konjugacija s glukuronskom kiselinom i sulfatacija). Metabolizmom se lipofilni lijekovi prevode u oblik koji je bolje topljiv u vodi kako bi se lijek mogao eliminirati urinom ili preko žuči. Klirens lijekova je općenito veći u djece nego u odraslih zbog čega djeca obično trebaju veću dozu po kilogramu tjelesne težine od odraslih. Glavni metabolički proces faze I je oksidacija preko enzima citokroma P450 (CYP), koji je uglavnom prisutan u niskim razinama pri rođenju i doseže vrijednosti odraslih oko druge godine života. Reakcije faze II uključuju glukuronidaciju i sulfataciju, a u te procese je uključeno više različitih enzima koji pokazuju široki raspon starosne dobi u kojoj postižu vrijednosti odraslih, tako da se metabolizam pojedinih tvari može značajno razlikovati u djetinjstvu. Tako novorođenčad ne može konjugirati benzoatnu kiselinu, zbog čega se benzilni alkohol kao pomoćna tvar ne može koristiti u formulacijama namijenjenim novorođenčadi. (14) Razlike u enzimskoj ekspresiji i aktivnosti mogu dakle promijeniti bioraspoloživosti lijekova te mogu dovesti do stvaranja metabolita u pedijatrijskoj populaciji koji nisu uočeni u odraslih (npr. stvaranje kofeina u novorođenčadi koja primaju teofilin, razlike u stvaranju metabolita u djece koja primaju valproatnu kiselinu, paracetamol, kloramfenikol, cimetidin i salicilamid). (13)

3.1.2 Farmaceutski oblici

Vrlo je teško razviti jedinstvenu formulaciju koja bi bila idealna za sve pedijatrijske dobne skupine. Razvoj i odabir formulacije prikladne određenoj dobi ovisi o nekoliko faktora: (i) zadovoljavajuća bioraspoloživost; (ii) minimalna učestalost doziranja; (iii) minimalan utjecaj na životni stil djeteta; (iv) uporaba netoksičnih pomoćnih tvari u formulaciji; (v) uobičajen i pouzdan put primjene; (vi) stabilnost; (vii) jednostavnost proizvodnog procesa; (viii) cijena.

Raspon doza potrebnih u pedijatrijskoj populaciji može varirati i do 100 puta, stoga, ukoliko je lijek namijenjen svim dobnim skupinama, moguće je da će biti potrebno razviti više različitih formulacija koje će osigurati različite jačine i koncentracije kojima se postiže jednostavno, točno i sigurno doziranje. Stoga su do danas razvijene brojne formulacije koje se primjenjuju u pedijatrijskoj populaciji: otopine, sirupi, suspenzije, prašci, granule, efervescentne tablete, tablete raspadljive u ustima, tablete za žvakanje i žvakaće gume, minitablete, inovativne granule, klasične tablete s

trenutnim oslobađanjem i tablete s prilagođenim oslobađanjem te kapsule. Međutim, s obzirom da sigurna i učinkovita oralna terapija zahtijeva adherenciju bolesnika, dostupnost širokog spektra oralnih formulacija katkada nije dovoljna, a prihvatljiv okus lijeka je još jedan bitan parametar o kojem je potrebno voditi računa pri razvoju pedijatrijskih formulacija. Dakle i raznovrsnost farmaceutskih oblika koji su potrebni u pedijatrijskoj populaciji i uvjeti doziranja značajno su drugačiji u odnosu na oralnu terapiju u odraslih.

Razmatranja o primjeni oralnih pedijatrijskih farmaceutskih oblika i njihovim ograničenjima prikazana su u tablici 4. (13)

Oralni farmaceutski oblici mogu biti čvrsti i tekući. Čvrsti oralni oblici su stabilni i nude jednostavan pristup doziranju, međutim povezani su s rizikom od gušenja ili žvakanja te nude manju fleksibilnost u rasponu doza. S druge strane, tekući oralni oblici nude veću fleksibilnost u doziranju, međutim problem može predstavljati neugodan okus lijeka, postizanje ujednačenosti doza i stabilnost lijeka. (10) Uporaba tekućih farmaceutskih oblika u nekim zemljama u razvoju je ograničena zbog poteškoća vezanih uz njihovu dugoročnu pohranu i transport u uvjetima ekstremne temperature. Problemi s gutanjem čvrstih farmaceutskih oblika mogu se riješiti mrvljenjem tableta ili otvaranjem kapsule te dodavanjem praška u pića ili meku hranu. Međutim, miješanje s hranom i pićima treba biti obrazloženo i opravdano. Različita hrana i pića mogu imati različita svojstva i utjecaj na lijek (mogu utjecati na svojstva lijeka i njegovu farmakokinetiku). Npr., 6-merkaptopurin se potpuno razgrađuje unutar nekoliko minuta u mlijeku ili mliječnim proizvodima, a primjena smrvljenih tableta izoniazida s jabučnim sokom može biti povezana s nedovoljnom apsorpcijom i neuspjehom liječenja. (13)

3.1.2.1 Tekući oralni oblici

Tekući oralni oblici uključuju otopine, suspenzije i emulzije, a najprikladniji su za mlađu djecu (od rođenja do 8 godina) koja ne mogu gutati tablete i kapsule. Volumen doziranja je bitno pitanje koje je potrebno razmotriti pri razvoju tekućih oralnih oblika. Uobičajeni volumeni doziranja koji se smatraju prihvatljivima su $\leq$5 mL za djecu mlađu od 5 godina i $\leq$10 mL za djecu stariju od 5 godina. Moguće je razviti i oralne otopine malih volumena (npr. oralne kapi i koncentrate), koje se onda mogu

razrijediti u prikladnom piću kako bi im se poboljšao okus. Suspenzije mogu biti prikladne za djelatne tvari koje imaju neugodan okus, s obzirom da se sa smanjivanjem količine otopljene djelatne tvari može postići maskiranje okusa. Isto tako, suspenzije nude veći kapacitet za ugradnju djelatne tvari od otopina zbog čega se može postići manji volumen doze. (14)

3.1.2.2 Čvrsti oralni oblici

Oralni šumeći oblici uključuju šumeće tablete, granule i praške koji se otapaju u vodi prije primjene. Ovi su oblici alternativa tekućim oblicima za djelatne tvari koje su nedovoljne stabilne u vodenom mediju. Njihov je nedostatak što se moraju otopiti u većem volumenu vode prije primjene što djeci može predstavljati problem i što obično imaju visok sadržaj natrija i kalija koji mogu šteti bolesnicima s oštećenom bubrežnom funkcijom.

Klasični čvrsti oralni oblici poput tableta i kapsula nude prednosti u pogledu stabilnosti, točnosti doziranja i jednostavnosti transporta, u odnosu na tekuće oblike. S obzirom da se ovi oblici mogu oblagati ovojnicama, loš okus lijeka rijetko predstavlja problem. Najveći nedostatak ovih oblika za pedijatrijsku populaciju je problem gutanja kod mlađe djece. Dob u kojoj dijete može sigurno progutati kapsule i tablete jako ovisi o individualnim sposobnostima djeteta i njegovoj uvježbanosti. Jedna od ključnih prednosti čvrstih oralnih oblika jest njihov potencijal za razvoj oblika s prilagođenim oslobađanjem, što je za tekuće oblike tehnološki vrlo teško izvedivo. (14)

Različite farmaceutske kompanije danas sve više razvijaju suvremene oralne farmaceutske oblike koji se brzo dezintegriraju u usnoj šupljini kako bi se olakšala njihova primjena. Takve formulacije raspadljive u ustima su stabilne prilikom pohrane i transporta lijeka jer su u čvrstom stanju, a u ustima se brzo raspadaju formirajući otopinu ili suspenziju. Na tržištu se već nalaze oblici raspadljivi u usnoj šupljini (liofilizati, tablete, granule i filmovi). Ovi oblici mogu biti namijenjeni apsorpciji kroz probavni sustav (nakon gutanja raspadnutog oblika), ili apsorpciji preko sluznice usne šupljine, ili mogu biti namijenjeni lokalnom učinkom u usnoj šupljini. (18)

Problem gutanja čvrstih oralnih oblika kod male djece može biti riješen formuliranjem minitableta, koje se mogu primijeniti same ili pomiješane s tekućinama ili mekanom hranom. Minitablete su

višejedinični oralni farmaceutski oblici koji mogu olakšati doziranje u pedijatrijskih bolesnika budući da se doziranje temelji na multiplikaciji jediničnih doza, a ne na dijeljenu doze kao što je to slučaj u tableta. Također, ovi oblici se jednostavno proizvode, transportiraju, pohranjuju i stabilniji su od tekućih oblika. Više je ispitivanja već pokazalo da su minitablete dobro prihvaćene od strane djece, a nedavno su objavljeni i rezultati kliničkog ispitivanja koje je pokazalo da je 75% dvogodišnjaka i 93% trogodišnjaka sposobno progutati minitablete suspendirane u voćnom jogurtu, te da ni broj istovremeno primijenjenih jediničnih doza (5-10) ni promjer minitableta nije značajno utjecao na sposobnost djece da progutaju lijek. (19)

Tablete za žvakanje su prikladan oblik za djecu stariju od 2 godine. Formulacija ne bi smjela sadržavati sladila koja mogu uzrokovati karijes. U ovom obliku su na tržištu već dostupni antacidi, antibiotici, antikonvulzivi, analgetici, antiastmatici, vitamini i lijekovi za prehladu i alergiju. Žvakaće gume su prikladan oblik za djecu stariju od 6 godina, jednostavne su za primjenu i mogu se primijeniti bilo gdje. Do danas je tek nekoliko lijekova za djecu odobrenom u ovom obliku (npr. dimenhidrinat). (14)

Tablica 4. Oralni pedijatrijski farmaceutski oblici: razmatranja o njihovoj primjeni i ograničenjima (13)

Formulacija	**Razmatranja/komentari**
Oralne otopine/oralne suspenzije	▪ Jednostavna primjena i širok raspon za prilagodbu doze ▪ Prikladne za sve dobne skupine ▪ Ograničen izbor sigurnih pomoćnih tvari ▪ Fizikalno-kemijske karakteristike suspenzije ▪ Doziranje: potrebna je uporaba medicinskog proizvoda za točnost doziranja; problemi s resuspendiranjem nakon sedimentacije ▪ Pitanje okusa
Prašci/granule	▪ Prikladni za sve dobne skupine kad se primjenjuju suspendiranjem/otapanjem u tekućini ▪ Prikladni za djecu stariju od 6 mjeseci kad se primjenjuju u čvrstom obliku, ili pomiješani s polučvrstom hranom ▪ Doziranje: potrebna je uporaba medicinskog proizvoda ako lijek nije u vrećicama ▪ Problemi s aspiracijom i gušenjem
Tablete	▪ Veličina i oblik mogu utjecati na prihvatljivost ▪ Dostupne tablete malih veličina (minitablete; 3 mm) ▪ Potrebne su različite jačine tableta za djecu različite dobi

	▪ Prihvatljivost se može poboljšati vježbanjem gutanja tableta
Kapsule	▪ Mogu se primijeniti intaktne (treba voditi računa o veličini i obliku) ▪ Mogu se otvoriti kad je to opravdano (primjena s hranom, tekućinama) ▪ Veličina i oblik mogu utjecati na prihvatljivost
Tablete raspadljive u ustima	▪ Problemi s direktnim gutanjem, bez prethodnog dispergiranja u tekućini, gušenje ▪ Nizak kapacitet uklapanja djelatne tvari što rezultira velikim jediničnim oblicima ▪ Pitanje okusa
Tablete za žvakanje	▪ Problemi s direktnim gutanjem, gušenje ▪ Pitanje okusa
Šumeće tablete	▪ Potrebno ih je otopiti ili dispergirati u tekućini prije primjene ▪ Pitanje okusa ▪ Bikarbonati mogu uzrokovati probavne probleme

3.1.2.3 Medicinski proizvodi za primjenu oralnih lijekova

Kako bi se postigla točnost doziranja nužno je farmaceutski oblik primijeniti na ispravan način. Štoviše, bolesnicima i roditeljima je potrebno osigurati prihvatljivost i jednostavnost uporabe medicinskog proizvoda kojim se lijek primjenjuje, kako bi se olakšalo doziranje i postigla adherencija bolesnika. Stoga je prilikom razvoja pedijatrijskog farmaceutskog oblika već u ranoj fazi razvoja bitno razmisliti o potrebi medicinskog proizvoda za primjenu lijeka. Potrebno je razviti takav medicinski proizvod koji će dostaviti željenu dozu na način koji je bolesnicima prihvatljiv.

Za tablete i kapsule obično nije potrebna uporaba medicinskog proizvoda, s obzirom da je točnost doziranja postignuta zahtjevom za sadržaj i ujednačenost sadržaja u lijeku. Međutim, tablete i kapsule su obično prikladne tek za djecu stariju od 6 godina.

Za novorođenčad, dojenčad i malu djecu oralni tekući oblici su najpoželjniji izbor. Za tekuće oblike koji se moraju primijeniti pomoću odmjernog medicinskog proizvoda, bitno je da graduirane oznake na medicinskom proizvodu budu jasne (npr. urezane ili otisnute) kako bi osigurale točno i precizno doziranje. Uz to, bitno je voditi računa o fizikalnim karakteristikama tekućine u odnosu na predloženi medicinski proizvod. (20)

Mjerne žličice mogu doći u pakiranju s oralnim tekućim oblicima. Graduirane oznake na mjernim žličicama koje služe odmjeravanju volumena manjih od 5 mL mogu dovesti do netočnog i varijabilnog doziranja. Prilaganje odgovarajuće mjerne žličice oralnim tekućim oblicima je preporučljivo kako bi se izbjegla uporaba neprikladnih pomagala kao što su kuhinjske žlice. (14; 20)

Graduirane odmjerne čašice mogu biti alternativa mjernim žličicama, osobito ako su potrebni volumeni veći od 5 mL, s obzirom da se pomoću njih izbjegava višekratno doziranje. Međutim, odmjerne čašice imaju svoje nedostatke, primjerice moguće je da dio tekućine ostane u čašici, osobito ako se radi o viskoznoj tekućini ili suspenziji. Nadalje, istraživanja koja su usporedila točnost doziranja oralnih suspenzija uporabom odmjernih čašica, kapaljki i štrcaljki, su pokazala da su roditelji češće odmjerili pogrešne doze s odmjernim čašicama nego s ostalim medicinskim proizvodima, a najveći broj grešaka rezultirao je predoziranjem. (14; 20)

Oralne kapaljke se mogu primijeniti za odmjeravanje vrlo malih volumena oralnih tekućina, posebno za dojenčad ili za tekućine koje imaju neugodan okus. Međutim, kako bi se osigurala točnost i reproducibilnost doziranja bitno je da se kapaljka drži vertikalno. (14; 20)

Oralnim štrcaljkama postiže se točnije i reproducibilnije doziranje u odnosu na žličice. Da bi se postiglo odgovarajuće doziranje, potrebne su jasne upute o punjenju štrcaljke kako bi se izbjegli mjehurići zraka i informacije o doziranju za bolesnike različite težine. Oralne štrcaljke trebaju biti graduirane s konzistentnom mjernom jedinicom, npr. mL. Uporabu miligrama u graduaciji treba izbjegavati s obzirom da to može dovesti do zabune. U nekim zemljama je prihvatljiva i graduacija prema kilogramima tjelesne težine bolesnika, ali ukoliko se takva štrcaljka koristi bitno je napomenuti da se ona može koristiti samo s točno određenim lijekom s kojim dolazi kako bi se izbjegle pogreške u doziranju. Oralne štrcaljke predstavljaju najtočniji način primjene oralnih tekućih oblika i jednostavne su za uporabu. Uz to, oralne štrcaljke daju najveću fleksibilnost u doziranju, što je posebno važno kad se zahtijeva prilagodba doziranja, npr. ovisno o tjelesnoj težini bolesnika. (14; 20)

3.1.3 Pomoćne tvari

Pomoćne tvari se dodaju u farmaceutski oblik kako bi osigurale odgovarajuću konzistenciju ili oblik lijeka i obično se smatraju inertnima, odnosno takvima da ne utječu na učinak djelatne tvari. Pomoćne tvari obuhvaćaju sredstva za razrjeđivanje, tvari za močenje, otapala, punila, veziva, emulgatore, promotore apsorpcije, tvari za prilagodbu oslobađanja djelatne tvari, konzervanse, zaslađivače, stabilizatore, bojila i arome. Problemi vezani za pomoćne tvari koje se koriste u oralnim pedijatrijskim formulacijama sumirani su u tablici 5. (13)

Iako još uvijek nema odobrenih lijekova s mlijekom kao pomoćnom tvari, ispitivanja uporabe mlijeka pokazala su mnoge koristi. Naime, mlijeko je odličan solubilizator, ima gastroprotektivna svojstva i može maskirati neugodan okus lijekova. Mlijeko je prirodna i jeftina emulzija te se može iskoristiti kao nosač lijekova za oralnu primjenu u pedijatriji. Mnoga ispitivanja pokazuju da je topljivost lipofilnih lijekova znatno veća u mlijeku nego u vodenoj sredini. Glavni princip formulacija temeljenih na mlijeku jest da djelomično topljiva djelatna tvar bude solubilizirana u *in vivo* uvjetima, koristeći mlijeko kao dispergirajuće sredstvo, čime se izbjegava proces oslobađanja djelane tvari iz formulacije, što posljedično dovodi do bolje apsorpcije i bioraspoloživosti. Ovaj pristup se može iskoristiti i za ionizirane lipofilne djelatne tvari i za neionizirane lipofilne djelatne tvari koje su topljive u alkoholu ili smjesi alkohola i vode. Nekoliko je djelatnih tvari već ispitano na životinjama i ljudima u ovakvim formulacijama: acetilsalicilatna kiselina, meloksikam, tenoksikam, nimesulid, mefenaminatna kiselina, tolfenaminatna kiselina, ketoprofen, ciklosporin, danazol, sulfametizol, dikumarol. Iako s regulatornog aspekta mlijeko još nije registrirano kao pomoćna tvar, s obzirom da spada u osnovne prehrambene namirnice, njegova je sigurnost dobro utvrđena. (21)

Pri razvoju farmaceutskog oblika prikladnog za određenu dobnu skupinu djece, pomoćne tvari moraju se birati na temelju procjene omjera koristi i rizika, uzimajući u obzir sve aspekte svih pomoćnih tvari paralelno, uključujući: fizikalno-kemijska svojstva (stabilnost, topljivost, kompatibilnost itd.), čistoću (identifikacija i kvantifikacija onečišćenja), toksičnost (kvaliteta i relevantnost podataka), dozvoljeni dnevni unos (eng. *acceptable daily intake*, ADI), podnošljivost (rizik od alergija, potencijal za uzrokovanje karijesa, osmotski efekt u probavnom sustavu i metabolička sudbina, kalorijski doprinos),

dob bolesnika, osjetljivost bolesnika (dijabetičari, bolesnici s alergijama itd.), režim doziranja/izloženost (količine, trajanje i učestalost doziranja), mogući kumulativni učinak s pomoćnim tvarima iz istovremeno primijenjenih lijekova, regulatorni status. (22)

S obzirom da se tijekom djetinjstva organizam brzo razvija i mijenja, sazrijeva funkcija pojedinih organa, mijenja se tjelesni sastav, mehanizmi aktivnog transporta i metabolički putevi, moguće je da djeca, a naročito novorođenčad i dojenčad neće moći metabolizirati i eliminirati pojedine sastojke lijeka na isti način kao odrasli, što posljedično može dovesti do razvoja nuspojava. Toksičnost pomoćnih tvari može se razlikovati ne samo u odraslih i djece, nego i između različitih dobnih skupina djece. Budući da su se u prošlosti pomoćne tvari smatrale inertnima i pretpostavljalo se da su sigurne za djecu na temelju rezultata ispitivanja na odraslim ispitanicima, malo je ispitivanja koja govore u kojoj mjeri su djeca, a naročito novorođenčad, bila izložena pomoćnim tvarima i kakve su sigurnosne posljedice te izloženosti. (23)

Podaci o prihvatljivim količinama pomoćnih tvari u lijekovima za odrasle mogu se naći u FDA bazi podataka „*Inactive Ingredients Guide*“ (IIG), a u slučajevima kada pomoćna tvar nije prethodno korištena u lijekovima, nužno je provesti ispitivanja sigurnosti. Za lijekove za djecu takva baza podataka ne postoji te je izbor pomoćnih tvari u pedijatrijskim formulacijama težak. Sveobuhvatna i lako dostupna baza podataka o sigurnosti i toksičnosti pomoćnih tvari za pedijatrijsku populaciju (eng. *Safety and toxicity of excipients for paediatrics*, STEP) je trenutačno u razvoju. (13) Cilj ove baze podataka je okupiti i na sistematičan način izdvojiti dostupne toksikološke i sigurnosne podatke te ih organizirati u sustav koji je lako pretraživati. Trenutno je dostupna pilot verzija ove baze podataka koja objedinjuje podatke o 10 kritičnih pomoćnih tvari (propilenglikol, etanol, polisorbat 80, benzilni alkohol, parabeni (propil-, metil-, etil- i butil-), benzalkonijev klorid, aspartam, sorbitol, benzoatna kiselina, natrijev benzoat). Baza je organizirana u 6 dijelova: (i) opći podaci, (ii) klinički podaci, (iii) neklinički podaci, (iv) *in vitro* podaci, (v) regulatorne reference, (vi) recenzije. Može se pretraživati „prema pomoćnoj tvari“, kad se žele pretražiti toksikološki i sigurnosni podaci točno određene tvari ili se može pretraživati „pomoćnu tvar“, kad se žele pretražiti sve pomoćne tvari prema nekom svojstvu, primjerice prema putu primjene, nuspojavama i slično. U dijelu „opći podaci“ mogu se naći podaci o

dozvoljenom dnevnom unosu (ADI), koji su podijeljeni u dva dijela: opći dozvoljeni dnevni unos i pedijatrijski dozvoljeni dnevni unos. Ako se pilot verzija baze pokaže uspješnom, u budućnosti se planira puštanje pune verzije koja će objediniti podatke o mnogim pomoćnim tvarima. (23)

Na sve veću svjesnost o važnosti pomoćnih tvari u formulacijama ukazuje i činjenica da je EMA nedavno objavila dokument o potrebi revizije smjernice o pomoćnim tvarima u označivanju i uputi o lijeku za lijekove koji se primjenjuju u ljudi (eng. *Concept paper on the need for revision of the guideline on excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use,* CPMP/463/00), kako bi se u nju uključili novi sigurnosni podaci o pomoćnim tvarima koji do sad nisu bili navedeni u smjernici te je navedena i potreba obuhvaćanja pedijatrijske populacije. (13)

Tablica 5. Pitanja vezana uz pomoćne tvari u oralnim pedijatrijskim formulacijama (13; 14)

Pomoćna tvar	**Uporaba**	**Svojstva**	**Toksičnost**	**Preopruke za uporabu**
Aspartam	Sladilo (umjetno); Tablete za žvakanje, formulacije bez šećera	metil ester dipeptida asparaginske kiseline i fenilalanina	Rijetke reakcije preosjetljivosti; Križna preosjetljivost sa sulfonamidima	Ne smije se primjenjivati u homozigotnih recesivnih bolesnika s fenilketonurijom
Benzilni alkohol	Konzervans; Injekcijski oblici i otopine		Sindrom teškog disanja (*gasping sindrom*): akumulacija metabolita u krvi (metabolička acidoza) i mozgu (neurotoksičnost)	Novorođenčad: ne smije se primjenjivati zbog nezrelog metabolizma; Do treće godine: potrebno je pažljivo procijeniti i po mogućnosti izbjegavati uporabu.
Boje	Boje	Azo boje (*tartrazine, sunset yellow*), kinolinske boje (*quinoline yellow*), trifenilmetanske boje i ksantenske boje (eritrozin)	Probavne smetnje, abdominalna bol, povraćanje	Izbjegavati ako nisu neophodne
Etanol	Otapalo, konzervans u oralnim tekućim oblicima	Brzo se apsorbira iz probavnog sustava i metabolizira u acetaldehid, koji se onda oksidira u acetat; Farmakokinetika u nedonoščadi i novorođenčadi nije dobro razjašnjena	Akutna intoksikacija slučajnim predoziranjem i kronična toksičnost povezana s kroničnom uporabom za kronična medicinska stanja; Depresor središnjeg živčanog sustava, respiratorna/kardiovaskularna toksičnost u visokim koncentracijama: Dugoročni učinci niskih doza etanola još se uvijek istražuju.	Istovremena primjena etanola može promijeniti apsorpciju ili metabolizam drugih lijekova i može rezultirati interakcijama. Još uvijek nisu utvrđene sigurne ili prihvatljive količine etanola u formulacijama.
Fruktoza	Sladilo		Povećanje koncentracije glukoze	Ne smije se primjenjivati u

			u krvi; Laksativni učinak u visokim oralnim dozama	bolesnika s dijabetesom, hipoglikemijom, nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze
Laktoza (mliječni šećer)	Punilo, sredstvo za razrjeđivanje u tabletama i kapsulama, daje masu prašcima	Disaharid glukoze i galaktoze	Ozbiljna dugotrajna dijareja, dehidracija, metabolička acidoza kod bolesnika s laktoza intolerancijom	Unos količina <3 g može prouzročiti simptome preosjetljivosti na laktozu
Metakrilna kiselina/etakrilat kopolimer	Sredstvo za oblaganje; Obložene formulacije visokih doza enzima gušterače		Fibrozirajuća kolonopatija	
Propilenglikol (PG)	Otapalo, solubilizator	Metabolizira se do mliječne i piruvične kiseline, izlučuje nepromijenjen urinom; Akumulacija PG u novorođenčadi, $t_{1/2}$: 16,9 h ($t_{1/2}$ u odraslih: 5 h)	Neurotoksični učinci u adolescenata i školske djece; U novorođenčadi male tjelesne težine i nedonoščadi može uzrokovati smrt, ozbiljna oštećenja mozga i doživotna oštećenja; metabolička acidoza; hiperosmolarnost može uzrokovati laksativni učinak	Do 25 mg/kg/dan kod odraslih; Prihvatljiva granica kod novorođenčadi nepoznata; Lijekovi s visokom količinom PG ne smiju se primjenjivati u djece mlađe od 4 godine (ograničen metabolički put alkohol dehidrogenaze); Ne smije se primjenjivati u pedijatrijskih bolesnika na dijalizi.
Propilparaben	Konzervans	Agonistički učinak na hormonske receptore		Do 5 mg/kg/dan kod djece starije od 2 godine sa zrelim metaboličkim kapacitetom; Nedavno obrisan s liste dozvoljenih aditiva u hrani u EU
Sorbitol	Sredstvo za razrjeđivanje u tabletama, plastifikator želatine u kapsulama,	Metabolizira se do fruktoze i glukoze	Apsorbira se iz probavnog sustava sporije od saharoze stoga je sigurniji u bolesnika s	Nema dostupnih preporuka za dojenčad i djecu; <20 g/dan u odraslih;

	podloga i stabilizator u oralnim tekućim formulacijama		dijabetesom	Kontraindiciran u pedijatrijskih bolesnika s nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze i hipoglikemijom
Saharoza	Sladilo	Prevodi se u fruktozu i glukozu	Smanjuje pH vrijednosti dentalnog plaka, otapa zubnu caklinu i potiče nastanak zubnog karijesa	Potrebno izbjegavati u pedijatrijskih bolesnika s nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze i dijabetesom. Za dugoročnu terapiju formulacije s visokom količinom saharoze zamjenjuju se s formulacijama bez šećera.
Sulfiti	Antioksidansi		Primarna izloženost djece dolazi iz hrane, ozbiljne reakcije zabilježene su i nakon oralne uporabe lijekova koji sadrže sulfite	

3.2 PRIMJENA LIJEKOVA ZA DJECU U USNU ŠUPLJINU

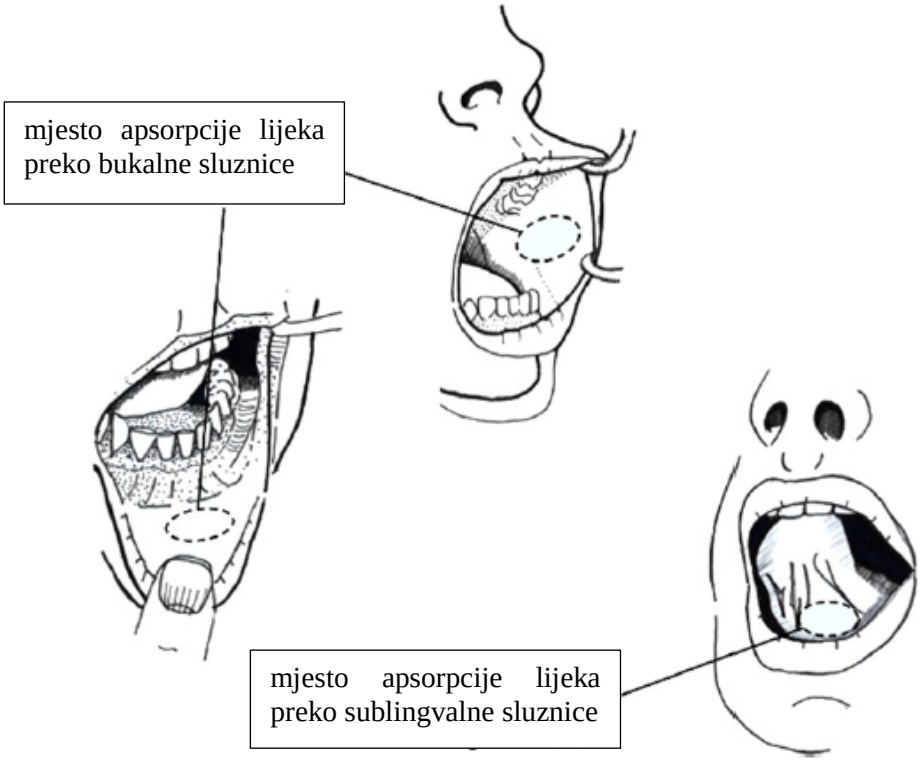
Dostava lijeka preko sluznice usne šupljine atraktivan je put primjene za postizanje sistemskog učinka u pedijatrijskih bolesnika. Apsorpcijom lijekova preko sluznice usne šupljine zaobilazi se metabolizam prvog prolaska kroz jetru i razgradnja lijekova u probavnom sustavu. Zahvaljujući obilnom protoku krvi i relativno visokoj permeabilnosti sluznice usne šupljine, moguće je postići brzi učinak lijeka. To je posebno poželjno u hitnim situacijama kad je neophodan brz klinički odgovor i u stanjima u kojima je bolesnik bez svijesti te je gutanje onemogućeno. U usporedbi s parenteralnim putem primjene, primjena lijekova u usnu šupljinu je relativno jednostavna i neinvazivna. Roditelji mogu lijekove jednostavno primijeniti bez potrebe za posebnim vještinama, iako je u nekim slučajevima suradnja bolesnika ipak neophodna. Također, ovim putem primjene izbjegava se rizik od prijenosa infekcija krvlju ili ozljeda povezanih s parenteralnim putem primjene, a primjena lijeka bez igle i boli povećava adherenciju male djece. (24)

Lijek kandidat za primjenu u usnu šupljinu mora posjedovati određene fizikalno-kemijske karakteristike. To uključuje dobru lipofilnost i topljivost u vodi pri fiziološkom pH te visoku potentnost. Uz to, lijek ne smije uzrokovati lokalne iritacije u usnoj šupljini. Da bi lijek postigao sistemski učinak nakon primjene na sluznicu usne šupljine, mora prevladati barijere koje su posljedica sljedećih fizioloških čimbenika: intrinzička enzimska aktivnost, relativna permeabilnost oralne mukoze i mali volumen tekućine dostupne za otapanje i apsorpciju. Kako bi se povećalo vrijeme kontakta farmaceutskog oblika s mjestom apsorpcije i smanjio utjecaj protoka sline koji može dovesti do neželjenog gutanja lijeka, primjenjuju se mukoadhezivni terapijski sustavi. (25) Zato se, osim klasičnih tableta i tekućih oblika, danas razvijaju suvremeni farmaceutski oblici kao što su oralni filmovi. Oralni transmukozni oblici moraju također osigurati točno i prikladno doziranje, s obzirom da doza svih lijekova ovisi o starosti i tjelesnoj težini djeteta. Dodatno, bitno je voditi računa i o sposobnosti djeteta da rukuje određenim farmaceutskim oblikom, o fiziološkim razlikama usne šupljine odraslih i djece, okusu i isplativosti određene formulacije.

Apsorpcija lijeka kroz sluznicu usne šupljine je u teoriji vrlo uspješna s obzirom da je to područje vrlo dobro prokrvljeno i zbog toga omogućuje prelazak lijeka u sistemsku cirkulaciju zaobilazeći

degradaciju ili metabolizam uzrokovan želučanim sokovima, probavnim enzimima i prvim prolaskom kroz jetru. Vanjska četvrtina do trećine sluznice usne šupljine je sastavljena od usko zbijenih pločastih epitelnih stanica. Ispod epitela je bazalna membrana, *lamina propria* (potporni sloj vezivnog tkiva) i submukoza u kojoj se nalaze krve žile i živci te brojni okusni osjetni receptori. Epitel je glavna barijera penetraciji koja služi za zaštitu tkiva od potencijalno štetnih tvari i mikroorganizama koji se mogu naći u usnoj šupljini i sprječava preveliki gubitak tekućine iz tkiva.

Bukalni i sublingvalni put primjene dva su najčešća puta primjene preko sluznice usne šupljine. Postoji razlika između bukalne i sublingvalne sluznice. Bukalnim putem primjene lijekovi se uglavnom primjenjuju s unutarnje strane obraza ili u usnu šupljinu između obraza i desni. Sublingvalnim putem primjene lijekovi se primjenjuju ispod jezika (slika 1.).



Slika 1. Bukalni i sublingvalni put primjene (24)

Sublingvalna sluznica je permeabilnija i bolje prokrvljena od bukalne sluznice, stoga je sublingvalni put primjene posebno prikladan kad je potreban brz sistemski učinak, iako je površina sublingvalne sluznice manja od bukalne. Bukalna tkiva su umjerene permeabilnost, stoga se bukalni put primjene

obično upotrebljava kad se želi postići i lokalni i sistemski učinak lijeka s relativno sporim i predvidivim oslobađanjem. Tablica 6. prikazuje sličnosti i razlike bukalne i sublingvalne sluznice i njihova svojstva apsoprcije. (24)

Tablica 6. Usporedba svojstava bukalne i subingvalne sluznice (24)

	Bukalna sluznica	**Sublingvalna sluznica**
Mjesto primjene lijeka	Unutrašnjost obraza, između obraza i desni	Ispod jezika (dno usta)
Svojstva sluznice	· Nekeratinizirana · 500–800 μm debljine · 40-50 slojeva stanica · Puno glatkog mišićja i relativno nepokretna sluznica · Umjerena prokrvljenost	· Nekeratinizirana · 100-200 μm debljine · 8-12 slojeva stanica · Malo glatkog mišićja i relativno nepokretna sluznica · Visoka prokrvljenost
Permeabilnost	· Brzina penetracije vode: 579 ± 16 ($\times 10^{-7}$ cm/min) · Brzina penetracije ovalbumina: 178 ± 9 ($\times 10^{-7}$ cm/min)	· Brzina penetracije vode: 973 ± 16 ($\times 10^{-7}$ cm/min) · Brzina penetracije ovalbumina: 426 ± 53 ($\times 10^{-7}$ cm/min)
Površina	Odrasli: · 50,2 ± 2,9 (cm^2) Djeca (5 godina): · 30,1 ± 3,1 (cm^2)	Odrasli: · 26,5 ± 4,2 (cm^2) Djeca (5 godina): · 15,9 ± 3,8 (cm^2)
Cilj dostave lijeka	Lokalni i sistemski učinak	Sistemski učinak
Prednosti primjene	· Odgođena dostava lijeka i kronična sistemska terapija · Visoka tolerancija na potencijalne alergene, ireverzibilnu iritaciju ili oštećenje	· Brz učinak lijeka za akutnu terapiju · Lijekovi koji zahtijevaju brzu dostavu
Potencijalni problemi	· Ispiranje slinom · Neželjeno gutanje · Poteškoće sa zadržavanjem oblika u bukalnoj šupljini · Niža bioraspoloživost: mogu biti neophodni pospješivači penetracije, mukoadhezivni polimeri ili inhibitori enzima	· Ispiranje slinom · Neželjeno gutanje · Poteškoće sa zadržavanjem oblika na sluznici · Poteškoće s postavljanjem oblika: nedostatak glatkog mišićja

3.2.1 Fiziološki čimbenici koji utječu na apsorpciju lijeka iz usne šupljine

3.2.1.1 Sluz

Površina sluznice usne šupljine prekrivena je tankim slojem sluzi koji predstavlja jednu od barijera dostavi lijeka preko sluznice usne šupljine. Sluz je dio sline koju luče žlijezde slinovnice. Glavna sastavnica sluzi je mucin koji pripada skupini amfoteričnih makromolekularnih glikoproteina. Mucin čini samo mali dio (1-5%) sastava sluzi. Pri normalnom pH sluznice usne šupljine, mreža sluzi je negativno nabijena zahvaljujući sijalinskoj kiselini i sulfatnim krajevima i čini čvrsti kohezivni gel koji se veže na površinu epitelnih stanica. Sluz ima svojstva barijere tako što se čvrsto veže na čestice i proteže se poput tankog filma na površini sluznice te tako sprječava daljnju penetraciju lijeka. Suprotno tomu, sluz ima ključnu ulogu u bioadheziji mukoadhezivnog farmaceutskog oblika. Glikoproteini sluzi čine kompleks s funkcionalnim grupama polimera ili drugih pomoćnih tvari i na taj način povećavaju vrijeme kontakta lijeka sa sluznicom. (24)

3.2.1.2 Slina

Slinu proizvode tri glavne žlijezde: parotidne (40%), submandibularne (40%) i sublingvalne žlijezde (10%) te neke manje žlijezde slinovnice (10%). Acinus u žlijezdama slinovnicama proizvodi primarnu slinu koja je izotonična otopina, po sastavu i ionskoj koncentraciji slična plazmi. U izvodnim kanalima modificira se sastav sline: Na^+ i Cl^- ioni se reapsorbiraju, dok se K^+ i HCO_3^- ioni izlučuju u izvdoni kanal. Izvodni kanali su relativno nepermeabilni za vodu i zato se reapsorbira više iona nego vode što na kraju rezultira razrijeđenom, hipotoničnom slinom. Slina je također bogata probavnim enzimima kao što su α-amilaze, jezične lipaze, kalikrein i različitim antimikrobnim tvarima kao što su imunoglobulini (IgA, IgM i IgG), lizozim i drugi antimikrobni proteini i peptidi.

Protok, sastav i pH sline mogu utjecati na apsorpciju lijeka u usnoj šupljini. Prisutnost sline je bitna za apsorpciju lijeka s obzirom da ona predstavlja vodeno okruženje koje omogućuje oslobađanje lijeka. Međutim, prevelika sekrecija i protok sline mogu dovesti do preranog gutanja lijeka i tako smanjiti bioraspoloživost i učinak lijeka koji se primjeni na sluznicu usne šupljine. To je tzv. efekt ispiranja slinom. Uz to, prisutnost probavnih enzima može dovesti do razgradnje proteinskih i peptidnih

lijekova. Sastav sline varira ovisno o brzini protoka sline zbog različitog vremena kontakta sline s izvodnim kanalom u kojem se događa reapsorpcija i sekrecija iona. Pri niskoj brzini protoka slina ima najmanju osmolarnost i obrnuto. Lučenje sline je stimulirano i simpatikusom i prasimpatikusom, s većim utjecajem potonjeg. Zato se lučenje sline može potaknuti prisutnošću hrane u ustima, mirisima, uvjetovanim refleksima i mučninom zbog parasimpatičke stimulacije. Lučenje sline može se smanjiti spavanjem, hidracijom, strahom i antikolinergičkim lijekovima kao što je atropin zbog inhibicije parasimpatikusa. Svi ti faktori mogu utjecati na uspješnost dostave lijeka preko sluznice usne šupljine. (24)

3.2.1.3 Fiziološke razlike između odraslih, djece i dojenčadi

Ograničena su ispitivanja koja uspoređuju fiziološke razlike u usnoj šupljini odraslih i djece, i kako te razlike mogu utjecati na apsorpciju lijeka preko sluznice usne šupljine. Brzina protoka sline nije konstantna tijekom života, a isto se tako i sastav sline mijenja tijekom sazrijevanja i dostiže sastav odraslih tek kad se žlijezde slinovnice potpuno razviju. Slina je prisutna u novorođenčadi brzo nakon poroda. Čini se da brzina protoka raste do 5 ili 6 godine života, a nakon toga se počinje smanjivati dok se koncentracija elektrolita počinje povećavati. Nestimulirani protok sline kreće se od 0,22–0,82 mL/min u djece do 0,33–1,42 mL/min u odraslih. Bitno je napomenuti da brzina protoka sline nije uvjetovana samo godinama, nego i nekim vanjskim čimbenicima i aktivnošću živčanog sustava. Također, postoji i velika interindividualna varijabilnost.

Općenito, brzi protok sline povećat će „efekt ispiranja slinom“, dok spori protok sline može smanjiti oslobađanje lijeka i njegovu apsorpciju. Međutim, optimalna brzina protoka sline za apsorpciju lijeka nije ustanovljena s obzirom da apsorpcija ovisi i topljivosti lijeka, lipofilnosti i drugim faktorima.

Osim brzine protoka, i koncentracije različitih komponenti sline (koje su pak povezane s brzinom protoka sline) variraju ovisno o dobi bolesnika.

pH ima ključnu ulogu u ionizaciji lijeka, a time i u apsorpciji. pH sluznice usne šupljine u zdrave djece iznosi oko 6,6, što je nešto niža vrijednost od odraslih (pH 6,8). Faktori kao što su prehrana i brzina

protoka sline mogu također utjecati na pH sluznice usne šupljine. Općenito, kako se brzina protoka sline povećava, pH također raste.

Debljina sluznice usne šupljine ima direktan utjecaj na obim apsorpcije lijeka. U odraslih, debljina bukalne i sublingvalne sluznice je oko 500-800 μm, odnosno 100-200 μm. Ispitivanja debljine i permeabilnosti bukalne i sublingvalne sluznice u djece su rijetka. (24) Nekoliko ispitivanja je pokazalo da su lezije u sluznici usne šupljine u djece česte zbog griženja obraza i da te lezije mogu imati utjecaj na aposrpciju lijekova bukalnim putem, ali potrebna su dodatna ispitivanja da bi se to potvrdilo. (26) (27) Isto tako, dojenčad i djeca su podložnija određenim oralnim infekcijama nego odrasli. Primjerice, *Candida albicans* često uzrokuje gljivične infekcije usne šupljine, osobito kod dojenčadi i male djece. Kako bolest napreduje, na bukalnoj sluznici se pojavljuju bijeli plakovi, a nepce postaje okruženo eritematoznim područjima. Pojavnost te oralne infekcije u pedijatrijskih bolesnika zahtijeva oprez pri primjeni lijekova na sluznicu usne šupljine s obzirom da njihova primjena može prouzročiti ili iritirati već oštećena područja u usnoj sluznici. (24)

3.3 PULMONALNA PRIMJENA LIJEKOVA ZA DJECU

Primjena lijekova udisanjem u pluća preferira se u respiratornim bolestima kao što su astma i cistična fibroza, s obzirom da se lijek doprema direktno na željeno mjesto djelovanja s manje sistemskih nuspojava u odnosu na oralnu primjenu lijeka. Međutim, velika površina i visoka permeabilnost plućnog epitela također daje mogućnost i za sistemski učinak lijekova nakon pulmonalne primjene. (20) Prednost pulmonalne primjene lijekova pred oralnom je izbjegavanje metabolizma prvim prolaskom, a prednost pred parenteralnom primjenom je svakako izostanak boli pri primjeni lijeka. Frakcija lijeka koja će biti dostavljena u pluća ovisi o nekoliko faktora: formulaciji, uređaju za inhalaciju (inhalatoru) i bolesniku. (28) Vrlo bitan faktor je sposobnost bolesnika da primijeni lijek na ispravan način, što može predstavljati problem kod male djece koji lako može dovesti do slabe kontrole bolesti i povećanja troškova liječenja. (14; 29)

Prema jednom preglednom istraživanju, inhalatori se u 14-90% slučajeva koriste na neispravan način, što dovodi do smanjene dostave lijeka u pluća i smanjenja učinkovitosti. Značajno povećanje slučajeva

u kojima se inhalator ispravno koristi događa se nakon edukacije korisnika jedan na jedan. (30) Edukacija korisnika stoga može dovesti do bolje kontrole bolesti i smanjenog troška liječenja.

3.3.1 Odlaganje udahnutih čestica lijeka u dišnim putevima

Glavni mehanizmi odlaganja čestica u respiratornom sustavu su impakcija, sedimentacija i difuzija. Određeni su sljedećim jednadžbama:

(1) Odlaganje impakcijom $\propto \frac{\rho d^2 Q}{D^3}$

(2) Odlaganje sedimentacijom $\propto \frac{\rho d^2 DL}{Q}$

(3) Odlaganje difuzijom $\propto \frac{L}{Qd}$

gdje je ρ gustoća čestica, d promjer čestica, D promjer dišnih puteva, L duljina puta u dijelu dišnog sustava, Q brzina protoka zraka. Prikazane jednadžbe pokazuju da je odlaganje čestica, osim o veličini i gustoći čestica, ovisno o dimenzijama dišnog sustava. To je posebno važno kod pedijatrijskih bolesnika iz razloga što su njihovi dišni putevi manji od odraslih. Stoga je odlaganje čestica u dišnom sustavu različito kod pedijatrijskih bolesnika u odnosu na odrasle. Iz gore navedenih jednadžbi jasno je da dimenzije dišnih puteva (D i L) utječu na impakciju, sedimentaciju i difuziju u opadajućem redoslijedu. To je zato što je D kubna varijabla u prvoj jednadžbi, stoga je njen utjecaj najveći. U drugoj jednadžbi produkt DL se može smatrati kvadratnom varijablom dimenzija dišnog sustava, a L je linearna varijabla u trećoj jednadžbi stoga je njezin utjecaj najslabiji. Može se zaključiti da je impakcija veća u djece nego u odraslih zbog manjeg D. Osim što imaju manji dišni sustav, djeca imaju i manju brzinu protoka udahnutog zraka. Jednadžbe pokazuju da brzina protoka zraka (Q) ima suprotan utjecaj na odlaganje čestica u odnosu na dimenzije dišnog sustava. Međutim, budući da je Q linearna varijabla, njen je utjecaj manji od utjecaja D i L u prvoj i drugoj jednadžbi. Stoga je moguće zaključiti da ukupni utjecaj manjih dimenzija dišnog sustava u djece nadilazi učinak manje brzine protoka udahnutog zraka, što dovodi do zaključka da se ukupno odlaganje čestica u dišnom sustavu povećava sa smanjenjem dobi bolesnika. (1)

3.3.2 Posebni farmaceutski zahtjevi za pulmonalnu primjenu lijeka

Postoje opći zahtjevi za dostavu lijekova u obliku aerosola, jednaki i za djecu i odrasle. To su optimalna veličini čestica (aerodinamički promjer čestica 1-5 μm), minimalno orofaringealno odlaganje te jednostavan, pristupačan i pouzdan uređaj za primjenu aerosola. Međutim, pedijatrijski bolesnici imaju još neke dodatne potrebe koje nisu prisutne ili nisu toliko značajne u odraslih. Manji respiratorni volumen u djece smanjuje dostavu doze lijeka u pluća. Dojenčad i djeca također imaju različite obrasce disanja. Njihova brzina udisaja kreće se od skoro 0 do otprilike 40 L/min. (1) Uz to, dojenčad ne može disati na različite načine, nego samo kroz nos. Stoga je njima potrebna maska za primjenu aerosola. Disanjem na nos, smanjuje se dostava lijeka u pluća zbog većeg otpora, veće brzine udaha, te povećane turbulencije u nosu, nazofarinksu i larinksu. (31) Djeca starija od 2,5 do 3 godine uglavnom su dovoljno sposobna za uporabu nastavaka za usta. Međutim ako je dojenče ili dijete emocionalno uznemireno i plače to će negativno utjecati na dostavu lijeka. (1) Čak i do 50 % dojenčadi plače kad im se stavi maska na lice. Plakanjem se promijeni obrazac disanja: izdah postaje dug i nakon njega slijedi nekoliko kratkih, brzih udaha, što će dovesti do značajnijeg odlaganja čestica u proksimalnim dišnim putevima, a manje čestica će dospjeti do donjeg dišnog sustava. Također, maska za lice će olabavjeti ako je dijete uznemireno i to će dovesti do gubitka aerosola. Veličina čestica aerosola je također jako bitna kod primjene lijekova udisanjem u pluća u djece i dojenčadi: manje čestice će ostvariti bolji klinički odgovor od velikih za istu primijenjenu dozu lijeka, a istovremeno će pojavnost nuspojava biti smanjena. (31) Sve to potrebno je uzeti u obzir pri razvoju i primjeni farmaceutskih aerosola u djece kako bi se optimizirala dostava lijeka u pluća.

3.3.3 Farmaceutski oblici

Pri razvoju uređaja za inhalaciju za pedijatrijsku terapiju potrebno je uzeti u obzir posebne potrebe djece s obzirom da djeca imaju različitu anatomiju dišnih puteva od odraslih, zatim prirodu bolesti dišnog sustava i mehanizme disanja u usporedbi s odraslima. Također, kognitivni razvoj igra bitnu ulogu. Djeca mlađa od 3 godine obično nisu sposobna usvojiti određene inhalacijske tehnike, a čak i školska djeca imaju probleme prilikom prelaska s jednog na drugi inhalacijski uređaj. Praćenje njihovih inhalacijskih tehnika i poboljšanje adherencije nužno je za uspjeh terapije. (20)

Prema Ph.Eur. definiciji stlačeni inhalati (engl. *Pressurised metered-dose inhaler*; pMDI) su otopine, suspenzije ili emulzije napunjene u spremnik pod tlakom (najčešće aluminijski) s odmjernim ventilom uz dodatak propelenta koji ujedno ima ulogu otapala te drugih pomoćnih tvari, uključujući surfaktante. (32) Uobičajena su terapijska opcija u terapiji pedijatrijskih bolesti dišnog sustava, ali zbog potrebe visokog stupnja koordinacije između potiska i udaha ovi uređaju obično nisu prikladni za djecu mlađu od 6 godina. Česta greška kod djece pri primjeni ovih inhaltora je i brz udah. (29) Dodavanje graničnika (pomagala za lakšu uporabu inhalatora) olakšava uporabu inhalatora; potrebna je manja koordinacija potiska i udaha, smanjeno je zadržavanje lijeka u gornjim dišnim putevima što dovodi do manje pojavnosti nuspojava i boljeg odlaganja lijeka u pluća. Općenito, djeca mlađa od 4 godine bi trebala upotrebljavati graničnike zajedno s maskom, s obzirom da tako mala djeca uglavnom ne znaju udahnuti samo preko usta. Ipak, točna dob u kojoj maska nije potrebna ovisit će o mentalnoj sposobnosti djeteta. (33) Važno je da maska dobro prianja uz lice djeteta jer bi u protivnom dio lijeka mogao biti izgubljen. Kad se koristi maska, određeni dio aerosola se udahne preko nosa i odlaže u nosnoj sluznici te se preko nje dio lijeka može apsorbirati i uzrokovati nuspojave. Kad god je to moguće, djeca bi prilikom primjene ovih oblika trebala udahnuti lijek na usta umjesto na nos. Čestice lijeka mogu se odlagati i na lice, što može dovesti do iritacije ukoliko se lice ne ispere nakon primjene aerosola s maskom. Tijekom jakog napadaja astme, kad je koordinacija bolesnika slaba, preporuča se uporaba pMDI u kombinaciji s graničnikom. Ukoliko djeca starija od 6 godina ne mogu koordinirati potisak i udah, potrebno je primijeniti graničnik s maskom ili neki od alternativnih inhalatora navedenih u nastavku. (14) (20)

Inhalatori koji se aktiviraju snagom udaha (eng. *Breath-actuated pressurized metered dose inhalers*, BA-pMDI), još nazvani i *autohaleri*, alternativa su konvencionalnim pMDI s obzirom da oni imaju poseban mehanizam koji automatski oslobađa aerosol kad bolesnik udahne brzinom većom od određene brzine protoka zraka. Ručna aktivacija je također moguća s obzirom da tijekom ozbiljnog napadaja astme može biti teško ostvariti tako veliku brzinu udaha. (20) Iako ovaj oblik može olakšati primjenu lijeka u djece, malo je odobrenih lijekova, a još manje onih koji su odobreni za djecu. (29)

Nova generacija inhalatora s tekućim aerosolom (eng. *Soft mist inhalers*, SMI) sporo oslobađa oblak aerosola i produljuje vrijeme raspršivanje čime omogućava bolesnicima dovoljno vremena za koordinaciju udaha i aktivacije uređaja. Nadalje, količina čestica aerosola koja se zadržava u orofaringealnom području je značajno smanjena u odnosu na pMDI čime se smanjuje pojavnost nuspojava. Za djecu mlađu od 4 godine SMI se može kombinirati s graničnikom i maskom za lice. (34)

Ultrazvučni i mlazni atomizator se i dalje koriste u pedijatrijskih bolesnika u velikoj mjeri usprkos tome što imaju nekoliko nedostataka. Ti uređaju su uglavnom nezgrapni za rutinsku uporabu i transport, zahtijevaju izvor energije, potrebno ih je održavati i skupi su. Nadalje, trajanje primjene lijeka je mnogo duže od primjene lijeka pomoću pMDI ili SMI, a heterogenost veličine raspršenih čestica je često neprikladna za djecu mlađu od 4 godine. Uspješnost terapije u djece mlađe od 4 godine ovisi o tome koliko dobro maska prianjanja na lice djeteta i koliko dugo se maska mora nositi. Mnogo djece postane nemireno ukoliko inhalacija predugo traje. Prednosti ultrazvučnog i mlaznog atomizatora su mogućnost miješanja više djelatnih tvari ovisno o potrebi svakog pojedinca i uporaba s tekućinama koje nisu prisutne u drugim inhalatorima. (20)

Prema Ph.Eur. definiciji prašci inhalata (engl. *Dry powder inhalers*; DPI) su suhi prašci napunjeni u jednodozni ili višedozni spremnik, a primjenjuju se oslobađanjem prethodno odmjerene doze preko inhalatora. (32) Kako bi se omogućila ispravna primjena lijeka, djelatna tvar se miješa s inertnim nosačem. DPI se sve više koriste kao alternativa pMDI, budući da se energija potrebna za raspršivanje čestica postiže snagom bolesnikova udaha, a ne propelentima (potisnim plinovima). Posljedica toga je da bolesnik mora postići određenu snagu udaha kako bi se raspršila dovoljna količina čestica koja je potrebna da bi čestice dospjele do pluća. Djeca mlađa od 4 godine obično ne mogu postići dovoljnu snagu udaha. Osim fiziološkog stanja djeteta, mentalna sposobnost i koordinacija pokreta djeteta odredit će da li se pojedini DPI može primijeniti u pojedinog pedijatrijskog bolesnika, s obzirom da svaki DPI zahtijeva drugačiju tehniku primjene. Općenito, DPI s niskim otporom protoku zraka se preferiraju u djece u dobi od 4 do 6 godina. Inhalatori koji se aktiviraju udahom imaju tu prednost da se aerosol rasprši i dostavlja samo kad je postignuta zadovoljavajuća snaga udaha. Djeca starija od 6

godina obično su sposobna samostalno rukovati s DPI inhalatorima i postići brzinu udaha koja je dovoljna za inhalator srednjeg otpora protoku zraka. Općenito, s obzirom da kvaliteta raspršenog aerosola, a time i terapijski uspjeh, ovise o snazi udaha, DPI se ne bi trebali koristiti tijekom ozbiljnog napadaja astme kad je disanje znatno otežano. (20; 35)

3.4 PARENTERALNA PRIMJENA LIJEKOVA ZA DJECU

Parenteralni put primjene najčešći je put primjene u djece koja su teško bolesna te kod klinički nestabilne novorođenčadi i nedonoščadi. Odabir intravenskog, supkutanog ili intramuskularnog puta primjene ovisi o željenom kliničkom učinku, svojstvima djelatne tvari te prihvatljivosti puta primjene od strane djeteta. (10)

3.4.1 Farmaceutski oblici

Nekoliko je izazova u razvoju farmaceutskih oblika za parenteralnu primjenu u djece, npr. točnost i reproducibilnost doze, osobito kada su potrebne niske doze. Potrebno je uzeti u obzir osmolarnost otopina, pH, volumen tekućina i malu brzinu infuzije. Nužno je postići ravnotežu između količine tekućine potrebne za razrjeđivanje lijeka do prikladne osmolarnosti i količine tekućine potrebne za razrjeđivanje lijeka na način da se može odmjeriti točna doza te količine tekućine koja je dozvoljena za dnevni unos kod djeteta. Potrebno je dati jasne i jednostavne upute za doziranje i primjenu lijeka kako bi se smanjile potencijalne medikacijske pogreške. Neadekvatna brzina intravenskog davanja lijeka, netočna doza i netočna tehnika primjene lijeka često se događaju pri parenteralnoj primjeni lijekova u djece. (36)

Pomoćne tvari u formulacijama mogu pridonijeti prevelikom osmotskom opterećenju što može dovesti do razvoja ozbiljnih sistemskih nuspojava kod novorođenčadi, dojenčadi i djece. Također, hiperosmolarne injekcije i ekstremne pH vrijednosti mogu iritirati male periferne vene i dovesti do razvoja tromboflebitisa i ekstravazacije, dok hipoosmolarne injekcije mogu prouzročiti hemolizu. Stoga je pri razvoju parenteralnih lijekova posebnu pažnju potrebno posvetiti pomoćnim tvarima. Da bi se pedijatrijske doze lijekova mogle točnije odmjeriti poželjno je razviti više veličina pakiranja i više različitih koncentracija parenteralnih lijekova. U tom slučaju, i količine neiskorištenog lijeka

(otpada) bit će manje. Bitno je voditi računa i o maksimalnom volumnom opterećenju koje pedijatrijski bolesnici mogu primiti intravenskim putem, a koje je ovisno o dobi i tjelesnoj težini bolesnika. Primjerice, novorođenče težine 1 kg može dnevno primiti maksimalno 150 mL tekućine intravenskim putem, a u toj količini potrebno je zadovoljiti sve dnevne nutritivne potrebe i svu terapiju koje to novorođenče treba. (14)

Uporaba pumpi za šprice, posebno dizajniranih za primjenu u djece, omogućuje precizne i regulirane brzine infuzije i omogućuje jednostavnu primjenu lijeka. Takvi sustavi omogućuju pripravu lijeka u špricama različitih veličina (npr. od 1-60 mL), postavljanje točne brzine infuzije i dostavu malih količina lijeka u malim volumena kao što je 0,01 mL.

Tijekom razvoja, bitno je ispitati potencijal adsorpcije lijeka na iglu i špricu. Primjerice, pokazano je da se 10% doze inzulina može adsorbirati na set za infuziju ukoliko je brzina infuzije 1 mL/h. Međutim, kad se poveća brzina infuzije, ne događa se značajna adsorpcija lijeka. (37)

Uporaba „pedijatrijskih“ bočica koje sadrže primjerice 50 mg/mL lijeka za infuziju povećava točnost doziranja u novorođenčadi u odnosu na „odrasle“ bočice koje sadrže 250 mg/mL lijeka. Poželjno je dakle razvijati takve pedijatrijske oblike, budući da „odrasle doze“ intravenskih lijekova, da bi se primijenile u djece, obično zahtijevaju ili male volumene ili višestruka razrjeđivanja, što oboje može dovesti do medikacijskih pogrešaka. Međutim i uvođenje „pedijatrijskih“ bočica može dovesti do zamjene s „odraslim“ bočicama što će također dovesti do dodatnih komplikacija i povećanja troškova liječenja. (20)

Ispitivanja koja su uspoređivala uporabu penova u odnosu na inzulinske šprice su pokazala da su penovi točniji u odmjeravanju doza od 1, 2 i 5 jedinica inzulina. Ni penovi, ni šprice pak nisu bile točne u odmjeravanju doza nižih od 1 jedinice inzulina, dok su i jedan i drugi oblik bili točni u odmjeravanju doza većih od 5 jedinica inzulina. Stoga je preporuka da se penovi koriste kod djece za doze manje od 5 jedinica inzulina. Penovi imaju i druge prednosti: jednostavniji su za transport od šprica i djeca starija od 10 godina su uglavnom sposobna sama sebi davati inzulin uporabom penova.

(38) Drugo područje, gdje je samoprimjena lijeka uobičajena jest primjena hormona rasta. Preporuka je da se hormon rasta za djecu stariju od 10 godina primjenjuje također u obliku penova.

Kod parenteralne primjene lijeka u pedijatrijskih bolesnika potrebno je voditi računa i o veličine igle. Preporuka je da se koriste igle s malim unutarnjim promjerom kako bi se smanjio rezidualni volumen. Bitno je voditi računa o dimenziji igle i iz razloga što ona može utjecati na bolnost primjene i učestalost lokalnih reakcija nakon injiciranja. Uporaba igala različitih duljina za primjenu inzulina u djece i adolescenata rezultirala je velikim razlikama u bolnosti injekcija. Pokazano je da igle duljine 8 mm uzrokuju znatno manje boli od igala duljine 12,7 mm. (20)

Pri cijepljenju novorođenčadi je pokazano da uporaba širokih i dugih igala uzrokuje znatno manje lokalnih reakcija od primjene uskih i kratkih igala. Mala je razlika uočena između igala iste duljine, a različite širine. Zaključeno je da je duljina igle povezana s nastankom lokalnih reakcija i da dulje igle mogu smanjiti lokalne reakcije prilikom cijepljenja. Pretpostavka je da je razlog tomu što dulje igle omogućuju dostavu lijeka u bedreni mišić novorođenčeta. (39)

3.5 TRANSDERMALNA PRIMJENA LIJEKOVA ZA DJECU

Transdermalna primjena lijekova omogućuje učinkovitu dostavu lijekova za sistemski učinak i primjenjiva je za različita terapijska područja. Ona omogućuje neinvazivan terapijski pristup kojim se zaobilazi učinak prvog prolaska kroz jetru, a može osigurati terapijske koncentracije lijeka u plazmi kroz dugi period. Transdermalni flasteri su dobro prihvaćen oblik za transdermalnu primjenu lijeka; jednostavni su za primjenu i predstavljaju dragocjenu alternativu kad je oralna primjena lijeka otežana (npr. bolesnik ne može gutati ili je u komi). Ove prednosti su važne općenito za pedijatrijsku populaciju, ali novorođenčad i nedonoščad mogu imati posebnu korist od ovog neinvazivnog puta primjene kao alternativa oralnom i intravenskom putu primjene. Na žalost, učinkovita barijerna svojstva kože znače da transdermalni put primjene nije prikladan za sve lijekove, i samo oni lijekovi s odgovarajućim fizikalno-kemijskim, farmakokinetičkim i farmakodinamičkim svojstvima su dobri kandidati za primjenu preko kože. Svi lijekovi koji su danas odobreni za primjenu putem transdermalnih flastera su molekularne mase manje od 500 Da i imaju logP (P=koeficijent razdiobe

oktanol/voda) između 3 i 5. Budući da mala djeca zahtijevaju manje doze lijeka od odraslih, moguće je da se neki lijekovi mogu dostaviti transdermalno samo u djece, ali ne i u odraslih. (40) (41)

Ljudska koža ima više uloga, uključujući zaštitu od sunčeve svjetlosti, termoregulaciju, sintezu hormona, osjetnu percepciju te imunološku i barijernu ulogu. Barijerna uloga kože je s aspekta apsorpcije lijekova najveći izazov, i razvijene su mnoge tehnike kojima se taj izazov nadilazi. Ipak, bitno je da se fiziološka funkcija kože ozbiljno ne naruši zbog ključne uloge ovog organa za preživljavanje. (40)

3.5.1 Razvoj barijerne uloge kože

Pedijatrijska se populacija, s aspekta barijerne uloge kože i transdermalne apsorpcije može podijeliti u dvije skupine: (i) sva djeca, uključujući novorođenčad rođenu u terminu čija se koža funkcionalno ne razlikuje od odraslih i (ii) nedonoščad koja ima tanju i nefunkcionalnu epidermalnu barijeru.

Nedonoščad rođena do otprilike 25-og gestacijskog tjedna s malom težinom (<0,75 kg) ima vrlo krhku kožu koja se lako može oštetiti; novorođnčad rođena od 30.-31. gestacijskog tjedna i težine od 0,75-1,25 kg imaju elastičniju kožu, iako i dalje nezrelu; i konačno koža novorođenčadi rođene od otprilike 36-og tjedna gestacijeske dobi (1,2-2,0 kg) je gotovo jednako otporna i funkcionalna kao koža donešene novorođenčadi. Jasno je da nedonoščad predstavlja najveći izazov kad je transdermalna apsorpcija lijekova u pitanju.

Permeacija lijeka kroz *stratuum corneum* (SC) ili površinski sloj kože predstavlja ograničavajući korak za apsorpciju većine kemikalija kroz kožu, ali sveukupno se proces apsorpcije može modificirati drugim faktorima koji nisu vezani uz sazrijevanje barijerne funkcije kože (uključujući okluziju, debljinu nanesenog sloja lijeka, površinu na koju se primjenjuje lijek u odnosu na površinu tijela). Nadalje, odgovor na lijek i toksičnost lijeka su određeni njegovom farmakokinetikom i farmakodinamikom, a koje se također mijenjaju unutar pedijatrijske populacije i mogu biti značajno različite u odnosu na odrasle.

U 4.-5. gestacijskom tjednu ektoderm embrija je prekriven peridermom, stratifikacija započinje oko 8. gestacijskog tjedna, a razvoj privjesaka kože započinje oko 12. gestacijskog tjedna. Periderma se ponaša kao spona između amnionske tekućine i epidermisa u razvoju, sve do razvoja *stratuum corneuma*. Funkcionalno sazrijevanje *stratuum corneuma* započinje oko 24. gestacijskog tjedna, a jasno definiran *stratuum corneum* nije vidljiv sve do 34. gestacijskog tjedna. Funkcionalna barijera kože se razvija regionalno: interfolikularna barijera se formira oko 20.-21. gestacijskog tjedna na glavi, a oko 23.-24. tjedna na abdomenu. Barijera se zapravo počinje razvijati određenim redoslijedom, započinjući na specifičnim inicijacijskim mjestima ali i oko folikula dlaka u nastajanju.

Danas je općeprihvaćena teza da je perkutana apsorpcija kemikalija povezana s transepidermalnim gubitkom vode (eng. *transepidermal water loss*, TEWL). TEWL se koristi za procjenu stupnja barijerne uloge kože i njene zrelosti te za predikciju apsorpcije kemikalija. Brze postnatalne promjene u transepidermalnom gubitku vode i apsorpciji kemikalija u nedonoščadi u skladu su s histološkim promjenama. TEWL i perkutana apsorpcija kroz kožu kod donešene novorođenčadi slična je onoj u odraslih, dok je kod nedonoščadi nepotpuno razvijena barijerna uloga kože. Funkcionalni razvoj kože u nedonoščadi događa se vrlo brzo i obično dostiže zrelu funkciju 2 tjedna nakon poroda.

Dok je TEWL esencijalno sličan u odraslih i donešene novorođenčadi, druga svojstva kože mijenjaju se nakon poroda: pH, hidracija kože, debljina kože i *stratuum corneuma*, deskvamacija i veličina korneocita. Međutim, od svih fizioloških svojstava kože i njihovih promjena kroz djetinjstvo, ni jedno nije povezano s perkutanom apsorpcijom kemikalija kao TEWL. Još jedno svojstvo koje je potencijalno bitno za barijernu ulogu kože jest protok krvi kroz kožu. Nakon poroda, kapilare su prisutne samo u ležištu nokta, dlanovima i tabanima, a nisu prisutne po cijeloj koži sve do 14.-17. tjedna života.

Struktura i sastav *stratuum corneuma*, naročito sastav intracelularnih lipida, određuju TEWL i imaju bitnu ulogu u određivanju brzine i opsega apsorpcije kroz kožu. Zajedno s fizikalno-kemijskim svojstvima tvari koja se apsorbira, razvijenost *stratuum corneuma* definira opseg pasivne topikalne ili transdermalne dostave lijeka i rizike povezane s izloženošću kože pasivnoj difuziji te tvari. S druge

strane, kožni privjesci (žlijezde znojnice, folikuli dlake) predstavljaju važan put permeacije za neke alternativne pristupe dostave lijeka, kao što je iontoforeza. (40)

Prilikom razvoja transdermalnih oblika za djecu bitno je imati na umu da je omjer površine kože i tjelesne težine kod djece veći nego kod odraslih. Kod novorođenčadi taj omjer može biti i više od dva puta veći nego kod odraslih. Također, bitno je uzeti u obzir da je *stratuum corneum*, jednom kad se razvije, jednake otpornosti kao kod odraslih, ali da je epidermis kod novorođenčadi i dojenčadi jače prokrvljen i hidriran nego kod odraslih. Sve to znači da je kod novorođenčadi i dojenčadi permeacija djelatnih i pomoćnih tvari kroz kožu veća nego kod odraslih. (14)

3.5.2 Neželjena apsorpcija lijeka preko kože i mogući toksični učinci

Zabrinutost oko neželjene sistemske apsorpcije djelatnih i pomoćnih tvari uglavnom je fokusirana na antiseptike i ostale topikalne pripravke koji se rutinski primjenjuju u novorođenčadi, posebno u nedonoščadi. Potrebno je naći ravnotežu između rizika od sistemske izloženosti i potrebe za učinkovitom dezinfekcijom kože, koja je nužna da bi se smanjila incidencija infekcija u novorođenčadi, a naročito nedonoščadi koja su često podvrgnuta različitim invazivnim zahvatima. Potencijal za neželjenu apsorpciju tvari preko kože u novorođenčadi povijesno se može prikazati preko primjera heksaklorofena, antibakterijskog lijeka koji je povučen zbog sigurnosnih razloga. Slično tome su i dezinficijensi na bazi joda povučeni. Nakon toga je klorheksidin preporučen kao sigurna alternativa za dezinfekciju novorođenčadi, budući da se činilo da se slabije apsorbira kroz neoštećenu kožu. (40) Kasnije su ispitivanja pokazala da klorheksidin također ima potencijal za apsorpciju u novorođenčadi, posebno u nedonoščadi te utvrdila ključnu ulogu primijenjene formulacije. Novorođenčad tretirana s 1% klorheksidinom u etanolu imala je povećane koncentracije klorheksidina u plazmi, dok novorođenčad tretirana s 1% klorheksidinom i 3 % cinkovim oksidom u obliku posipa nije imala detektiran klorheksidin u plazmi. (42) Alkoholni pripravci klorheksidina se zato ne preporučuju u novorođenčadi. Međutim, iako se zna da se klorheksidin može aposrbirati preko kože nedonoščadi i novorođenčadi mlađe od 2 mjeseca, klinički značaj takve izloženosti nije poznat. Većina zabilježenih nuspojava su lokalne, kao npr. eritem i kontaktni dermatitis. (40)

Propilenglikol je pomoćna tvar koja se često nalazi u topikalnim pripravcima. Zabilježene su visoke koncentracije propilenglikola u plazmi i u urinu novorođenčadi, uglavnom od obloga koji se koriste za tretman opeklina. (43) Akumulacija propilenglikola može imati toksične učinke, kao npr. hiperosmolarnost i mliječnu acidozu. O sigurnosti propilenglikola u transdermalnim formulacijama koje se nanose na neoštećenu kožu još se uvijek malo zna. (40)

Osim neželjene apsorpcije pomoćnih tvari, dodatan problem predstavlja i neželjena sistemska apsorpcija djelatnih tvari u formulacijama namijenjenim za topikalnu primjenu. Izloženost takrolimusu kad se nanosi u obliku masti za terapiju atopijskog dermatitisa je obično niska, ali je sistemska apsorpcija zabilježena u 3 bolesnika (3, 5 i 14 godina starosti) s Nethertonovim sindromom i eritrodermom. (44) Često je zabilježena sistemska apsorpcija lokalnih kortikosteroida, a neki ekstremni slučajevi su rezultirali supresijom adrenalne funkcije i razvojem Cushingovog sindroma. (40; 45) Također se zna da se hidrokortizon nakon topikalne primjene nakuplja u koži, a nanošenje hidratantne kreme koja sadrži propilenglikol na isto mjesto na koži, dovodi do povećanja koncentracije kortizola u plazmi, vjerojatno zbog mobilizacije lijeka iz kožnih rezervi. (46)

3.5.3 Pregledni prikaz gotovih lijekova i njihovih glavnih terapijskih indikacija

Transdermalni flasteri su zbog svoje standardiziranosti i reproduciblnosti doze preferirani farmaceutski oblik za transdermalnu dostavu lijeka. Kreme, masti i gelove treba razmotriti za transdermalnu dostavu samo u iznimnim slučajevima kada prikladan transdermalni flaster nije moguće razviti. Transdermalni flasteri imaju više značajki koje ih čine formulacijom izbora u pedijatrijskoj populaciji. Naime, oni omogućuju kontinuiranu, bezbolnu sistemsku dostavu lijeka kroz nekoliko sati, pa čak i dana („*needle-free infusion*“, tj. infuzija bez igle). Učinkovite sistemske koncentracije mogu se pomoću transdermalnih flastera postići za više djelatnih tvari koje se koriste u pedijatrijskoj populaciji (analgetici, sedativi, antiemetici, kardiovaskularni i respiratorni lijekovi). (14) U tablici 7. prikazani su gotovi lijekovi u obliku transdermalnih flastera koji se primjenjuju u djece te njihove odobrene i neodobrene indikacije. (40)

Malo je vjerojatno da će jedna transdermalna formulacija moći zadovoljiti različita svojstva kože tijekom procesa sazrijevanja kože u novorođenčadi, dojenčadi i djece. (14) Neki tipovi transdermalnih flastera (npr. matriksini) mogu se rezati u svrhu prilagodbe doze. Međutim, to će biti prihvatljivo samo u slučajevima kad su crte za rezanje jasno ucrtane na flasteru i kad je ujednačenost podijeljenih doza odgovarajuće potvrđena tijekom razvoja lijeka. Podaci o tome može li se flaster rezati u svrhu prilagodbe doze moraju biti navedeni u odobrenom sažetku opisa svojstava lijeka. Veličina i oblik transdermalnih flastera moraju biti prilagođeni dječjem tijelu i ne smiju ometati normalne dnevne aktivnosti djeteta. Mjesta na tijelu gdje se flaster primjenjuje trebaju biti takva da dijete ne može doći do flastera i ukloniti ga. (10)

Tablica 7. Gotovi lijekovi u obliku transdermalnih flastera koji se primjenjuju u djece (40)

Lijek	**Zaštićena imena**	**Odobrene i neodobrene indikacije**
Skopolamin (hioscin)	Scopoderm TTS® Transderm Scop Transderm-V	*Odobrena:* Scopoderm TTS za prevenciju kinetoze u ≥10–18 godina *Neodobrena:* BNFC: jaka respiratorna sekrecija: 1 mjesec–3 godine: četvrtina flastera/72 h; 3–10 godina: pola flastera/72 h i 10–18 godina:1 flaster/72 h BNFC: hipersalivacija povezna s terapijom klozapinom: 10–18 godina:1 flaster/72 h APhA: kinetoze: >12 godina:1 flaster/72 h
Fentanil	Duragesic DTrans®; Duragesic® Fencino®, Fentalis®, Matrifen®, Mezolar®, Osmanil®, Tilofyl®, Victanyl® i neki generici	*Odobrena:* terapija perzistentne, umjerene do jake kronične boli u bolesnika tolerantnih na opioide koji trenutno dobivaju opioide kod > 2 godine *Neodobrena:* BNFC: jaka kronična bol u adolescenata u dobi od 16-18 godina koji nisu trenutno na terapiji jakim opioidima; iako postoji upozorenje o ozbiljnom riziku za fatalnu respiratornu depresiju
Klonidin	CatapresTTS®-1; -2; -3	*Odobrena:* sigurnost i učinkovitost nije utvrđena u pedijatrijskoj populaciji *Neodobrena:* APhA: Terapija hipertenzije, ADHD i neuropatske boli. Djeca i adolescenti mogu se prebaciti na transdermalnu terapiju nakon titracije doze oralnim putem. Može se primijeniti transdermalna doza približno ekvivalentna ukupnoj dnevnoj oralnoj dozi.
Metilfenidat	Daytrana™	*Odobrena:* odobren od strane FDA za terapiju ADHD u djece od 6 do 17 godina
Buprenorfin	BuTrans® TransTec 35®; 52.5®; 70®	*Odobrena:* sigurnost i učinkovitost nisu utvrđene za mlađe od 18 godina; ne preporuča se uporaba u pedijatrijskoj populaciji *Neodobrena:* umjerena do jaka bol
Tulobuterol	Hokunalin Tape 2 mg (AmiaidR)	*Odobrena:* poboljšanje respiratornog distresa uzrokovanog opstrukcijom

		dišnih puteva kod bronhalne astme, akutnog bronhitisa, kroničnog bronhitisa ili emfizema kod ≥ 3 godine
Estradiol	Climara®; Alora®; Estraderm ® Vivelle Dot®, Menostar® i ostali.	*Odobrena:* sigurnost i učinkovitost nisu utvrđene u pedijatrijskoj populaciji iako je negdje odobrena moguća uporaba za poticanje puberteta u adolescenata. *Neodobrena:* APhA: ženski hipogonadizam u adolescenata. Uporaba najmanje učinkovite doze u najkraćem mogućem vremenu za pojedinog bolesnika.
Nikotin	NicAssist; Nicotinell TTS; NiQuitin; Habitrol; Nicoderm; ProStep i ostali.	*Odobrena:* Nadomjesna terapija nikotinom kod >12 godina. U pojedinim odobrenim uputama o lijeku navedeno je da je potrebno zatražiti liječnički savjet nakon 3 tjedna terapije. FDA: potrebno je zatražiti medicnski savjet za <18 godina, neki flasteri nisu za prodaju za <18 godina.
Lidokain:tetrakain	Rapydan®/Synera®	*Odobrena:* Lokalna anestezija za površinski venski aksces i za površinske dermatološke postupke kod djece ≥3 godine. Sigurnost dokazana u dobi od 4-6 mjeseci
Lidokain:prilokain	EMLA® patch	*Odobrena:* Lokalna anestezija za male zahvate (intravenska kanilacija i venopunktura, male površinske operacije) u novorođenčadi i odraslih. Sigurnost nije utvrđena u nedonoščadi.
Lidokain	Lidoderm® i generici	Nije odobren za pedijatrijsku uporabu.

BNFC - *British national formulary for children*, APhA - *American Public Health Association*, ADHD - *Attention Deficit and Hyperactivity Disorder* (poremećaj pozornosti s hiperaktivnošću)

3.6 REKTALNA PRIMJENA LIJEKOVA ZA DJECU

Rektalna primjena lijekova može biti dobra alternativa oralnoj primjeni u djece, s obzirom da se farmaceutski oblici za rektalnu primjenu ne trebaju gutati i ne treba im maskirati okus. Rektalni oblici se također mogu davati u hitnim slučajevima kad je dijete bez svijesti ili povraća. Kako bi se ovaj obećavajući put primjene iskoristio za liječenje djece potrebno je educirati roditelje i skrbnike.

Rektalni farmaceutski oblici su jedni od najstarijih farmaceutskih oblika; počeci njihove primjene sežu još u doba antike. Primjena lijeka rektalnim putem daje mogućnost i lokalnog i sistemskog učinka. Sistemski učinak primjenom rektalnih farmaceutskih oblika može se iskoristiti za lijekove koji se slabo apsorbiraju u gornjem probavnom sustavu, koji su nestabilni pod utjecajem proteolitičkih enzima, koji se značajno metaboliziraju prvim prolaskom kroz jetru, koji uzrokuju iritaciju sluznice želuca ili zahtijevaju visoke doze i zbog toga se ne mogu oblikovati u čvrste oralne oblike. Donji dijelovi rektuma su drenirani donjom i srednjom hemoroidalnom venom koje zaobilaze jetru te se na taj način barem djelomično izbjegava metabolizam prvim prolaskom kroz jetru i omogućuje lijeku sistemski učinak prije metabolizma u jetri. Volumen tekućine je u ovom dijelu rektuma mali (1-3 mL), a pH je neutralan (pH 7-8) s niskim puferskim kapacitetom. Površina preko koje se lijek u ovoj regiji može apsorbirati je otprilike 200-400 cm^2, bez vila i mirkovila, što je manje od površine gornjeg dijela probavnog sustava, ali veće od nazalne i bukalne površine raspoložive za apsorpciju. Epitel rektuma je građen od jednog sloja pravokutnih ili kvadratnih i vrčastih stanica, histološki sličnih gornjem dijelu probavnog sustava, što mu daje značajke apsorpcije koje su slične gornjem dijelu probavnog sustava. (47)

Kao i ostatak probavnog sustava, rektum je razvijen pri rođenju djeteta, ali postaje funkcionalan tek kad se dijete počne hraniti kroz usta, odnosno kad se u tom dijelu probavnog sustava nastane bakterije i imunosne stanice. Glavna anatomska razlika ovog dijela probavnog sustava između djece i odraslih je veličina, odnosno površina raspoloživa za proces apsorpcije koja je glavni razlog nekonzistentnosti ovog puta primjene. Također, vrlo je važno u kojem dijelu rektuma će se lijek apsorbirati, a s obzirom na mogućnost metabolizma prvog prolaska kroz jetru ako se lijek apsorbira u gornjem dijelu rektuma. Vrijeme kontakta lijeka s apsorpcijskom površinom je također bitno s obzirom da će zadržavanje

lijeka na mjestu aposrpcije direktno utjecati na bioraspoloživost i klinički učinak. Rektum je zadnji i uglavnom prazan dio crijeva u kojem se skuplja feces prije pražnjenja iz tijela. Frekvencija pražnjenja crijeva je obrnuto proporcionalna s dobi. Međutim, neovisno o dobi visoka varijabilnost onoga što se smatra normalnim ritmom pražnjena crijeva (tri stolice tjedno do tri stolice dnevno) utječe na mogućnost primjene lijekova rektalnim putem. Uspješnost ovog puta primjene ovisi također i o sposobnosti bolesnika da zadrže lijek i odupru se mogućem nagonu izbacivanja lijeka. Svjesna kontrola vanjskog analnog sfinktera ključna je za odgađanje defekacije do društveno prihvatljivog trenutka. (47) Ispitivanja pokazuju da većina djece može kontrolirati pražnjenje crijeva između 24 i 36 mjeseci starosti. (48) Smatra se da presistemski gubitak lijeka nakon rektalne primjene, adsorpcijom na feces, degradacijom mikroorganizmima, metabolizmom u stanicama sluznice i limfnom drenažom ne utječe značajno na količinu apsorbiranog lijeka. (49)

3.6.1 Alternativna primjena u posebnim stanjima

Rektalni farmaceutski oblici su dobra alternativa peroralnim oblicima za bolesnike koji ne mogu lako gutati tablete ili kapsule: to mogu biti i djeca i stariji, ali i svi bolesnici koji su bez svijesti ili povraćaju. Rektalni put primjene je vrlo dragocjen u hitnim stanjima izvan bolnice kada nije moguć parenteralni put primjene (47) i kada je potreban brz sistemski učinak lijeka (primjerice u terapiji epileptičkih napadaja). Ovaj put primjene koristan je i kad se želi postići lokalni učinak (primjerice laksativi i protuupalni lijekovi kao što je sulfasalazin). U slučaju nesuradljivosti bolesnika zbog lošeg okusa oralnih lijekova, rektalni put primjene može biti dobra alternativa za poboljšanje adherencije. (14) Rektalne formulacije mogu imati i veliko značenje u zemljama u razvoju, s obzirom da se radi o oblicima niže cijene, jer su tehnologije proizvodnje rektalnih oblika relativno jednostavne i primjenjuju jeftine pomoćne tvari.

Najčešće terapijske indikacije za koje se primjenjuju rektalni farmaceutski oblici u djece prikazane su u tablici 8. Čepići su najčešći oblik i koriste se u svim indikacijama, dok se alternativni rektalni oblici (otopine, klistiri, gelovi) uglavnom koriste u bolnicama u premedikaciji, anesteziji ili liječenju postoperativne boli te u pripremi kolona za kolonoskopiju. (47)

Tablica 8. Najčešće terapijske indikacije za koje se primjenjuju rektalni farmaceutski oblici u djece (47)

Terapijska indikacija	**% citata u literaturi**
Analgetici	37
Antiinfektivi	18
Laksativi	10
Premedikacija	10
Antipiretici	9
Antiemetici	6
Anestetici	4

U tablici 9. prikazane su djelatne tvari koje su najčešće sadržane u rektalnim farmaceutskim oblicima. Većina pedijatrijskih čepića se koriste s ciljem postizanja sistemskog učinka. Paracetamol i diklofenaknatrij su dvije najčešće djelatne tvari koje se nalaze u rektalnim farmaceutskim oblicima na tržištu. Drugi NSAID (npr. ibuprofen, acetilsalicilatna kiselina, ketoprofen) se također često formuliraju u čepiće i koriste se uglavnom za liječenje boli, migrene i temperature. Druga najvažnija indikacija za primjenu čepića u pedijatrijskoj populaciji je antiinfektivna terapija (ampicilin, ceftizoksim, azitromicin). Čepići se također koriste za terapiju febrilnih napadaja i epilepsije s diazepamom ili valproatom, nefropatske cistinoze s cisteinaminom, astme s aminofilinom, kašlja s terpenskim derivatima ili *Ephedra* dekoktima, boli s pentazocinom te migrene s ergotamintartaratom.

Čepići su farmaceutski oblik izbora za indikacije u kojima nije moguće lijek primijeniti oralnim putem, npr. antiemetici kao što su dimenhidrinat, prometazin, domperidon i metoklopramid.

Kao rektalne otopine, i čepići se u bolnicama koriste za premedikaciju (midazolam s famotidinom, bromazepam, diazepam, fenobarbital, kloralhidrat) te u liječenju postoperativne boli (kodein kao monoterapija ili u kombinaciji s paracetamolom).

Čepići se mogu koristiti i za postizanje lokalnog učinka, npr. laksativnog (glicerin, bisakodil) ili u terapiji ulceroznog kolitisa (mesalazin). (47)

Tablica 9. Djelatne tvari koje se najčešće nalaze u rektalnim farmaceutskim oblicima (47)

Djelatna tvar	**% citata u literaturi**
Paracetamol	20
Diklofenaknatrij	15
Ampicillin	10
Diazepam	6
Artesunat	3
Dimenhidrinat	3

3.6.2 Razlozi nesuradljivosti bolesnika

Rektalni put primjene nije prihvatljiv za učestalo doziranje (više od jednom dnevno ili za dugotrajnu uporabu). Taj se problem može riješiti formulacijom s produljenim učinkom, kako bi se postigla smanjena učestalost doziranja.

Rektalni put primjene nije uvijek pouzdan s obzirom da njegova učinkovitost može varirati ovisno o apsorpciji i prihvatljivosti od strane bolesnika. Postoji rizik od presistemskog gubitka lijeka uglavnom zbog neispažnjenosti rektuma u trenutku primjene lijeka ili nekontroliranog pokreta crijeva nakon primjene lijeka. Navedeni čimbenici u kombinaciji s varijabilnim mjestom s kojeg će se lijek apsorbirati nakon rektalne primjene mogu utjecati na bioraspoloživost lijeka. Uzevši u obzir navedene činjenice, jasno je da će terapijska širina djelatne tvari i željena brzina apsorpcije biti glavni faktori koji će definirati može li se lijek formulirati u rektalni oblik, ukoliko topljivost, stabilnost i permeabilnost nisu ograničavajući faktori. (47)

Pri razvoju čepića, ali i tekućih rektalnih oblika bitno je voditi računa da veličina čepića, odnosno volumen tekućine budu prilagođeni dobi djece kojoj su namijenjeni. Tako su čepići za dojenčad i djecu uglavnom teški oko 1 g, dok su za odrasle dvostruko teži, a volumeni tekućih rektalnih oblika koji su namijenjeni za sistemski učinak moraju biti što manji, obično od 1-5 mL. (14) Ukoliko se primjenjuju tekući rektalni oblici, naročito ako se radi o velikim volumenima, to zahtijeva da je dijete sposobno zadržati lijek u rektumu što nije moguće postići u novorođenčadi i dojenčadi. Kako god, primjena bilo kojeg rektalnog farmaceutskog oblika zahtijeva privatni prostor i vrijeme za primjenu što nije uvijek moguće; a uz to je primjena nelagodna, a u nekim slučajevima i bolna. Farmaceutski

oblik sam po sebi može iritirati sluznicu rektuma zbog sastava pomoćnih tvari, pH ili osmolarnosti. (47)

Važno je uzeti u obzir i osobne barijere bolesnika za primjenu rektalnih oblika te kulturološke barijere i nedostatak razumijevanja potencijala ovog puta primjene. Pojedina ispitivanja istraživala su adherenciju i prihvatljivost rektalnih oblika. Pokazano je da na adherenciju utječu brojni faktori: zdravstveno stanje djeteta, informiranost ili nedostatak informiranosti od strane zdravstvenih institucija, znanje roditelja, cijena i kulturološke barijere. (47) Poznato je da postoje vrlo jaki osjećaji po pitanju rektalne primjene lijekova, naročito u Ujedinjenom Kraljevstvu (UK). Primjerice, u devedesetima u UK ispitana je prihvatljivost različitih puteva primjene u terapiji postoperativne boli. Odrasli bolesnici su se pokazali tolerantniji prema čepićima od bolničkog osoblja, iako ih većina preferira intravenski put primjene. (50) U drugom ispitivanju u UK roditelji su ocijenili rektalni put primjene najneugodnijim u usporedbi s oralnim i parenteralnim. (51) U nerazvijenim zemljama rektalni put se uglavnom slabo primjenjuje zbog nedostatka informacija i znanja, ne samo opće populacije nego i zdravstvenog osoblja. Zanimljivo, i u razvijenim zemljama je situacija raznolika; dok je u nekim zemljama rektalni put primjene preferiran za djecu, u drugim zemljama je takav put primjene nezamisliv. Primjerice, u Italiji većina roditelja djece mlađe od 6 godina preferira antipiretike u obliku čepića pred oralnim formulacijama, u odnosu na samo 27% pedijatara koji tako misle. Rektalni put primjene je čest u predškolske djece i u Kanadi i Švicarskoj (na njemačkom, francuskom i talijanskom govornom području). (47)

Čini se da je dob bolesnika glavni faktor koji utječe na prihvatljivost rektalnog puta primjene. U Švicarskoj, pedijatri uglavnom propisuju rektalne oblike u djece u dobi od 18 mjeseci do 5 godina, dok za djecu stariju od 6 godina pretežno propisuju oralne oblike. Općenito se smatra da rektalni put nije put izbora za tinejdžere. (52)

Jasno je da postoje brojni tabui po pitanju rektalne primjene lijekova, međutim oni su uglavnom stečeni i naučeni, a ne prirođeni. (47)

3.6.3 Oficinalni farmaceutski oblici

Pregledom europske, američke i japanske farmakopeje (Ph.Eur., USP i JP), jedino Ph.Eur. sadrži posebno poglavlje o rektalnim farmaceutskim oblicima, naslovljeno „*Rectal preparations/Rectalia*“. Hrvatska farmakopeja prevodi ovo poglavlje kao „Pripravci za rektum“. (15) Ph.Eur. definira pripravke za rektum kao sustave namijenjene za rektalnu primjenu s ciljem postizanja sistemskog ili lokalnog učinka. Također se mogu primjenjivati u dijagnostičke svrhe. U tablici 10. su prikazane kategorije pripravaka za rektum prema Hrvatskoj farmakopeji.

USP i JP nemaju posebno poglavlje o rektalnim farmaceutskim oblicima, ali definiraju čepiće. USP definira čepiće kao farmaceutske oblike namijenjene za primjenu u rektum. Dodatno, opisani su neki drugi oblici namijenjeni za sistemski učinak (u USP nazvani transmukozni put): gelovi, pjene, kreme, paste i masti. Nadalje, USP rječnik definira rektalni put primjene kao put primjene (mukozni) kojeg karakterizira unošenje lijeka u rektum s ciljem postizanja lokalnog ili sistemskog učinka. JP daje malo drugačiju definiciju, prema kojoj su čepići čvrsti oblici namijenjeni za primjenu u rektum ili vaginu, dok se sistemski učinak ne spominje. (47)

Tablica 10. Pripravci za rektum i podkategorije (15)

Pripravci za rektum	**Podkategorija**
Čepići	Tvrda mast Makrogoli Kakaov maslac Želatinske miksture
Kapsule za rektum	Meke želatinske kapsule s lubricirajućom ovojnicom
Otopine, emulzije i suspenzije za rektum	
Prašci i tablete za otopine i suspenzije za rektum	
Polučvrsti oblici za retkum	Masti Kreme Gelovi
Pjene za rektum	
Tamponi za rektum	

3.7 NAZALNA PRIMJENA LIJEKOVA ZA DJECU

Dostava lijeka nazalnim putem može biti koristan put primjene za djecu i prikladna je za sve pedijatrijske dobne skupine. (10) Lijekovi se nazalno mogu primijeniti s ciljem lokalnog učinka na nosnu sluznicu ili tkivo (npr. nazalni dekongestivi i protuupalni lijekovi koji se koriste kod rinitsa i alergija), ali i s ciljem sistemskog učinka. (14) Naime, nosna sluznica je bogato prokrvljena što omogućuje brz i direktan pristup sistemskoj cirkulaciji i može povećati bioraspoloživost lijeka u usporedbi s oralnim putem primjene s obzirom da se zaobilazi metabolizam prvog prolaska kroz jetru. (53) U imunizaciji, nazalni put ima prednost jer zahtijeva niže doze antigena u usporedbi s oralnim putem budući da antigeni nisu izloženi niskom pH i proteazama. Nadalje, nazalni put primjene nije invazivan, što znači da ga može primijeniti i sam bolesnik, odnosno roditelj.

Nedostaci nazalne primjene lijekova su mogućnost nastanka trenutne iritacije nosne sluznice i ograničeni volumen doze: obično je volumen doze od 50 μL do 250 μL, ovisno o proizvodu i formulaciji. Veći volumeni mogu dovesti do gubitka lijeka s mjesta primjene. Osobito je to bitno kod primjene nazalnih lijekova u djece, čije su nosne šupljine manje od odraslih. (20)

3.7.1 Farmaceutski oblici

Pri razvoju nazalnih lijekova s lokalnim učinkom naglasak je na razvoju formulacije kojom će se osigurati minimalna apsorpcija lijeka u sistemsku cirkulaciju i istodobno što dulji kontakt lijeka sa sluznicom nosa. Suprotno tomu, lijekovi kojima je cilj sistemski učinak zahtijevaju učinkovitu apsorpciju u sistemsku cirkulaciju preko nosne sluznice. Nazalni oblici mogu biti tekući, polučvrsti i čvrsti.

Kapi za nos obično dolaze pakirane u višedozne spremnike s odgovarajućim nastavkom za doziranje. Budući da se kapima za nos ne postiže pouzdanost doziranja, one nisu prikladne za potentne, sistemski djelujuće lijekove. Sprejevi za nos se pak mogu razvijati i za sistemski i lokalni učinak. Oni dolaze pakirani u bočice koje se stišću, ili u bočice koje imaju mehanizam za raspršivanje ili u spremnike pod tlakom (nazalni aerosoli). Bočice koje se stišću daju značajnu varijabilnost doza, dok spremnici pod tlakom daju visoku reproducibilnost doza i veličina raspršenih kapljica. Glavni nedostatak spremnika

pod tlakom je što raspršeni aerosol može djelovati iritirajuće na nosnu sluznicu i dodatno smanjiti površinu na koju se lijek odlaže. Bočice koje imaju mehanizam za raspršivanje se sastoje od pumpice s odmjernom komorom i potiskivačem te dolaze u više različitih varijanti koje se biraju ovisno o tehnološkim zahtjevima i zahtjevima bolesnika kojima su namijenjene. Potiskivač u formulacijama za djecu mora biti uži i manjeg volumena. Prašci za nos se primjenjuju pomoću odgovarajućeg sustava za dopremu lijeka (koji može biti aktivan i pasivan), a razvijaju se za lijekove koji su stabilniji u suhom i čvrstom obliku, kao što su primjerice peptidi i cjepiva. Aktivni sustavi imaju mehanizam koji omogućava da prašak izađe u nosnicu pod tlakom i posebno su pogodni za primjenu kod djece. (14)

Primjer nazalne primjene lijeka s ciljem postizanja lokalnog učinka je primjena kortikosteroida kao što su beklometazon dipropionat i triamcinolon acetonid u liječenju alergijskog rinitisa. (20)

Mnoge se djelatne tvari istražuju za sistemsku primjenu preko sluznice nosa. Benzodiazepini kao što je midazolam primjenjuju se intranazalno u djece za zaustavljanje epileptičkih napadaja i kao preoperativni sedativ. Ketamin se primjenjuje za sedaciju, a fentanil i diamorfin za analgeziju. (53; 54) Intranazalna primjena triptana može se iskoristiti u liječenju migrene u adolescenata, a ovaj put primjene antimigrenika ima i prednost kod bolesnika koji imaju mučnine i povraćaju. (20) Dezmopresin, peptidni hormon, također se učinkovito primjenjuje intranazalno i dobro je prihvaćen od strane bolesnika. (14) Nazalna primjena cjepiva područje je koje se sve više razvija, s obzirom da ne zahtijeva injekcijsku primjenu koja neku djecu jako uznemiruje. Cjepivo protiv influence primjer je intranazalnog cjepiva koje se široko primjenjuje. (20)

Pri razvoju intranazalnih lijekova za djecu bitno je voditi brigu o svojstvima djelatne tvari, o reproducibilnosti doza koje se mogu postići određenim sustavom za dopremu lijeka, zatim o anatomiji nosa i dozama koje su potrebne za ciljnu pedijatrijsku skupinu bolesnika. Kako bi se dostavila željena količina lijeka u nosnice bitno je da veličina nastavka za nos i volumen doza budu odgovarajući za određenu dobnu skupinu djece. Formulacija mora biti neiritirajuća i ne smije negativno djelovati na sluznicu nosa i mukocilijarni mehanizam. Ukoliko se u formulaciji koriste pospješivači apsorpcije,

potrebno je dokazati da su oni sigurni i učinkoviti u odrađenoj dobnoj skupini bolesnika kojoj je lijek namijenjen. (14)

3.8 OFTALMIČKA PRIMJENA LIJEKOVA ZA DJECU

Dostava lijeka u oko ostala je najveći izazov farmaceutske industrije, s obzirom da anatomski i fiziološki mehanizmi oka ograničavaju apsorpciju molekula do mjesta djelovanja. (55) Oftalmička primjena uključuje lokalnu primjenu, sistemsku primjenu ili direktnu intraokularnu/periokularnu injekciju. (20)

Oko se može podijeliti u prednji segment koji obuhvaća rožnicu, prednju očnu sobicu, šarenicu, stražnju očnu sobicu, cilijarno tijelo i leću te stražnji segment koji obuhvaća staklovinu, mrežnicu, pigmentni epitel i žilnicu. Farmaceutski oblik koji će se biti propisan ovisi o dijelu oka koji je potrebno liječiti. Npr. poremećaji prednjeg segmenta oka obično se liječe lokalnim pripravcima kao što su kapi ili masti za oko. Liječenje stražnjeg segmenta oka može zahtijevati sistemsku primjenu lijeka ili periokularnu ili intravitrealnu injekciju. (20; 55)

Pripravci za oko su često loše prihvaćeni od pedijatrijskih bolesnika, ali u nedostatku boljih alternativa, ovi oblici se smatraju prihvatljivima za sve dobne skupine djece. Kako bi se izbjegla uporaba konzervansa koji mogu biti potencijalno toksični za sluznicu oka, preporuka je da se za djecu razvijaju jednodozni farmaceutski oblici ili višedozni oblici koji su opremljeni u posebne višedozne spremnike koji ne zahtijevaju konzervanse. To je posebno bitno kod novorođenčadi i kada je neophodna dugotrajna primjena lijeka. (10)

3.8.1 Farmaceutski oblici

Posljednjih godina značajno je napredovao razvoj farmaceutskih oblika za okularnu primjenu kao što su polimerni implantati, diskovi, pelete, liposomi i mikrosfere. Glavni cilj ovih sustava za dopremu lijeka je omogućiti produljeno oslobađanje lijeka u oku i izbjeći primjenu injekcija u oko koje mogu dovesti do komplikacija. (20; 55) Međutim, svi ovi oblici razvijeni su za primjenu u odrasloj populaciji. Većina pedijatrijskih oftalmičkih oblika primjenjuje se lokalno, npr. antibiotici, kortikosteroidi te dilatatori zjenica koji olakšavaju pregled stražnjeg segmenta oka. (20)

Više od 90% oftalmičkih formulacija su kapi za oko. One obično dolaze u bočicama s kapaljkom koje se stišću. Kapi za oko u obliku vodenih otopina brzo se razrijede i isperu s površine oka, a samo se mali udio primijenjene doze (približno 5 %) apsorbira. Uslijed iskapavanja preobilnog volumena dio lijeka se izlijeva preko ruba donje vjeđe. (56) Kao rezultat niske bioraspoloživosti primijenjenog lijeka, obično je potrebno učestalo doziranje. To može dovesti do slabe adherencije bolesnika s obzirom da se doze mogu lako propustiti.

Mnoga djeca smatraju primjenu kapi ili masti za oko nelagodnom, pa čak i zastrašujućom i to može dodatno pridonijeti slaboj adherenciji pedijatrijskih bolesnika. Tehnika doziranja kapi ili masti za oko je stoga posebno važna u ovoj skupini bolesnika. Preporuka je da djeca leže i gledaju prema gore dok im se primjenjuje lijek. Donji očni kapak je potrebno nježno povući prema dolje čistom rukom kako bi se omogućila primjena lijeka stišćući bočicu s kapaljkom ili tubu s masti. Kada se primjenjuju kapi za oko može se koristiti čisti rupčić da pokupi prolivene kapi. Gornji kapak se ne smije doticati, a kapaljka ili rub tube ne smiju dotaknuti ni jedan dio oka. Ovo je bitno kako bi se smanjio rizik mikrobiološke kontaminacije lijeka. (20)

4 REZULTATI I RASPRAVA

4.1 SUVREMENI MEDICINSKI PROIZVODI ZA DOZIRANJE LIJEKOVA ZA DJECU

4.1.1 ORALNA PRIMJENA

Kao odgovor izazovima povezanim s točnom i ujednačenom primjenom pedijatrijskih formulacija razvijeno je preko 100 patentiranih medicinskih proizvoda za doziranje lijekova za djecu. Većina tih medicinskih proizvoda odnosi se na primjenu tekućina oralnim putem.

Medibottle® je klasična dječja bočica s oralnim dozatorom koji se proteže centralnim dijelom bočice. Bočica radi na principu da se napuni mlijekom ili drugim pićem, a dozator se napuni potrebnom dozom lijeka i onda umetne u bočicu. Dok dijete pije iz bočice klip dozatora se pomakne i oslobodi mlaz lijeka sa svakih nekoliko gutljaja mlijeka ili drugog pića. Dijete na taj način proguta lijek i istovremeno mu se usta isperu mlijekom ili drugim pićem. Ovaj medicinski proizvod je dobar za dojenčad i bebe, ali ne i za stariju djecu.

Nekoliko patenata postoji i među modificiranim dudama, gdje je potrebna doza lijeka smještena u rezervoar koji je povezan s dudom. Dojenče dobiva lijek ili sisanjem dude ili na način da roditelj stišće rezervoar što potiče izlazak tekućine u usta dojenčeta. Kao i Medibottle®, ovi medicinski proizvodi su također pogodni za dojenčad, a ne za stariju djecu. Uz to, ovi proizvodi općenito nisu jako točni s obzirom da je teško osigurati da se primijeni cijela doza i omogućuju primjenu samo malih volumena lijeka.

Razvijene su i patentirane i različite plastične žličice za oralnu primjenu lijekova za djecu. Egalet je plastična žličica koja sadrži suhu dozu lijeka zalijepljenu na žličicu. Žličica se uroni u vodu, što dovodi do bubrenja suhog lijeka u oblik sličan pasti koji onda bolesnik može primijeniti. Još je jedna slična žličica s pastom razvijena koristeći ovu tehnologiju, a sadrži djelatnu tvar nanesenu na žličicu i prekrivenu mikroperforiranom folijom. To povećava stabilnost lijekova, posebno onih koji su osjetljivi na vlagu. Nakon uranjanja žličice u vodu na nekoliko sekundi formira se pasta, folija se odstrani i lijek

se može primijeniti. Ovaj medicinski proizvod prikladan je za malu djecu i nudi praktičnost jednodoznog oblika, a također onemogućuje prolijevanje lijeka.

Tehnologija ispijanja doze (eng. *Dose Sipping Technology*) omogućuje dostavu jednodoznih malih peleta preko slamke koja se stavi u dječje piće. Bilo koje piće prikladno je za ovaj tip medicinskog proizvoda, osim tekućina koje sadrže prirodna vlakna s obzirom da ona mogu zablokirati filter na dnu slamke. Kako dijete ispija piće kroz slamku pelete dolaze do usta zajedno s tekućinom. Interna ispitivanja proizvođača (Grünenthal GmbH) pokazala su da ovaj medicinski proizvod značajno povećava adherenciju djece. Proizvod zahtijeva određena ispitivanja kompatibilnosti koja će pokazati da je piće kompatibilno s lijekom. Razvijene su i oralne štrcaljke s ovom tehnologijom koje imaju dodatni prsten koji fiksira željenu dozu i omogućuje točno doziranje. Slamka integrirana unutar ovakvog uređaja omogućuje 2 načina primjene lijeka: prethodno odmjerena doza može se ispiti skupa sa željenim pićem (koristeći špricu kao slamku) ili se može odmah dati djetetu tako da se lagano uštrca u usta.

Šalica namijenjena za gutanje tableta (eng. *pill swallowing cup*) razvijena je kako bi pomogla bolesnicima koji imaju problema s gutanjem tableta. Šalica ima poklopac i posebno dizajnirano rebrasto grlo. Bolesnik napuni šalicu do polovice pićem, stavi poklopac na šalicu i tabletu u grlo šalice. Tableta sjeda na mrežicu iznad tekućine, a bolesnik normalno pije tekućinu iz šalice čime se tableta pod kutem i pritiskom tekućine vraća natrag prema grlu i jednostavno se proguta. (20)

4.1.2 PULMONALNA PRIMJENA

4.1.2.1 Atomizatori (eng. *Nebulisers*)

Atomizatori su najčešće korišten medicinski proizvod za pulmonalnu primjenu u djece jer pomoću njih dijete može udahnuti kapljice u prirodnom ritmu disanja bez potrebe za koordinacijom.

Mlazni atomizator (eng. *jet nebuliser*) je najstariji tip atomizatora koji koristi komprimirani plin za atomizaciju tekućine. Plin je obično zrak kojeg pumpa električni kompresor. Trajanje terapije ovim uređajem je dugotrajno, obično između 5 i 15 minuta. Osim toga je i glasan, stoga se obično koristi ili

kod kuće ili u bolnicama. Veličina nastalih kapljica i doprema lijeka ovise o modelu atomizatora i obrascu disanja bolesnika.

Ultrazvučni atomizatori (eng. *ultrasonic nebuliser*) su manji od mlaznih i proizvode kapljice prolaskom ultrazvučnih valova kroz tekućinu koji nastaju u piezoelektričnom elementu na dnu rezervoara. Nedostatak mu je što izvor energije grije tekućinu, stoga nisu prikladni za primjenu proteinskih lijekova.

Najnoviji tip atomizatora je atomizator s vibrirajućom mrežicom (eng. *vibrating mesh nebuliser*) u kojem, kada je uređaj uključen, mrežica s laserski izbušenim rupicama vibrira kroz tekućinu i formira kapljice. U usporedbi s prethodnim atomizatorima ovaj ima kraće vrijeme primjene i manje ostatne volumene tekućine. (1)

AKITA® JET je novije razvijen medicinski proizvod koji se sastoji od atomizatora i elektroničke jedinice, a koji pomoću SmartCard tehnologije kontrolira i doprema zrak bolesniku u skladu s individualno razvijenim obrascima disanja. Zbog visoke cijene ovaj se uređaj uglavnom koristi kako bi se poboljšala doprema jako skupih lijekova u pluća (npr. antibiotici poput tobramicina). (20)

4.1.2.2 Odmjerno-dozni inhalatori i graničnici (eng. *Metered dose inhalers and spacers*)

Kako bi se MDI primijenili ispravno bolesnici moraju koordinirati aktivaciju uređaja i udah. To je za djecu posebno teško, stoga se koriste graničnici kao pomoćni uređaj koji zadržava aerosol dok dijete diše. Jednosmjerni udisajni ventil u graničniku mora imati mali otpor kako bi se brzo otvorio pri malim brzinama disanja. S graničnicima se, osim eliminiranja potrebe za koordinacijom udaha i aktivacije uređaja, kapljicama propelenta pruža prostor i vrijeme da ispare i uspore brzinu čime se postiže manja veličina čestica. To smanjuje orofaringealno odlaganje lijeka i moguću sistemsku apsorpciju preko probavnog sustava. Volumen graničnika je bitan, jer ako je on mnogo veći od volumena kojeg bolesnik normalno udahne tada neće biti udahnuta dovoljna doza lijeka. Razvijeni su mnogi komercijalni graničnici različitih veličina, oblika, volumena i dizajna. Te razlike u graničnicima, potom različite MDI formulacije i različiti obrasci disanja bolesnika mogu utjecati na dostavu čestica u pluća. (1)

Babyhaler je graničnik koji je posebno dizajniran za dojenčad i omogućuje vrlo jednostavnu primjenu lijeka. *Vortex* je graničnik s univerzalnim adapterom za sve konvencionalne MDI, a dolazi opremljen sa smiješnom maskom za lice. *Watchhaler* je graničnik vrlo atraktivnog dizajna koji ograničava brzinu udaha (na 15 L/min) i pruža vizualnu povratnu informaciju o uspješnosti primjene. Vrlo kreativno razvijen graničnik *Funhaler* ima unutarnji rotirajući disk i zviždaljku koji, kada dijete normalno diše, zviždi i na taj način ih ohrabruje da primijene lijek. (20)

Korist graničnika je dokazana u brojnim ispitivanjima: MDI primijenjeni skupa s graničnikom pokazali su se superiorniji od samih MDI (57), a jednako učinkoviti ili učinkovitiji od atomizatora. (58; 59)

4.1.2.3 Maske za lice (eng. *Facemasks*)

Maske za lice su pomoćni uređaji koji se često koriste s atomizatorima i graničnicima za dojenčad i malu djecu. Bitno je da maska dobro prianja na lice djeteta jer čak i slabo curenje može značajno smanjiti učinkovitost dostave lijeka. Način disanja značajno utječe na dostavu lijeka, a plakanje i vrištanje djece prilikom primjene lijeka su značajan problem, stoga je bitno razvijati pristupe koji ohrabruju djecu na normalno disanje prilikom primjene lijeka.

Osim što omogućuju dobru dostavu aerosola, brtva i oblik maske također utječu na odlaganje lijeka na lice i u oči koji moraju biti svedeni na minimum. Prilikom razvoja proizvoda bitno je voditi računa o dizajnu maske sa što manje mrtvog prostora, o obliku za koji je poželjno da se dobro sljubljuje s licem i fleksibilnosti materijala od kojih je izrađena maska. Međutim, čak i maska s najboljim prianjanjem uz lice neće biti korisna ukoliko je dijete nesuradljivo. Stoga je bitno da roditelj održi dijete smirenim prilikom primjene lijeka, odvlačeći mu pažnju igricama ili sličnim zanimacijama. (1)

4.1.2.4 Inhalatori suhog praška (eng. *Dry powder inhalers*)

Inhalatori suhog praška (DPI) su pasivni uređaju koji zahtijevaju snagu udaha bolesnika kako bi raspršili prašak inhalata. Ne preporučuju se za djecu mlađu od 4 godine s obzirom da tako mala djeca ne mogu generirati dovoljno jak protok zraka kroz uređaj. (1)

Turbuhaler® je ispitan na djeci u dobi od 3 do 16 godina s cističnom fibrozom koja su imala normalnu funkciju pluća. Doza lijeka koja je dospjela u pluća bila je proporcionalna dobi ispitanika i jačini udaha. To je razumljivo s obzirom da Turbuhaler ima relativno visok otpor protoku zraka stoga je njegova učinkovitost ovisna o protoku zraka. Dostava budesonida pomoću Turbuhalera pokazala se učinkovitijom za astmatične bolesnike u dobi od 5 do 15 godina u odnosu na isti lijek dostavljen pomoću MDI s Nebuhaler graničnikom. To se odrazilo i nižom potrebnom dozom bronhodilatatora u bolesnika koji koriste Turbuhaler. (60)

Suprotno Turbuhaleru, stvaranje aerosola uporabom Diskus™ inhalatora nije ovisno o brzini protoka zraka. (61)

4.1.2.5 Soft Mist™ inhalator

Respimat® SoftMist™ inhalator (SMI) je višedozni inhalator koji stvari finu maglicu potiskujući odmjereni volumen tekućeg lijeka kroz set malih kanala u mlaznici. Ne sadrži propelente, nego se atomizacijska energija prenosi do elastičnog uređaja pod tlakom unutar inhalatora. Relativno dugo vrijeme atomizacije (otprilike 1,2 sekunde) uzrokuje sporo kretanje stvorene maglice što smanjuje orofaringealno odlaganje lijeka u odnosu na MDI. Pokazano je da je primjena lijekova pomoću SMI najmanje jednako učinkovita i jednako sigurna kao primjena pomoću MDI s graničnikom. (62)

4.1.3 PARENTERALNA PRIMJENA

Veliki izazov u parenteralnoj primjeni lijekova za djecu je bol koja može biti povezana s ovim putem primjene i koja može dovesti do anksioznosti bolesnika, nelagode i u nekim slučajevima do loše adherencije bolesnika (npr. terapija inzulinom). Iako primjena lokalnih anestetika, pa čak i tehnika odvlačenja pažnje mogu umanjiti bol, razvijeno je više medicinskih proizvoda bez igala kako bi se ovaj problem umanjio. Ti medicinski proizvodi koriste se za potkožnu primjenu i u nekim slučajevima za intramuskularnu primjenu. Ovakvi uređaji dostavljaju lijek (tekući ili u obliku praška) pod visokim tlakom kroz vrlo mali otvor, koji onda može proći kroz kožu.

Primjeri ovakvih uređaja su PharmaJet® i Bioject® koji se koriste za primjenu velikih molekula kao što su inzulin, cjepiva i hormon rasta, ali i anestetika primjerice prije intravenske kanilacije.

SUMAVEL™ DosePro™ je uređaj razvijen za primjenu sumatriptana i odobren od strane FDA 2009. godine.

Prednost medicinskih proizvoda bez igala je u tome što mogu pridonijeti adherenciji bolesnika na način da umanje strah, a također i eliminiraju potrebu za zbrinjavanjem iskorištenih igala. Međutim, ovi uređaji mogu ponekad uzrokovati modrice i bol te varijabilnost doze kao posljedicu različitih mehaničkih svojstava kože.

Neka djeca i adolescenti doživljavaju injekcije inzulina bolnima, a neka imaju i strah od igala što može dovesti do smanjene adherencije. Kako bi se tim bolesnicima olakšala primjena inzulina razvijeni su različiti trajni kateteri (kanile), npr. Insuflon®. Takav kateter postavlja se supkutano i ostaje u tijelu 3 do 5 dana. Sastoji se od plastične cijevi sa silikonskom membranom i teflonskim kateterom. Inzulin se pomoću njega dostavlja u potkožno tkivo, a za injiciranje lijeka se mogu koristiti i penovi i štrcaljke.

Drugi način na koji inzulin može biti lakše primijenjen bolesniku jest uporaba inzulinskih pumpi. One se mogu primijeniti kod svih dobnih skupina djece i omogućuju kontinuiranu infuziju inzulina u potkožno tkivo te na taj način eliminiraju potrebu za pojedinačnim inzulinskim injekcijama. To može rezultirati manjim brojem velikih oscilacija u koncentraciji glukoze u krvi te omogućuje fleksibilnost u tome što i kada bolesnik može jesti. Nedostatak ovih uređaja jest što su skupi, zahtijevaju potpunu educiranost korisnika o primjeni lijeka i mogu ometati bolesnika s obzirom da je cijelo vrijeme povezan na pumpu. (20)

4.1.4 TRANSDERMALNA PRIMJENA

Kako bi se povećao broj lijekova koji se mogu primijeniti transdermalnim putem istražuju se različite metode koje povećavaju dostavu lijeka preko kože. Radi se o neinvazivnim metodama koje održavaju integritet *stratuum corneuma* i minimalno invazivnim strategijama koje lagano naruše barijeru *stratuum corneuma*.

4.1.4.1 Bezigličnі injektori (eng. *Needleless injectors*)

Bezigličnі injektori su medicinski proizvodi pomoću kojih se lijek u tekućem obliku pod velikom brzinom usmjeri kroz mali otvor koji je prislonjen uz kožu. Kao posljedica toga tekućina pod visokim tlakom prolazi kroz kožu bez uporabe igala, a dostava lijeka je na ovaj način brža nego klasično pomoću igala. Ovi proizvodi razvijeni su s ciljem da se otklone nedostaci klasične primjene lijekova pomoću igala te da budu sigurniji, jeftiniji i prikladniji. (63)

U bezigличne injektore spadaju mlazni injektori koji se primjenjuju za dostavu cjepiva, inzulina, sumatriptana i hormona rasta. Značajan je napredak postignut u dostavi hormona rasta na ovaj način te je već odobreno nekoliko medicinskih proizvoda (Medi-Jector®, ZomaJet® 2 Vision, SeroJet®, Genotropin® ZipTip, Cool.click™). Međutim, nelagoda i lokalne nuspojave mogu ograničiti njihovu primjenu u djece. (40)

Biojector® 2000 je bezigličnі injektor odobren od strane FDA za primjenu intramuskularnih injekcija, a može se koristiti i za potkožnu primjenu te je ispitan u kliničkim ispitivanjima i za intradermalnu primjenu. Sposobnost Biojector® 2000 injektora za intradermalnu primjenu djelomične doze inaktiviranog cjepiva poliovirusa ispitana je u usporedbi prema intramuskularnoj injekciji pune doze u 471 dojenčeta starosti 6, 10 i 14 tjedana. Manje lokalnih reakcija (otvrdnuće, crvenilo i bol) uočeno je s bezigličnim injektorom koji je bio i preferirana metoda primjene od strane roditelja. Međutim, zabilježen je slabiji imunološki odgovor kod intradermalne injekcije, moguće zbog različitih primijenjenih doza. (64)

U drugom ispitivanju na 50 pedijatrijskih ispitanika s dijabetesom u dobi od 4 do 10 godina uspoređena je primjena fiziološke otopine s bezigličnim injektorom „cool.click“ i njihovim injektorom za inzulin s iglom. Djeca su bezigličnі injektor procijenila kao jednostavniji za primjenu i ugodniji, a 74% djece ga preferira u odnosu na iglični injektor. (65)

J-Tip® je bezigličnі injektor odobren od strane FDA za induciranje lokalne anestezije. Puferirani lidokain se ovim injektorom dostavlja pod visokim tlakom iz komprimiranog uloška u dubinu od 5-8 mm u 0,2 sekunde. Ovaj sustav je uspoređen s EMLA kremom (2,5% lidokain i 2,5% prilokain) u 116

ispitanika te se pokazalo da je J-Tip® dobro podnošljiv, uzrokovao je bržu anesteziju i troškovno je isplativiji. (66)

4.1.4.2 Mikroigle (eng. *Microneedles*)

Mikroigle su još jedan primjer nove, brzo razvijajuće tehnologije. Sustav se sastoji se od mnoštva mikroizbočenja različitih oblika, obično od 25 do 2000 μm visine, pričvršćenih na podlogu. Nakon primjene na površinu kože, mikroigle kroz *stratuum corneum* stvore pukotine mikrodimenzija. S obzirom da mikroigle učinkovito nadvladaju barijeru SC, na taj način proširuju područje transdermalne primjene i na velike molekule. Međutim, budući da mikroigle omogućavaju dostavu malih doza, obično se koriste za dostavu velikih i potentnih lijekova kao što su biofarmaceutici. Smatra se da bi primjena mikroigala za dostavu antireumatika koji modificiraju bolest u pedijatrijskih bolesnika mogla biti vrlo korisna, ali ispitana je u djece tek u nekoliko slučajeva. (40)

4.1.4.3 Iontoforeza (eng. *Iontophoresis*)

Iontoforeza koristi slabu električnu struju (<0,5 $mA \cdot cm^{-2}$) kako bi poboljšala prijenos molekula kroz kožu, a može se koristiti za dostavu lijekova i za neinvazivno uzorkovanje. Ova tehnika je vjerojatno najbolje utvrđena od svih neinvazivnih metoda koje koriste izvor energije kako bi se poboljšala propusnost kože. (67) Nekoliko je medicinskih proizvoda za iontoforezu odobreno i prisutno na tržištu. Prva primjena lijeka u djece iontoforezom bila je primjena lidokaina s ciljem postizanja lokalnog anestetskog učinka prije vađenja krvi ili manjih dermatoloških zahvata. Prvotno se primjenjivao izvor struje (Iomed® Phoresor II Auto) i jednokratne elektrode koje su mogle biti ili prethodno napunjene (NumbyStuff®) ili ih je punio liječnik prije primjene otopinom 2% lidokaina i 1:100,000 epinefrina. U usporedbi s uobičajenom EMLA kremom iontoforezom se postiže brži učinak, a ponekad u djece i dublja dostava lidokaina u dermalno tkivo.

Značajan napredak bio je razvoj LidoSite® uređaja koji se sastoji od jednokatnog LidoSite® flastera koji ima rezervoar lijeka površine 5 cm^2 i LidoSite Controllera, prenosivog, mikroprocesorom kontroliranog, baterijskog izvora struje dostatnog za 99 aplikacija lijeka (1,77 mA–10 min). Ovaj

iontoforetski lidokainski sustav za dostavu je mali, jednostavan za primjenu i prethodno programiran te stoga minimalizira varijabilnost doza i brzine anestezije. (40)

Iontoforeza deksametazonfosfata, česta terapija u fizioterapiji, nedavno je ispitana za terapiju juvenilnog idiopatskog artritsa u kojem je zahvaćen čeljusni zglob, kao manje invazivna alternativa intraartikularnim steroidnim injekcijama. Ispitivanje je uključilo 28 bolesnika u dobi od 2 do 21 godine koji su većinom primili 8-10 tretmana iontoforezom. Približno 2/3 ispitanika je iskusilo poboljšanje ili normalizaciju amplitude pokreta čeljusnog zgloba i pridružene boli. (68)

Iontoforeza se može koristiti i za neinvazivno uzorkovanje lijekova i kliničkih markera. Glucowatch Biographer® je uređaj koji može pratiti razinu šećera u krvi u cijelom glikemijskom rasponu te je odobren za pedijatrijsku primjenu od strane FDA 2002. godine. Ovaj uređaj je bio prvi neinvazivni pristup koji je mogao pratiti razinu glukoze u krvi. Međutim, uporaba uređaja uzrokovala je iritacije (svrbež, oticanje i umjereni do jaki eritem) zbog čega je bilo nužno mijenjati mjesta primjene što je predstavljalo problem kod malih bolesnika. Njegovo zanimljivo svojstvo bio je tzv. „padajući alarm“ koji je signalizirao 25%-tni pad razine glukoze u krvi i moguću nadolazeću hipoglikemiju koja bi se na taj način mogla prevenirati. Međutim, kasnije je utvrđeno da slabija točnost uređaja pri nižim razinama glukoze u krvi može dovesti do većeg broja lažnih alarma. Nažalost, komercijalizacija uređaja je prekinuta 2007. godine i nije više dostupan na tržištu. (40)

4.1.4.4 Sonoforeza (eng. *Sonophoresis*)

Sonoforeza je neinvazivna metoda kojom se lijek unosi u organizam kroz kožu energijom ultrazvučnih valova. (69) SonoPrep® uređaj je ispitan u 50 djece u dobi od 5 do 10 godina s ciljem smanjenja vremena potrebnog za postizanje lokalnog anestetskog učinka nakon nanošenja EMLA kreme. Koža je tretirana SonoPrep® uređajem ili lažnom sonoforezom, a krema je potom nanesena kroz 5 minuta. Tretman SonoPrep® uređajem uzrokovao je minimalnu nelagodu i smanjio je bol uzrokovanu intravenskom kanilacijom. Međutim, skupina ispitanika je vjerojatno bila premala da bi se zabilježile rijetke nuspojave sonoforeze, a kontrolna grupa nije osjetila smanjenje boli jer 5-minutna primjena

EMLA kreme nije dovoljna za ovu svrhu. Stoga su potrebna daljnja ispitivanja kako bi se potkrijepili zaključci ovog ispitivanja. (70)

4.1.5 REKTALNA PRIMJENA

Kad se tekući ili polučvrsti pripravci primjenjuju rektalno, oni uglavnom dolaze pakirani u medicinski proizvod, ili povezani s medicinskim proizvodom koji omogućuje primjenu lijeka. Aplikator za ovakve oblike može dolaziti i odvojeno od lijeka. Aplikator je obično sličan štrcaljki s klipom, sa ili bez mogućnosti prilagodbe doze i rektalnim nastavkom od 4,4 do 6 mm.

DIASTAT AcuDial je nesterilni gel s diazepamom koji dolazi u napunjenom jednodoznom spremniku za rektalnu primjenu lijeka (eng. *prefilled unit-dose rectal delivery system*) u kojem se doza može prilagoditi. Za polučvrste oblike, rektalni nastavak se može naviti na tubu i skinuti nakon primjene te očistiti za sljedeću primjenu.

Za primjenu čepića je dovoljna jednostavna higijena prije i nakon primjene, ali može se koristiti i nastavak za prst. Zapravo je na tržištu prisutno jako malo medicinskih proizvoda za primjenu čepića i ti proizvodi nisu specifično razvijeni za djecu, iako se općenito smatra da je primjena odgovarajućeg medicinskog proizvoda povezana s boljom adherencijom bolesnika. U slučaju rektalne primjene lijekova uporaba medicinskog proizvoda za primjenu lijeka može pomoći u savladavanju fizičkih i psiholoških barijera ovog puta primjene i pomoći u postizanju jednostavnije i reproducibilnije primjene te promijeniti psihosocijalne faktore kao što su uvjerenja, motivacija i stavovi. (47)

4.1.6 NAZALNA PRIMJENA

Kao rezultat rastućeg interesa za nazalni put primjene kao alternative oralnom i parenteralnom putu primjene, razvijaju se novi medicinski proizvodi za nazalnu primjenu, ali je razvoj uglavnom usmjeren puno više na odrasle nego na djecu.

Nazalna primjena cjepiva je područje koje se sve više razvija s obzirom da se na ovaj način zaobilazi uporaba igala koje su za neku djecu (i odrasle) vrlo stresne. Cjepivo protiv gripe (FluMist®) primjer je intranazalnog cjepiva koje se široko primjenjuje.

Za primjenu lijeka u nos dostupni su različiti medicinski proizvodi. Na tržištu postoje različite šprice koje mogu dodatno imati povezan i uređaj za raspršivanje.

Koriste se i atomizacijske pumpice koje se sastoje od staklene ili polipropilenske bočice, koja sadrži lijek, i nastavka za raspršivanje te zaštitne kapice. Da bi se lijek primijenio mora se ukloniti zaštitna kapica, nastavak za raspršivanje stavi se u jednu nosnicu, druga nosnica se zatvori prstom, a bolesnik mora udahnuti na nos i istovremeno pritisnuti ovratnik oko nastavka za raspršivanje. To će dostaviti odmjerenu dozu lijeka u nosnicu. Nakon toga nastavak za raspršivanje mora se ukloniti iz nosnice i bolesnik mora izdahnuti na usta. S obzirom da je potrebna koordinacija između udaha i potiska uređaja ovo može biti neprikladno za vrlo malu djecu.

BD Accuspray™ je jednokratni nazalni sprej za jednodoznu ili dvodoznu primjenu. Lijek se nalazi u prethodno napunjenoj štrcaljki ili staklenoj bočici koja se nalazi unutar medicinskog proizvoda koji se sastoji od pokretača i držača. Da bi se uređaj koristio mora se ukloniti zaštita s nastavka za raspršivanje koji se stavi u nosnicu, a bolesnik treba nježno udahnuti kroz nos i istodobno pritisnuti klip. To uzrokuje da se tekućina iz štrcaljke ili bočice oslobodi i dostavi u obliku spreja u nos.

ViaNase™ je elektronički atomizator za tekuće pripravke. Ovaj uređaj je razvijen kako bi poboljšao veličinu kapljica i njihovu putanju s ciljem poboljšanja saturacije nosne šupljine.

OptiNose™ je medicinski proizvod za nazalnu primjenu tekućina i prašaka koji se aktivira disanjem. Bolesnik izdahne u ovaj uređaj, time se aktivira oslobađanje tekućine ili čestica praška u izdahnuti zrak koji potom kroz raspršivač ulazi u jednu nosnicu i izlazi van kroz drugu nosnicu. Pri izdisaju se automatski zatvara meko nepce te se na taj način sprječava neželjeni gubitak lijeka pri čemu lijek raspršen u jednu nosnicu ne prolazi dalje u grlo, nego kroz nosnu pregradu prolazi u drugu nosnicu. (20)

4.1.7 OFTALMIČKA PRIMJENA

Jako je malo istraživanja u području razvoja medicinskih proizvoda za primjenu kapi i masti za oko u djece. Uglavnom su inovacije u ovom području usmjerene na olakšanje primjene okularnih pripravaka

starijim bolesnicima i bolesnicima s artritisom koji imaju velikih problema sa stiskanjem i preciznim pozicioniranjem bočica s kapima za oko. Primjer takvog medicinskog proizvoda je Opticare, dozator kapi za oko koji je dizajniran na način da se može koristiti s većinom bočica. Bočica se umetne u držač koji se potom zatvori i drži bočicu na mjestu. Potom se otvori okular i ukloni čep s bočice te se okular ponovno zatvori i stavi na gornji očni kapak. Donji kapak bolesnik lagano povuče prstom prema dolje i pritisne držač kako bi istisnuo kap u oko. Nakon uporabe, bočica se ponovno zatvori čepom.

Autodrop dozator kapi za oko također je dizajniran tako da odgovara većini bočica. Ovaj medicinski proizvod ima mali nastavak koji drži donji očni kapak otvorenim kako bi se spriječilo treptanje prilikom primjene lijeka. Autodrop se otvori, odvrne se čep s bočice, otvor na vrhu dozatora se smjesti oko vrata bočice ispod navoja. Dozator se potom zatvori, bolesnik povuče donji očni kapak prema dolje i namjesti Autodrop na oko tako da nastavak koji drži očni kapak stavi uz obraz. Bolesnik mora nagnuti glavu unatrag i gledati kroz otvor te stisnuti bočicu kako bi istisnuo kap u oko. (20)

4.2 GLAVNI NAČINI MASKIRANJA OKUSA ORALNIH PRIPRAVKA S CILJEM POBOLJŠANJA ADHERENCIJE PEDIJATRIJSKIH BOLESNIKA

Prihvatljiv okus i miris oralnih pedijatrijskih farmaceutskih oblika je od velike važnost za adherenciju bolesnika. To je prepoznato od strane regulatornih tijela i postalo je ključni aspekt u razvoju pedijatrijskih farmaceutskih oblika. Mnoge djelatne tvari imaju odbojan okus i stoga je neophodno koristiti tehnike maskiranja okusa kako bi se poboljšao okus oralnih pedijatrijskih formulacija. (22)

Osim okusa i mirisa, tekstura lijeka u usnoj šupljini također igla bitnu ulogu u prihvatljivosti lijeka od strane djece. Izgled lijeka također pridonosi ukupnoj prihvatljivosti, a može također utjecati i na percepciju okusa od strane djece (npr. smeđa boja djecu podsjeća na čokoladu). (14)

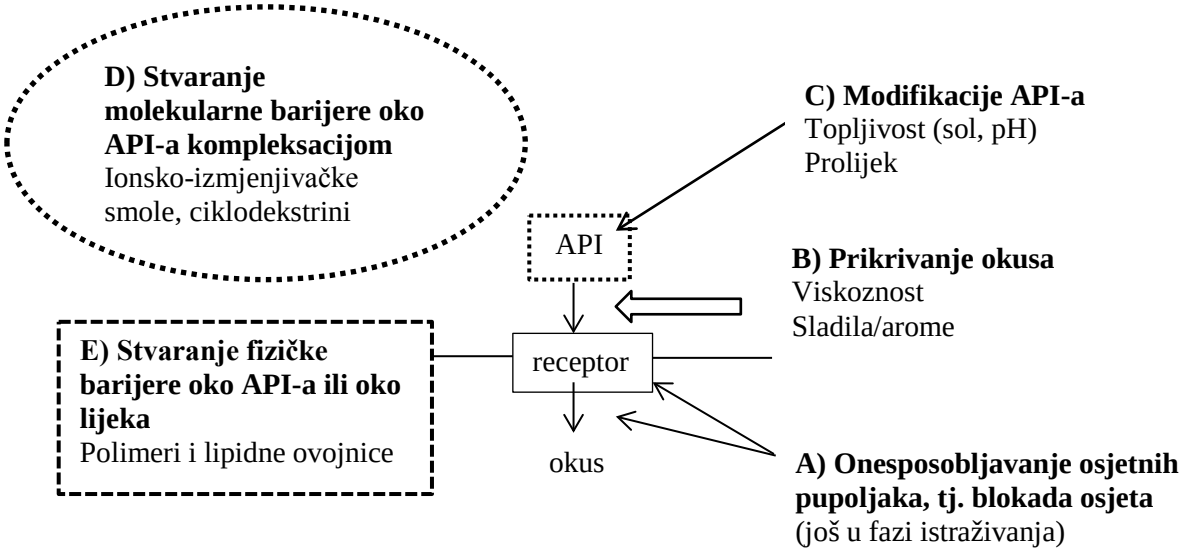
Ispitivanje koje je uključilo preko 800 pedijatara pokazalo je da je neugodan okus lijekova glavna barijera adherenciji za 90,8% bolesnika s akutnim bolestima i 83,9% bolesnika s kroničnim bolestima. (71) Prihvatljivost okusa je veliki problem s obzirom da značajan broj djelatnih tvari na tržištu i u

razvoju ima odbojan okus. To se ne smatra ključnim problemom pri razvoju oralnih oblika za odrasle koji mogu gutati tablete budući da se takve tablete mogu oblagati polimerom ili šećernom ovojnicom i na taj način maskirati okus djelatne tvari. U pedijatrijskoj populaciji postoji problem gutanja tableta zbog čega se često koriste tekući oralni oblici, tablete raspadljive u ustima ili tablete za žvakanje gdje maskiranje okusa postaje veći izazov. (22)

Osjet okusa nastaje stimulacijom specijaliziranih stanica koje su organizirane u male klastere, nazvane okusni pupoljci koji se nalaze na vrhu jezika, na naborima na stranama jezika te sa stražnje strane jezika. Ljudski fetus ima razvijene osjetne stanice u otprilike 7. ili 8. gestacijskom tjednu, a strukturno razvijeni okusni pupoljci vidljivi su oko 13. do 15. gestacijskog tjedna. Njuh se pak razvija unutar par sati nakon rođenja. (14)

Osjetni sustav razvija se s dobi te se odgovor djece na pojedine okuse razlikuje od odgovora odraslih. Osim toga, djeca imaju pojačanu preferenciju prema slatkim okusima i jače odbijaju gorke okuse. Uz to, djelatne i pomoćne tvari se različito metaboliziraju u djece i odraslih, stoga uporaba nekih pomoćnih tvari može biti neprikladna ili njihova količina može biti ograničena za primjenu u djece, što dodatno komplicira izbor pomoćnih tvari u formulacijama za djecu. (22) Djeca imaju više problema od odraslih u prepoznavanju pojedinih okusa u smjesama zbog nerazvijenih osjetnih sposobnosti djece za razlučivanje pojedinih okusa. Stoga je u pedijatrijskim formulacijama, kako bi se poboljšala prihvatljivost lijeka od strane djece, potrebno izbjegavati neobične mirise i kompleksne okusne smjese. (14)

Postoji nekoliko različitih pristupa i farmaceutskih tehnologija koje se mogu iskoristiti za maskiranje okusa djelatnih tvari u pedijatrijskim oralnim oblicima. Cilj tehnika maskiranja je prikriti odbojan okus djelatne tvari u formulaciji ili spriječiti interakciju otopljene djelatne tvari s osjetnim receptorima u ustima i grlu. Pregled tehnika maskiranja prikazan je na slici 2. (22)



Slika 2. Metode maskiranja okusa (22), API - djelatna tvar (eng. *active pharmaceutical ingredient*)

4.2.1 Blokatori gorčine i sredstva za prilagodbu okusa

Otkriveno je najmanje 25 različitih okusnih receptora. Ti receptori su genetski vrlo raznoliki, što objašnjava različitu osjetljivost na gorko unutar populacije.

Antagonisti receptora za gorko vežu se kompetitivno za specifično vezno mjesto i sprječavaju oslobađanje G-proteina gustducina. Ti antagonisti su uglavnom tvari bez okusa koji su strukturni analozi poznatih gorkih tvari pa se zato vežu za isti receptor.

Inhibicija gorčine na receptorskoj razini može se uspješno postići samo ako se gorka djelatna tvar i blokator gorčine vežu za potpuno isti receptor. Obično nije poznato koji receptor za gorko aktivira pojedina djelatna tvar, a također nije potpuno jasna niti interakcija blokatora gorčine s receptorom. Stoga je u praksi izbor blokatora gorčine uglavnom sveden na metodu pokušaja i pogrešaka.

Šira inhibicija gorčine će se vjerojatnije postići ako se blokira kasniji korak u prijenosu osjeta okusa. Blokatori gorčine mogu interferirati s koracima u prijenosu osjeta okusa nakon vezanja za receptor. Potencijalna interakcija može se dogoditi tijekom sljedećih koraka: u interakciji receptora i G-proteina (gustducina), u aktivaciji G-proteina, na razini G-protein efektora (fosfolipaza C), u stvaranju sekundarnog glasnika (cAMP) te u koraku aktivacije ionskog kanala.

Princip blokatora gorčine je relativno nov u maskiranju okusa oralnih lijekova. Mehanizam prijenosa okusa gorkog i točan mehanizam djelovanja blokatora gorčine nisu još u potpunosti razjašnjeni. Stoga je izbor blokatora gorčine za maskiranje okusa uglavnom sveden na empirijski pristup i vjerojatno će uporaba blokatora gorčine i dalje ostati izazov zbog velikog broja različitih receptora i velikog broja puteva prijenosa gorkog okusa. Zbog njihovog mehanizma djelovanja blokatori gorčine bi zahtijevali primjenu prije primjene gorkog lijeka što bi rezultiralo izazovima glede adherencije bolesnika i povećanja troška liječenja. Osjetljivost na gorko je ovisna o dobi i različita je u odraslih i djece. U budućnosti je potrebno razvijati metode ispitivanja učinkovitosti blokatora gorčine prilagođene dobi ispitanika. Također, sigurnost i učinkovitost blokatora gorčine u ljudi, posebice u djece potrebno je dalje istraživati. Zahvaljujući njihovom mehanizmu djelovanja, sredstva za prilagodbu okusa ne mogu se smatrati inaktivnim sastojcima farmaceutskog oblika, što za posljedicu može imati regulatorne implikacije. Štoviše, regulatorni status većine poznatih sredstava za prilagodnu okusa ograničava njihovu uporabu u lijekovima. Potencijalne koristi i ograničenja blokatora gorčine navedeni su u tablici 11. (22)

Tablica 11. Potencijalne koristi i ograničenja blokatora gorčine (22)

Koristi	**Ograničenja**
Potencijalno učinkovitiji u kontroliranju gorčine od klasičnih pristupa maskiranju okusa (npr. sladila i aroma).	Razumijevanje mehanizama djelovanja blokatora gorčine je trenutno ograničeno. Izbor se obično temelji na metodi pokušaja i pogrešaka.
Prevladavanje ograničenja drugih tehnologija kao što su problemi bioekvivalencije pri uporabi ovojnica.	Ograničena regulatorna prihvatljivost za uporabu u lijekovima.
Korisni za gorke djelatne tvari koje se primjenjuju bukalno i sublingvalno. Kod takvih puteva primjene trenutni pristup maskiranja okusa ograničen je na uporabu sladila i aroma.	Sigurnost primjene i toksikološki profil u odraslih i djece najčešće nepoznati.
Učinkoviti u vrlo niskim koncentracijama te su stoga pogodni za farmaceutske oblike kod kojih nije pogodna velika količina pomoćnih tvari, npr. oralni filmovi.	Mogu zahtijevati primjenu blokatora gorčine prije primjene lijeka neugodnog okusa-primjena dva odvojena farmaceutska oblika utječe na adherenciju i povećava trošak liječenja.

4.2.2 Sladila i arome

Pristup maskiranju okusa temeljen na osjetilima koristi se desetljećima budući da je to najintuitivniji pristup prikrivanju neugodnih okusa djelatnih tvari kao što su gorčina, prevelika slanoća, adstringentnost i metalni okus. Međutim, budući da će svaka tvar otopljena u slini reagirati s osjetnim receptorima i uzrokovati odgovor, ovaj pristup ne djeluje kod djelatnih tvar vrlo intenzivno odbojnog okusa i kod djelatnih tvar s intenzivnim dugotrajnim naknadnim okusom. Štoviše, vrlo je teško predvidjeti hoće li ovaj pristup uopće biti učinkovit i često se radi o metodi pokušaja i pogrešaka (koja zahtijeva više testova okusa) da bi se vidjelo koja kombinacija i količina aroma i sladila bi mogla biti učinkovita. Uobičajeni slijed razvoja maskiranja okusa, pri čemu se ispituje kompatibilnost sladila i aroma s drugim pomoćnim tvarima, stabilnost i podnošljivost, jest razvoj smjese sladila i potom dodavanje aroma za postizanje odgovarajućeg okusa i mirisa.

Razlikujemo dvije kategorije sladila: ekstenzivna (eng. *bulk*) i intenzivna sladila. Ekstenzivna sladila daju proizvodu masu i teksturu (npr. saharoza u sirupima), dok intenzivna sladila uzrokuju intenzivan okus slatkog pri vrlo niskim koncentracijama (npr. acesulfamkalij, aspartam, ciklamat, saharin, neohesperidin dihidrokalkon, steviol glikozidi). Sladila koja se koriste u lijekovima mogu biti prirodna i umjetna. Bitno je napomenuti da s regulatornog aspekta nisu sva sladila globalno prihvatljiva što ograničava broj sladila koja se mogu koristiti pri razvoju pedijatrijskog lijeka namijenjenog globalnom tržištu. Primjerice ciklamati nisu dozvoljeni u Americi, a dozvoljeni su u Kanadi i Europskoj uniji.

Različita sladila imaju različite prednosti i nedostatke u pogledu kvalitete osjeta (okus, tekstura) i mogućnostima tehnološke obrade (stabilnost ovisno o temperaturi i pH). Različita sladila imaju različitu brzinu nastupa djelovanja i potrebno je odabrati odgovarajuće sladilo ovisno o profilu okusa djelatne tvari. Tvari poput glukoze i sorbitola uzrokuju brzi osjet slatkoće, dok taumatin ima kasni nastup djelovanja. Kako bi se maskirao neugodan okus djelatne tvari u određenom farmaceutskom obliku može se koristiti i kombinacija sladila da se postigne zadovoljavajući intenzitet slatkoće u ovisnosti o vremenu, a potrebne koncentracije ovisit će o jačini i dozi lijeka te svojstvima lijeka (fizikalno stanje, topljivost). Često se koriste binarne smjese sladila radi postizanja sinergističkog

učinka, npr. apsartam-acesulfam kalij (E962) je tipična binarna smjesa koja je 350 puta slađa od šećera.

Arome mogu biti prirodne i umjetne. Prirodne arome imaju bolji okus, dok su umjetne arome lakše za karakterizaciju i kemijski su stabilnije zbog čega je smanjena varijabilnost između serija i potencijalne promjene arome unutar roka valjanosti lijeka. Arome su često kompleksne smjese i točan sastav je obično nepoznat, što može otežati procjenu kompatibilnosti s drugim tvarima u formulaciji. Arome mogu biti u tekućem obliku, te tada mogu sadržavati alkohol i/ili propilenglikol, obično u vrlo malim količinama, ili čvrstom obliku kad je aroma adsorbirana na druge pomoćne tvari kao što su maltodekstrini. Pri izboru aroma potrebno je uzeti u obzir sigurnosna pitanja kao što je potencijalni rizik od toksičnosti, alergija i senzitizacije.

Obično se koriste smjese aroma, a izbor aroma treba se temeljiti na značajkama okusa lijeka koji je potrebno maskirati. Tablica 12. prikazuje popis okusnih karakteristika proizvoda i aroma koje su najuspješnije u maskiranju tih okusnih karakteristika te popis tipova proizvoda prema indikacijama i aroma koje se najčešće koriste u tim proizvodima.

Tablica 12. Arome koje se koriste za različite okusne karakteristike proizvoda i različite tipove proizvoda (prema indikacijama) (22)

Okusne karakteristike proizvoda	**Odgovarajuća aroma**
Kiselo	Limun, limeta, grejp, naranča, višnja, jagoda
Bazično	Aniš, karamel, marakuja, breskva, banana
Gorko	Sladić, aniš, kava, čokolada, peprmint, grejp, višnja, breskva, malina
Metalno	Bobičasto voće, grejp, peprmint
Slano	Karamel, lješnjak, javor
Slatko	Vanilija, grejp, šlag, karamel, banana
Tip proizvoda	**Često korištene arome**
Lijekovi za poremećaje kiselosti	Limun, svježe i balzamične mješavine
Laksativi	Višnja, malina, sladić, aniš, naranča/vanilija smjese
Mukolitici	Naranča/limun smjese, malina
Penicilini	Višnja, malina, šumsko voće, smjese
Sulfonamidi	Vanilija, karamel, šumsko voće, marelica, višnja, kupina, banana
Sedativi	Aniš/menta smjese
Vazodilatatori	Đumbir, kava, karamel
Vitamini	Naranča, limun, klementina, ananas, tropsko voće

Međutim, relevantnost ovih podataka u izboru aroma za djecu je diskutabilna. Ovi podaci su izvedeni iz istraživanja tržišta među odraslima, a ne odražavaju dob, spol i socio-kulturološku pozadinu koji utječu na preferenciju aroma te za ove podatke nema dokaza povećane adherencije među pedijatrijskom populacijom. (22) Štoviše, istraživanje tržišta pokazuje da postoje omiljene arome koje se razlikuju od države do države. (14)

Kako bi se olakšao izbor aroma, može se koristiti pristup aromatiziranja lijeka neposredno prije primjene svake doze. To omogućuje fleksibilnost (npr. iz dana u dan, od regije do regije, kod akutnog i kroničnog doziranja), međutim trebala bi biti ispitana kompatibilnost svih potencijalnih aroma s lijekom i rok valjanosti lijeka u primjeni.

Pri izboru sladila i aroma potrebno je procijeniti rizik. Primjerice, uporaba sladila koja uzrokuju karijes može se balansirati duljinom terapije i ozbiljnošću bolesti ili jednostavnom oralnom higijenom (ispiranjem usta vodom nakon primjene lijeka). Uporaba ugljikohidrata koji imaju potencijal povećati plazmatsku koncentraciju glukoze, kao što su fruktoza, glukoza ili saharoza treba biti strogo ograničena ili čak potpuno zabranjena u djece i adolescenata s dijabetesom. Šećerni alkoholi ili polioli, uključujući hidrogenirane monosaharide (eritritol, ksilitol, sorbitol, manitol) i disaharide (izomalt, laktitol, maltitol) su slabo probavljivi ugljikohidrati te imaju potencijalne koristi kao što su: smanjenje kalorijske vrijednosti, snižavanje razine glukoze u krvi ili ne utjecanje na razinu glukoze u krvi, ne uzrokovanje karijesa. Glicerol, najjednostavniji poliol s tri ugljikova atoma, često se koristi kao slatka podloga ili suotapalo u različitim oralnim tekućim oblicima. (22) Ukoliko maksimalni oralni dnevni unos sorbitola, ksilitola, manitola, maltitola, izomalta, laktitola ili glicerola prelazi 10 g, sukladno smjernici Europske komisije *Guideline on Excipients in the Label and Package Leaflet of Medicinal Products for Human Use* (CPMP/463/00), u uputi o lijeku je potrebno navesti upozorenje o učincima ovih pomoćnih tvari na probavni sustav. (72) Fruktoza nastaje metabolizmom polisaharida kao što su saharoza i polioli (npr. sorbitol). Bolesnici s rijetkom nasljednom intolerancijom fruktoze, koji imaju nedostatak aldolaze B, ključnog enzima u metabolizmu fruktoze, trebaju izbjegavati lijekove koji u svom sastavu imaju fruktozu, saharozu, laktitol, maltitol ili srobitol. Ova intolerancija može dovesti do velike hipoglikemijske krize, oštećena jetre i bubrega, kome i smrti.

Često je potrebno koristiti intenzivna sladila kako bi se maskirao okus vrlo gorkih tvari. Sigurnosna pitanja intenzivnih sladila su drugačija od ekstenzivnih sladila budući da su njihove količine u lijekovima vrlo male. Dakle, takva sladila ne uzrokuju jako kalorijsko opterećenje, uzrokuju mali i gotovo nikakav glikemijski odgovor i ne uzrokuju karijes. Budući da je aspartam metil ester dipeptida asparaginske kiseline i fenilalanina, izvor je fenilalanina i stoga može biti štetan bolesnicima s fenilketonurijom.

„Sulfa alergija“ je termin koji se koristi za opis nuspojava na sulfonamide. Ciklamat i saharin su sulfonamidi i zato se trebaju izbjegavati u bolesnika koji imaju alergiju na sulfonamide.

Uporaba sladila i aroma je najjednostavniji i obično prvi pristup maskiranju okusa. Primjenjiv je na širok raspon čvrstih i tekućih farmaceutskih oblika i ne zahtijeva posebnu proizvodnu opremu. Bioekvivalencija obično ne predstavlja problem pri uporabi sladila i aroma, osim u slučajevima kad prolaz kroz probavni sustav može biti ubrzan. Međutim, ovo je relativno nesofisticiran pristup koji nije posebno učinkovit u maskiranju okusa jako gorkih i u vodi dobro topljivih djelatnih tvari. Arome su često složene smjese i moguće je da neće biti globalno prihvatljive s regulatorne i perspektive bolesnika. (22)

4.2.3 Prilagođavanje topljivosti djelatne tvari

Okus djelatne tvari može se osjetiti samo ako je tvar otopljena i kao takva može reagirati s okusnim receptorima u usnoj šupljini. Oralni oblici u kojima lijek ostaje neotopljen u usnoj šupljini, kao što su suspenzije, mogu osigurati maskiranje okusa djelatne tvari, budući da u njima lijek ostaje uglavnom neotopljen u podlozi i slini pa je u velikoj mjeri smanjeno vezanje za okusne receptore. Održavanje djelatne tvari u čvrstom obliku ili izbjegavanje otapanja djelatne tvari iskorištavanjem fizikalno-kemijskih svojstava različitih čvrstih oblika djelatne tvari (sol, kokristal, polimorf), kao i korištenjem prolijekova koji su slabo topljivi u podlozi ili u slini, može također osigurati maskiranje okusa.

Za djelatne tvari koje ioniziraju i topljivost im ovisi o pH sredine, iskorištavanje pKa slobodnog oblika i prilagođavanje pH formulacije tako da većina djelatne tvari ostane neionizirana, može značajno smanjiti topljivost djelatne tvari u podlozi ili otapanje u slini te poticati *in-situ* taloženje tijekom

rekonstitucije. Ovaj pristup je uspješno iskorišten u suspenzijskim formulacijama kinolon karboksilne kiseline kojima se dodaje pH modifikator L-arginin kako bi se održao alkalan pH nakon rekonstitucije u vodi. Također, u tabletama raspadljivim u ustima s ondansetronom dodaje se natrijev bikarbonat kako bi se održao alkalan medij. Još jedan primjer su suspenzije azitromicina kojima se dodaje alkalizirajuća tvar bezvodni natrijev fosfat. Kako bi se ovaj pristup mogao iskoristiti i u pedijatrijskim formulacijama, sredstva za prilagodbu pH koja se dodaju u formulaciju i njihove količine moraju biti odgovarajuće i prikladne za uporabu u djece.

Odabir drugog čvrstog oblika djelatne tvari, kao što je druga sol, kokristal ili polimorf, koji ima nisku topljivost u podlozi ili smanjeno oslobađanje, može biti jedna od tehnika kojima se maskira neugodan okus djelatnih tvari. Također, drugi čvrsti oblici djelatne tvari mogu imati i drugačiji okus pa i na taj način mogu pridonijeti poboljšanju okusa formulacije. Ovaj pristup iskorišten je s diklofenakom, ibuprofenom i buspironom. Kako bi se ovaj pristup mogao iskoristiti u lijekovima namijenjenim pedijatrijskoj populaciji, korišteni ioni i oblici kokristala moraju biti odgovarajuće sigurnosti za pedijatrijsku populaciju.

Prilagođavanje topljivosti djelatne tvari može biti učinkovito u maskiranju okusa djelatne tvari, ali nosi sa sobom neke izazove i moguće probleme o kojima treba voditi računa. Prvo, moraju se ispitati farmakokinetička svojstva i bioraspoloživost kad se radi modifikacija djelatne tvari. Drugo, održavanje djelatne tvari u neioniziranom obliku ili korištenje njezina slabo topljivog oblika ne može se uspješno iskoristiti za maskiranje okusa djelatnih tvari koje imaju nizak okusni prag (podražuju osjet okusa u vrlo niskim koncentracijama). To je zato što će i male koncentracije otopljenog lijeka u podlozi ili slini, koje su uglavnom neizbježne, prouzročiti osjet okusa. Modifikacije djelatne tvari mogu također utjecati na morfologiju čestica koja može utjecati na osjet teksture tih tvari u usnoj šupljini. Stoga je i morfologiju čestica potrebno ispitati pri modifikaciji oblika djelatne tvari. Prilagođavanje pH vrijednosti formulacije, kako bi se smanjila topljivost djelatne tvari u suspenzijskoj formulaciji, može ugroziti djelotvornost konzervansa u formulaciji s obzirom da je djelotvornost većine konzervansa ovisna o pH. Isto tako, korištenje različitih pufera treba razmotriti iz sigurnosnog aspekta zbog mogućih neželjenih učinaka korištenog pufera. Uz to, nizak pH oralnih tekućih

formulacija je povezan s razvojem zubnog karijesa i erozija zubi. Sve ove činjenice potrebno je uzeti u obzir kada se razvija formulacija kojoj se prilagođava pH. (22)

4.2.4 Kompleksacija djelatne tvari

Ionsko-izmjenjivačke smole su molekularni alat koji može vezati djelatne tvari neugodnog okusa i tako sprječiti interakciju djelatne tvari i okusnih receptora. Čvrste ionsko-izmjenjivačke smole mogu se suspendirati u ukusnoj podlozi i primijeniti djetetu u obliku tekućine ili se mogu komprimirati u tablete ili tablete raspadljive u ustima.

Ionsko-izmjenjivačke smole su polimeri visoke molekularne mase koji su uglavnom netopljivi u vodi te imaju kisele ili bazične funkcionalne grupe koje mogu reverzibilno izmjenjivati ione s vodenim otopinama. Pri izboru odgovarajuće smole za kompleksaciju djelatne tvari potrebno je razmotriti sljedeće: ionski oblik djelatne tvari mora biti suprotan ionskom obliku smole kako bi se postigla anionsko-kationska interakcija. Kompleks smole i djelatne tvari mora biti stabilan u formulaciji kako bi se izbjegao neugodan okus te kompleks ne smije disocirati u ustima (dakle mora biti stabilan pri pH 6-7), a u pH uvjetima želuca (pH<5) djelatna tvar mora brzo i potpuno disocirati iz kompleksa kako bi se spriječilo smanjenje bioraspoloživosti. Tablica 13. daje popis ionsko-izmjenjivačkih smola koje se koriste u lijekovima.

Tablica 13. Ionsko-izmjenjivačke smole koje se koriste u lijekovima i primjeri lijekova kojima je njihovom uporabom maskiran okus (22)

Pomoćna tvar	**Funkcionalna skupina**	**Ion koji se izmjenjuje**	**Primjer lijeka (farmaceutski oblik)**
Jake kisele kationsko-izmjenjivačke smole			
Stiren/divinilbenzen kopolimer	$–SO_3^-$	$–H^+$	metoklopramidklorid (tablete raspadljive u ustima)
Natrijev polistiren sulfonat USP	$–SO_3^-$	$–Na^+$	dekstormetorfanbromid (tablete raspadljive u ustima), feksofenadinklorid (pelete topljive u usitma)
Slabe kisele kationsko-izjenjivačke smole			
Polakrilin kalij USP	$–COO^-$	$–K^+$	metilensko modrilo klorid (suspenzija), kinolinsulfat (suspenzija)

Umreženi poliakrilni matriks	$–COO^-$	$–K^+$	doksilaminsukcinat (tablete raspadljive u ustima), difenhidraminklorid (tablete raspadljive u ustima)
Polakrileks smola	$–COO^-$	$–H^+$	tramadolklorid (tablete topljive u ustima), risperidon (tablete raspadljive u ustima)
Umreženi poliakrilni matriks	$–COO^-$	$–H^+$	ambroksolklorid (tablete raspadljive u ustima), etorokoksib (suspenzija)
Jake bazične anionsko-izmjenjivačke smole			
Kolestiraminska smola USP/EP	$–N^+R_3$	$–Cl^–$	
Slabe bazične anionsko-izmjenjivačke smole			
Stiren/divinilbenzen kopolimer	$–N^+R_2$	$–H^+$	

Prednost većine smola je njihova velika molekularna masa i stoga jako niska apsorpcija u probavnom sustavu. Oralna toksičnost smola koje se koriste u lijekovima je jako niska i općenito se smatraju sigurnima za primjenu. Međutim, potrebno je voditi računa o tome hoće li ion koji se oslobađa pri vezanju djelatne tvari utjecati na toksičnost i sigurnost. Primjeri uspješnog maskiranja okusa djelatnih tvari korištenjem ionsko-izmjenjivačkih smola u formulacijama prikladnim za djecu prikazani su u tablici 13.

Ciklodekstrini (CD) su ciklički oligosaharidi koji imaju strukturu sličnu šalici i mogu stvarati inkluzijske komplekse s drugim molekulama u vodenim disperzijama i čvrstom stanju. Nomenklatura ciklodekstrina izvodi se iz broja glukoznih jedinica, npr. α CD sadrži 6 jedinica, β CD 7 jedinica, a γ CD 8 jedinica glukoze. β CD se najviše primjenjuje i prvenstveno se koristi u oralnim formulacijama, dok se α CD uglavnom koristi u parenteralnim formulacijama. Ciklodekstrini su topljivi u vodi zbog visokog sadržaja hidroksilinih skupina, iako im se topljivost može dodatno povećati kemijskim modifikacijama, primjerice uvođenjem drugih funkcionalnih skupina. Unutrašnja šupljina ciklodekstrina je hidrofobna, a vanjska površina je hidrofilna. To znači da CD mogu vezati molekule različite lipofilnosti, što rezultira promjenama fizikalnih i kemijskih svojstava vezanih molekula. Iz tog razloga ciklodekstrini imaju raznoliku uporabu u različitim putevima primjene, uključujući povećanje bioraspoloživosti, topljivosti, stabilnosti djelatne tvari i maskiranje okusa djelatne tvari. Veličina molekule koja se želi kompleksirati ciklodekstrinima određuje izbor CD koji je najbolji za tu

molekulu. Smatra se da učinkovitost maskiranja okusa ciklodekstrinima ovisi o količini slobodnog lijeka. Ispitivanja na životinjama su pokazala da su oralno primijenjeni ciklodekstrini esencijalno netoksični, a smatra se da je uzrok tomu nemogućnost apsorpcije iz probavnog sustava. β CD se slabo razgrađuje u tankom crijevu, a gotovo se u potpunosti razgrađuje u debelom crijevu djelovanjem mikroflore. 2-hidroksipropil β CD (HP-β CD) se dobro podnosi u ljudi i smatra se netoksičnim nakon oralne primjene. Iz dostupne literature ne može se pronaći podatak o maksimalnom dozvoljenom dnevnom unosu ciklodekstrina u djece i beba, ali vjerojatno je da pedijatrijski bolesnici mogu pri primjeni značajnih količina ciklodekstrina dobiti dijareju.

Učinkovitost CD u maskiranju okusa ovisit će o svojstvima i dozi djelatne tvari, odabranom ciklodekstrinu te formulaciji i sastavu drugih pomoćnih tvari. Pri razvoju takvih formulacija potrebno je voditi računa o mogućem utjecaju inkluzijskih kompleksa djelatne tvari s ciklodekstrinima na farmakokinetiku i bioraspoloživost lijeka, kao i o potencijalnim interakcijama s drugim pomoćnim tvarima; primjerice s konzervansima koji se mogu natjecati za kompleksaciju s ciklodekstrinom i tako promijeniti ravnotežu kompleksa CD-djelatna tvar. Nadalje, uporaba CD nije prikladna kod visokih doza djelatne tvari, naročito ako je potreban visoki omjer CD/djelatna tvar radi maskiranja okusa. Unatoč ovim izazovima, već je odobren veliki broj lijekova koji sadrže kompleks CD-djelatna tvar, iako je u većini tih lijekova djelatna tvar kompleksirana ciklodekstrinima s ciljem povećanja topljivosti, a ne maskiranja okusa. Primjeri gorkih djelatnih tvari kojima je okus maskiran uporabom ciklodekstrina prikazani su u tablici 14., a neki od njih su i u formulacijama koje bi mogle biti prikladne za djecu. Međutim, nema puno primjera odobrenih lijekova za pedijatrijsku indikaciju u kojima je okus djelatne tvari maskiran uporabom ciklodekstrina (npr. Nicorette® ili Boots NicAssist® sublingvalne tablete u kojima je ciklodekstrinom maskiran okus nikotina te Zyrtec® tablete za žvakanje u kojima je ciklodekstrinom maskiran okus cetirizina). (22)

Tablica 14. Primjeri lijekova kojima je okus maskiran kompleksacijom s ciklodekstrinima (ispitano na ljudima) (22)

Djelatna tvar	**Ciklodekstrin**
Diklofenaknatrij	ß CD
Ekstrakt artičoke, kofein, ekstrakt gencijane,	α CD, ß CD, γ CD (sam ili vezan za kitozan)

ekstrakt aloe	
Naringin, limonin, kofein	Makromolekularni derivati ß CD i γ CD vezani za karboksimetilkitozan ili karboksimetilceluloza kitozan
Primakvin fosfat	ß CD
Famotidin	ß CD (i s HPMC kao trostruki kompleks)
Artemeter	ß CD
Levocetirizinklorid	HP-ß CD
Famotidin	ß CD, SBE*-ß CD HP-ß CD (sa ili bez povidona K30)
Rizatriptan benzoat	ß CD
Oseltamivir fosfat	ß CD
Difenhidraminklorid	α CD
Hidroksizinklorid	ß CD
Cetirizinklorid	γ CD
Klorfeniramin maleat	HP-ß CD
Epinastinkorid	

*SBE – sulfobutil eter

4.2.5 Oblaganje djelatne tvari ili farmaceutskog oblika

Za formiranje fizičke barijere oko djelatne tvari ili farmaceutskog oblika moguće je primijeniti nekoliko tehnologija.

Maskiranje okusa višedijelnih farmaceutskih oblika (minitablete, granule, pelete) može se postići oblaganjem površine čestica, peleta ili tableta ovojnicom koja se ne otapa u slini. Na taj način, djelatna tvar neugodnog okusa ne može direktno stupiti u interakciju s okusnim pupoljcima na jeziku.

Glavni preduvjet za korištenje polimerne ovojnice kao sredstva za maskiranje okusa jesu njezine značajke netopljivosti pri pH sline (pH 6-7). Veliki je broj dostupnih polimera koji se mogu koristiti za maskiranje okusa. Međutim, bitno je da profil oslobađanja djelatne tvari ostane nepromijenjen, što znači da se takva polimerna ovojnica mora otopiti u želucu (pH<5). To znači da se mogu koristiti polimeri topljivi u vodi i kiselom mediju. Stabilnost i učinkovitost maskiranja okusa polimerima topljivim u vodi može se kontrolirati debljinom filma.

Pitanje toksičnosti polimera može se postaviti ako polimer ima ionsku strukturu. Naime, polimeri koji se koriste u ovojnicama imaju visoku molekularnu masu i stoga im je ograničena apsorpcija iz probavnog sustava. Ipak, ionske funkcionalne grupe u polimeru mogu stupiti u interakciju s tkivom i

tako uzrokovati neželjene reakcije. (22) Prema "*WHO Food additives Series 26*" celuloze (uključujući etilcelulozu (EC), hidroksietilcelulozu (HEC), hidroksipropilmetilcelulozu (HPMC), metilcelulozu (MC) i karemlozu natrij) imaju nisku oralnu toksičnost i jedina zabilježena nuspojava s ovim polimerima jest laksativni učinak. (73) Drugi polimeri često korišteni u lijekovima su metakrilat kopolimeri. Različite vrste Eudragita® odobrene su i uvrštene na FDA popis "*Inactive Ingredients for Approved Drug Products*".

Bitno je napomenuti da formulacije s ovojnicom često sadrže i druge pomoćne tvari kao što su tvari koje uzrokuju nastanak pora, sredstva za kliženje i omekšivači. Stoga je bitno razmotriti sigurnost i toksičnost cijele formulacije. Tablica 15. prikazuje primjere farmaceutskih oblika prikladnih za djecu u kojima je okus maskiran uporabom polimernih ovojnica.

Tablica 15. Primjeri polimernih pomoćnih tvari korištenih za maskiranje okusa u formulacijama prikladnim za djecu (22)

Pomoćna tvar	**Lijek**	**Farmaceutski oblik**
HPMC/EC	Ibuprofen	Čestice
Hipromeloza ftalat	Eritromicin, klaritromicin	Karbopol adsorbati uklopljeni u suspenziju
HPMC/EC	Sparfloksacin	Fine granule
Makrogol poli(vinilalkohol) kopolimer Ph.Eur Etilenglikol i vinilalkohol kopolimer USP (Kollidon IR)	Paracetamol	Tablete raspadljive u ustima
Bazični butilirani metakrilat kopolimer Ph. Eur (Eudragit® E PO)	Teofilin	Tablete
Bazični butilirani metakrilat kopolimer Ph. Eur (Eudragit® E PO)	Kininsulfat	Pelete
Metilmetakrilat i dietilaminoetil metakrilat kopolimer	Ornidazol	Fine granule
Anionski metakrilat kopolimer (Eudragit® L)	Esomeprazol	Granule za oralnu suspenziju
Bazični butilirani metakrilat kopolimer Ph. Eur (Eudragit® E PO)	Terbinafin	Oralne granule/mini tablete
Bazični butilirani metakrilat kopolimer Ph. Eur (Eudragit® E PO)	Deksmetilfenidat	Pelete
EC	Tenovir	Oralne granule
EC	Natrijev valproat	Oralne granule/mini tablete
HPMC/EC	Ibuprofen	Tablete raspadljive u ustima
Polimetakrilat (Eudragit® E100)/poliakrilat disperzija 30 %	Paracetamol	Tablete raspadljive u ustima

Lipidne pomoćne tvari mogu se koristiti kako bi se postigao kontrolirani/odgođeni učinak lijeka, ali također predstavljaju i alternativu standardnim polimernim ovojnicama za maskiranje okusa, budući da zahtijevaju samo taljenje prije postupka oblaganja. S obzirom da ovaj proces oblaganja isključuje vodu, pogodan je za djelatne tvari osjetljive na vlagu, a i rizik mikrobiološke kontaminacije je smanjen na ovaj način.

Trigliceridi, smjese dugolančanih mono-, di- i triglicerida te voskovi koji se koriste kao sredstva za oblaganje pružaju nekoliko prednosti: količina potrebne pomoćne tvari je obično niža nego kod polimernih ovojnica, obično je dovoljna jedna pomoćna tvar što pojednostavnjuje formulaciju i olakšava odobravanje lijeka, plastične su tvari što znači da se neće oštetiti tijekom procesa tabletiranja, nisu topljivi u etanolu što znači da neće doći do promjene oslobađanja lijeka u prisutnosti alkohola te mogu biti prilično jeftiniji od polimernih ovojnica što smanjuje cijenu proizvoda. Za oblaganje lijekova se može koristiti veliki broj različitih lipida i tehnologija izrade, a odabir odgovarajuće pomoćne tvari zahtijeva razumijevanje fizikalno-kemijskih svojstava izabrane pomoćne tvari i njenog utjecaja na oslobađanje djelatne tvari kao i njene sposobnosti za maskiranje okusa.

Lipidi su prirodne tvari koje se većinom probavljaju u probavnom sustavu i imaju prednost u pedijatrijskim formulacijama. Lipidi koji se često koriste za oblaganje su gliceridi, tj. esteri glicerola i masnih kiselina, koji se ovisno o vrsti masne kiseline i stupnju esterifikacije, više ili manje probavljaju djelovanjem lipaza. Najvažnije lipidne pomoćne tvari koje se koriste u lijekovima prikazane su u tablici 16., a primjeri formulacija koje mogu biti prikladne za primjenu u djece i u kojima je maskiranje okusa postignuto lipidnim oblaganjem prikazane su u tablici 17.

Slanim ili gorkim djelatnim tvarima može se uspješno maskirati okus uporabom lipida ili smjesama lipida i drugih pomoćnih tvari. S obzirom da nemaju ograničenja u dozvoljenom dnevnom unosu i neupitne su sigurnosti, lipidi predstavljaju zanimljive i obećavajuće pomoćne tvari za maskiranje okusa. Međutim, ukoliko se razvija formulacija s lipidnim ovojnicama potrebno je ispitati učinak na bioraspoloživost djelatne tvari i utjecaj na uvjete čuvanja lijeka (naročito pri ubrzanim uvjetima starenja). (22)

Tablica 16. Lipidne pomoćne tvari koje se koriste za maskiranje okusa (22)

Pomoćna tvar
Hidrogenirana biljna ulja Hidrogenirano ulje sjemena pamuka Hidrogenirano palmino ulje
Parcijalni gliceridi Glicerilmonostearat Glicerildistearat Glicerildibehenat
Trigliceridi Gliceriltrimiristat Gliceriltristearat
Poligliceridi ili makrogolgliceridi Lauroil poligliceridi Stearoil poligliceridi
Voskovi/tvrda mast Karnauba vosak
Pčelinji vosak
Polietilenglikol (PEG)
Hidrogenirani koko gliceridi

Tablica 17. Primjeri formulacija prikladnih za djecu u kojima je maskiranje okusa postignuto uporabom lipidnih pomoćnih tvari (22)

Pomoćna tvar	**Lijek**	**Farmaceutski oblik**
Glicerildistearat; hidrogenirano sojino ulje	Paracetamol	Granule
Gliceriltrimiristat; glicerildistearat; glicerildibehenat; tvrda mast	Natrijev benzoat	Pelete
Hidrogenirani koko gliceridi	NXP120 Acetaminofen	Pelete Tablete za žvakanje
Gliceriltristearat	Prazikvantel	Pelete
Glicerildibehenat	Teofilin; klorokin Prazikvantel, enrofloksacin	Granule Pelete
Pčelinji vosak, cetilni alkohol	Bromheksinklorid Salbutamol	Pelete

4.3 RAZVOJ PEDIJATRIJSKIH FARMACEUTSKIH OBLIKA ZA USNU ŠUPLJINU

4.3.1 Farmaceutsko-tehnološke strategije

Ovisno o starosti pedijatrijskih bolesnika mijenja se i njihova sposobnost rukovanja različitim farmaceutskim oblicima. Primjerice, mlađi bolesnici će češće razviti disfagiju od odraslih bolesnika. Općenito, lijekovi koji dolaze u obliku tekućina malog volumena prikladni su svim dobnim skupinama, dok su čvrsti oblici uobičajeni kod adolescenata. (24) Za razliku od odraslih, kod djece je prihvatljiv okus glavni čimbenik koji određuje vrijeme kontakta lijeka sa sluznicom usne šupljine i adherenciju. (74) Točnost doziranja farmaceutskih oblika za usnu šupljinu u pedijatrijskih bolesnika je pravi izazov budući da djeca mogu progutati ili ispljunuti farmaceutski oblik prije nego što se dogodi zadovoljavajuća apsorpcija. (24) Kako bi se povećala bioraspoloživost lijeka u oblicima za usnu šupljinu, često se u formulaciju dodaju mukoadhezivni polimeri i pospješivači apsorpcije. (75; 76)

4.3.1.1 Izbor primjerenih pomoćnih tvari

Budući da su organi i metabolička funkcija kod pedijatrijskih bolesnika još uvijek u razvoju, izbor i količine pomoćnih tvari u formulaciji moraju biti pažljivo odabrani. To je prvenstveno jer pomoćne tvari mogu ostati u tijelu dulji period zbog smanjenog metaboličkog kapaciteta ili smanjenje eliminacije bubrezima, stoga dijete može biti izloženo velikom broju potencijalno toksičnih tvari.

Formulacije neugodnog okusa mogu lako dovesti do namjernog izbacivanja lijeka nakon primjene i tako ograničiti apsorpciju lijeka preko sluznice usne šupljine. Zbog toga u pedijatrijskim formulacijama treba razmotriti uporabu sladila i aroma. Prirodni šećeri kao što su saharoza, fruktoza i glukoza često se koriste u pedijatrijskim formulacijama. Međutim, budući da se ovi oblici moraju zadržati određeno vrijeme u usnoj šupljini, to može dovesti do smanjena pH vrijednosti u usnoj šupljini i posljedičnog razvoja karijesa. Stoga je preporuka održavati oralnu higijenu nakon uporabe ovih oblika. Također, uporaba formulacija koje sadrže šećer treba biti strogo zabranjena u djece i adolescenata s dijabetesom tipa I. Umjetna sladila kao što su saharin, aspratam, acesulfamkalij i sukraloza koriste se kao zamjena prirodnim šećerima u farmaceutskim pripravcima. Međutim, postoje

sigurnosna pitanja oko uporabe umjetnih sladila u djece. Šećeri i sladila potiču lučenje sline što može utjecati na obim apsorpcije lijeka. U pedijatrijske formulacije namijenjene za usnu šupljinu često se dodaju i arome. Sladila i arome mogu izazvati alergijske reakcije. Pojedina djeca mogu imati i rijetke poremećaje kao što su fenilketonurija te fruktoza ili laktoza intolerancija, te se kod takvih bolensika ne smiju primijeniti pomoćne tvari kao što su aspartam, fruktoza, saharoza ili sorbitol. (24)

4.3.1.2 Mukoadhezivni polimeri

Mukoadhezivni polimeri su nužni kako bi produžili vrijeme kontakta formulacije sa sluznicom usne šupljine. Osim što moraju biti mukoadhezivni, ti polimeri moraju biti biokompatibilni i netoksični. Mukoadhezivni polimeri prve generacije, kao što je linearni poli(etilenglikol), uzrokuju nespecifične interakcije s površinom sluznice, obično preko vodikovih veza ili elektrostatskih interakcija. Druga generacija mukoadhezivnih polimera uzrokuje specifičnije interakcije s površinom sluznice. Često se koriste derivati poli(akrilne kiseline), polimetakrilati i derivati estera celuloze. Njihova mukoadhezivna svojstva pripisuju se jakim vodikovim vezama s mucinima.

Kitozan je jedan od najšire istraženih mukoadhezivnih polimera. Kitozan je prirodni polisaharid, biorazgradivih i netoksičnih svojstava. Njegova kationska priroda daje mu mogućnost vezanja na negativno nabijene sijalinske ostatke mukusa. Kako bi mu se još poboljšala mukoadhezivna svojstva razvijeni su tiolirani polimeri koji svojim slobodnim tiolnim skupinama stvaraju disulfidne mostove s glikoproteinima mukusa i stanica s površine sluznice. Ove kovalentne interakcije pružaju jaču adheziju za sluznicu usne šupljine budući da su manje pod utjecajem pH ili ionskih svojstava okoline. (24)

4.3.1.3 Pojačivači apsorpcije lijeka

Prijenos djelatne tvari preko sluznice usne šupljine odvija se pasivnom difuzijom paracelularnim ili transcelularnim putevima. Relativno kratko zadržavanje lijeka na mjestu apsorpcije, prisutnost sloja mukusa i mala apsorpcijska površina (u usporedbi s probavnim sustavom) smanjuju bioraspoloživost lijeka. Stoga su razvijene strategije za poboljšanje prijenosa molekula preko epitelnih barijera. Tvari koje se koriste u tu svrhu pospješuju apsorpciju kroz sluznicu različitim mehanizmima. Primjerice

masne kiseline (npr. oleinska kiselina) mogu izmijeniti strukturu membrane poticanjem lipidne fluidizacije i odvajanja faza u membrani. Ciklodekstrin djeluje kao pojačivač apsorpcije na način da poveća dostupnost lijeka na površini biološke barijere. Surfaktanti (npr. natrijev dodecilsulfat) narušavaju uređenost intracelularnih lipida i integritet proteinskih domena. Žučne soli (npr. natrijev deoksikolat) uzrokuju ekstrakciju membranskih proteina ili lipida i posljedično fluidizaciju membrane te tako stvaraju vodene kanale. Inhibitori enzima (npr. aprotinin) također pojačavaju apsorpciju kroz bukalnu sluznicu. Kitozan također može pospješiti apsorpciju modulacijom čvrstih veza i tako povećati paracelularni transport. Glavni zahtjev koji pojačivači apsorpcije moraju ispuniti jest da su netoksični pri djelotvornim koncentracijama. Bilo koja nuspojava uzrokovana ovim tvarima mora biti prolazna i reverzibilna i ne smije uzrokovati trajno oštećene sluznice usne šupljine. (24)

4.3.2 Suvremeni farmaceutski oblici

Razvoj prikladnog farmaceutskog oblika za djecu je uvijek izazov. Transmukozni farmaceutski oblici uključuju bukalne i sublingvalne tablete, pastile, mukoadhezivne oblike, tekuće oblike, žvakaće gume. (14) Žvakaće gume nisu baš prikladne za bolesnike mlađe od 6 godina iz razloga što primjena ovog oblika zahtijeva sposobnost žvakanja i zadržavanja žvakaće gume u ustima bez gutanja, zbog čega mogu biti i opasne za malu djecu. Sublingvalne i bukalne tablete te pastile su čvrsti oblici koji zahtijevaju manje koordinacije, ali i dalje nisu idealni za djecu zbog rizika od gušenja i aspiracije u male djece. Tekući oblici (otopine ili suspenzije) su prikladniji za malu djecu. Glavni nedostatak tekućih oblika je relativno kratko zadržavanje na površini sluznice i lako razrjeđenje slinom zbog čega se lako progutaju i uklone s mjesta apsorpcije. (14; 24) Danas se istražuju suvremene formulacije kao što su oralni filmovi kako bi se poboljšao kontakt sa sluznicom usne šupljine i ukupna bioraspoloživost.

4.3.2.1 Bukalne i sublingvalne tablete, pastile

Čvrsti farmaceutski oblici su i dalje najpopularniji oblici za primjenu lijeka. Jedinični farmaceutski oblik može dodatno osigurati točnost doziranja što je posebno važno u pedijatrijskoj populaciji. Bukalne tablete se primjenjuju na bukalnu sluznicu (između usne i desni) gdje se otope, dok se

sublingvalne tablete primjenjuju ispod jezika. Pastile se obično stave između obraza i desni gdje bolesnik može aktivno iscrpljivati lijek. Svi ovi oblici otklanjaju potrebu za gutanjem lijeka. Bolesnicima također treba savjetovati da tablete ili pastile ne žvaču. Ovisno o obliku, tablete se ili brzo raspadnu (obično unutar 15-30 minuta kako bi omogućile brzo oslobađanje lijeka) ili se vežu na sluznicu kako bi omogućile produljeni učinak. Brzo raspadanje tableta može se osigurati dodavanjem superdezintegrirajućih tvari u formulaciju, kao što su poliplazdon, kroskarmelozanatrij i natrijev škroboglikolat. U isto vrijeme ove tablete moraju biti dovoljno robusne kako bi se oduprle fizičkoj sili koja se može dogoditi pri primjeni lijeka ili u transportu.

Volumen sline je važan čimbenik koji utječe na obim apsorpcije. Nakon što se tableta postavi na željeno mjesto za apsorpciju u usnoj šupljini, slina brzo prodire u tabletu uzrokujući brzu dezintegraciju. Smanjeno stvaranje sline može usporiti dezintegraciju i apsorpciju lijeka. Nasuprot tomu, povećano stvaranje sline može potaknuti gutanje tablete i ponovno smanjiti bioraspoloživost lijeka. Razvoj bukalnih tableta koje se brzo vežu za sluznicu usne šupljine bez uzrokovanja osjećaja nelagode kod bolesnika ostaje izazov. Uz osjećaj nelagode, okus je ključni faktor koji utječe na adherenciju bolesnika stoga je često potrebno primijeniti sladila i arome kako bi se maskirao neugodan okus nekih lijekova. (24)

4.3.2.2 Mukoadhezivni oralni filmovi

Mukoadhezivni oralni filmovi su relativno novi farmaceutski oblici koji predstavljaju sigurne jedinične farmaceutske oblike prikladne za djecu. Ovi farmaceutski oblici izgledaju poput poštanskih markica, veličine su od 1 do 3 cm^2, ali mogu biti još i dodatno produženi ako je potrebno u njih uklopiti veću dozu lijeka. Debljina im je do 1 mm kako bi primjena na sluznicu bila što lakša. U usporedbi s klasičnim tabletama, oni su jako tanki, fleksibilni i neprimjetni i zato izazivaju manju nelagodu u ustima, bolje se vežu za sluznicu i prikladni su za pedijatrijske bolesnike. Također, filmovi se otapaju brže od klasičnih bukalnih ili sublingvalnih tableta. U usporedbi s tekućim oblicima, oni pružaju veću točnost doziranja i jednostavnost primjene. Međutim, ovi oblici poprilično su osjetljivi na preveliku hidraciju što može rezultirati brzim gubitkom njihovih adhezivnih svojstava. Uz to, zbog fine strukture, filmovi imaju manji kapacitet uklapanja doze lijeka. Idealan oralni film trebao bi biti

odgovarajuće fleksibilnosti, elastičnosti, mekoće, dobrih mukoadhezivnih svojstava i otporan na pucnje prilikom pritiska u usnoj šupljini.

Ključna komponenta oralnog filma je polimer koji formira film, a koji je nužan za brzo otapanje u usnoj šupljini kako bi se osigurala brza dostava lijeka bez gubitka mukoadhezivnih svojstava; dakle potrebno je naći ravnotežu između zadovoljavajućeg otapanja i adehzije. Uz to, polimer mora osigurati adekvatnu otpornost filma kako bi se spriječilo oštećenje prilikom transporta i rukovanja farmaceutskim oblikom. Također, polimer mora biti netoksičan i ne smije iritirati sluznicu usne šupljine. Često se u mukoahezivnim filmovima koriste sljedeći polimeri: hidroksipropilmetilceluloza (HPMC), pululan, modificirani škrob, želatina, natrijev alginat, karboksimetilceluloza, karaginan i kitozan. Svi ovi polimeri stvaraju filmove i sigurni su za uporabu u ljudi. Polimer koji formira film je glavni sastojak ovih farmaceutskih oblika i obično čini najmanje 45% ukupne mase filma. (24; 77)

Oralni filmovi se obično primjenjuju na bukalnu ili sublingvalnu sluznicu, iako ima i oralnih filmova dizajniranih za primjenu na sluznicu gingive. Filmovi s topljivim matriksom su dizajnirani na način da oslobađaju lijek odmah u usnu šupljinu ili da imaju mukoadhezivni sloj koji produžuje kontakt sa sluznicom. Filmovi s netopljivim matriksom su dizajnirani tako da štite formulaciju od sline i produžuju vrijeme oslobađanja lijeka i preko 10 sati. Ovakvi filmovi s netopljivim matriksom moraju se ukloniti nakon primjene lijeka i zato su manje prikladni za djecu. Bitno je upozoriti bolesnike da se filmovi ne smiju rezati budući da to može utjecati na oslobađanje lijeka.

Na tržištu se već nalaze odobreni lijekovi u obliku oralnih filmova za odrasle (Onsolis®: fentanil citrat i Suboxone®: buprenorfin/nalokson), dok za djecu postoje na tržištu vitamini u obliku oralnih filmova. (24)

4.3.2.3 Tekući oblici

Za dostavu lijeka preko sluznice usne šupljine primjenjuju se vodene otopine i suspenzije. Iako su tekućine prikladniji oblik za mlađe bolesnike, najveće ograničenje ovog tipa farmaceutskog oblika jest što ih nije lako zadržati u usnoj šupljini i lako se može dogoditi da ih bolesnik proguta prije nego što se lijek apsorbira preko sluznice. Za poboljšanje apsorpcije lijeka iz tekućih formulacija ispituju se

mukoadhezivni polimeri kao što su kitozan i natrijev alginat. Uz to, ovi polimeri mogu povećati viskoznost tekućih formulacija što produljuje vrijeme kontakta lijeka s mjestom apsorpcije. Ponovno, okus može značajno utjecati na vrijeme zadržavanja formulacije u ustima pedijatrijskih bolesnika. Stoga se i u ovim oblicama može razmotriti primjena sladila i aroma kad je to potrebno.

Budući da površina sluznice usne šupljine i veličina usne šupljine variraju ovisno o dobi bolesnika, volumen lijeka koji se može primijeniti pedijatrijskim bolesnicima će također ovisiti o dobi djeteta. Preporuka je da se lijekovi lošeg okusa daju djeci u manjim volumenima od uobičajenih. Međutim, točnost doziranja može biti problem kad je volumen lijeka koji treba odmjeriti jako mali. Ovaj problem se može riješiti oblikovanjem tekućeg lijeka u štrcaljku napunjenu otopinom lijeka kao jedinična doza. Buccolam® (midazolamklorid) je odobreni lijek koji dolazi u obliku bukalne otopine pakirane u napunjenu oralnu štrcaljku, a koristi se u terapiji akutnih epileptičkih napadaja kod djece i dojenčadi starije od 3 mjeseca. Međutim, takav oblik povećava trošak proizvodnje lijeka. (24)

4.3.3 Pregledni prikaz gotovih lijekova i glavne terapijske prednosti njihove primjene

Budući da su bukalni i sublingvalni farmaceutski oblici povezani s visokim troškom proizvodnje, mora postojati jasna klinička korist da bi razvoj ovih oblika bio isplativ. Za sistemski učinak obično se preferira oralni put primjene s obzirom da je neinvazivan i niskog troška proizvodnje. Međutim kad oralni put primjene nije prikladan potrebno je uzeti u obzir drugi sigurni put primjene. Jedna od ključnih prednosti bukalnog ili sublingvalnog puta primjene je zaobilaženje metabolizma prvim prolaskom kroz jetru. To je posebno korisno za lijekove koji imaju nisku oralnu bioraspoloživost zbog ekstenzivnog metabolizma u jetri, međutim taj razlog nije dovoljan za razvoj oralnog transmukoznog oblika. Iako je mnogo lijekova ispitano za transkmukoznu dostavu, samo ih je nekoliko danas odobrenih i dostupnih na tržištu. Tablica 18. daje prikaz odobrenih lijekova koji se primjenjuju preko sluznice usne šupljine u pedijatrijskih bolesnika. Osim što lijek mora zadovoljiti određena fizikalno-kemijska svojstva da bi se razvijao oralni transmukozni oblik, bitno je i da postoji jasna klinička korist kako bi razvoj bio opravdan i isplativ. (24)

Tablica 18. Odobreni lijekovi koji se primjenjuju preko sluznice usne šupljine u pedijatrijskih bolesnika (24)

Djelatna tvar	**Indikacija**	**Farmaceutski oblik**	**Zaštićeni naziv lijeka**	**Dob**
Buprenorfin	Liječenje boli	Sublingvalne tablete	Temgesic®	>6 godina
Buprenorfin/nalokson	Ovisnost o opioidima	Sublingvalni film Sublingvalne tablete	Suboxone® Suboxone®	>16 godina
Fentanil	Terapija probojne boli	Pastile	Actiq®	>16 godina
Pelud trava	Alergijski rinitis na pelud trava	Sublingvalne tablete	Oralair®, Grazax®	>5 godina
Midazolam	Akutni epileptički napadaji	Bukalna otopina	Buccolam®	>3 mjeseca
Nikotin	Odvikavanje od pušenja	Sublingvalne tablete Žvakaće gume Pastile	Nicorette® Microtab Nicorette®, NiQuitin®, Nicotinell® NiQuitin®, Nicotinell®	>12 godina
Proklorperazin	Vrtoglavica, mučnina, povraćanje	Buklane tablete	Buccastem®	>12 godina

Kada je potreban brz početak djelovanja u hitnim stanjima, parenteralni put primjene je često put izbora. Iako je parenteralnim putem primjene osigurana visoka bioraspoloživost lijeka, ovaj put primjene zahtijeva sterilne uvjete i obučenost osobe koja primjenjuje lijeka. Također, injekcije su bolne i to može biti razlog nesuradljivosti, naročito djece, a moguće su i poteškoće u pristupu intravenskom putu primjene u mlađih bolesnika. To postaje problem u hitnim stanjima izvan bolnica kad je medicinsko osoblje nedostupno. Primjena lijeka preko sluznice usne šupljine u takvim situacijama postaje dobra alternativa koja je sigurna, neinvazivna i bezbolna. Bukalna i sublingvalna primjena benzodiazepina koristi se u liječenju akutnih epileptičkih napadaja u djece. (24) Najuspješniji primjer oralne transmukozne primjene antiepileptika u djece je bukalni midazolam. Zahvaljujući njegovoj maloj molekularnoj masi i visokoj lipofilnosti pri fiziološkom pH, može se postići brza apsorpcija preko sluznice usne šupljine i stoga je midazolam idealan kandidat za razvoj lijeka u obliku za transmukoznu primjenu. Nakon bukalne primjene midazolama, postiže se brzi učinak lijeka u

manje od 10 minuta s kratkim trajanjem učinka. (78) Buccolam®, buklana otopina midazolamklorida, postao je prvi lijek koji je dobio odobrenje prema novom postupku davanja odobrenja u Europskoj uniji koji je uveden stupanjem na snagu Pedijatrijske regulative (PUMA). Odobren je 2011. godine u Europskoj uniji za liječenje *status epilepticusa* i produljenih napadaja u djece i dojenčadi starije od 3 mjeseca. Prije toga, rektalni diazepam bio je jedini odobreni lijek za ove indikacije. (24)

Osim epileptičkih napadaja, hipoglikemija je još jedan čest i hitan medicinski događaj u dojenčadi i djece. Standardno liječenje hipoglikemije uključuje oralnu ili intravensku infuziju otopine glukoze. Primjena glukoze preko sublingvalne sluznice daje potencijalno učinkovitiju i jeftiniju alternativu. Bioraspoloživost sublingvalne glukoze (približno 84%) je veća od oralne glukoze (približno 38%) i usporediva je s intravenskim putem primjene te je početak djelovanja sličan intravenskom putu primjene u liječenju hipoglikemije u djece. (79)

U terapiji kronične boli gdje je potrebna ponavljana primjena analgetika, jako je bitno da put primjene uzrokuje što manje nelagode kako bi se poboljšala adherencija bolesnika, osobito djece. Probojna bol je tip boli koji se često javlja u bolesnika s karcinomom. Epizoda probojne boli je vrijeme kad je razina redovito primijenjenog analgetika u krvi ispod koncentracije potrebne za postizanje analgetskog učinka i tada bolesnici osjete iznenadnu jaku epizodu boli. Brz nastup i kratko trajanje učinka ključno je u terapiji ove vrste boli. U djece, probojna bol obično traje nekoliko sekundi do nekoliko minuta, stoga je jasno da je teško kontrolirati ovakvu bol analgeticima oralnim putem primjene. Opioidni analgetici kao što su fentanil i buprenorfin imaju relativno nisku oralnu bioraspoloživost i često se daju alternativnim putevima primjene kao što su oralni transmukozni, transdermalni i intravenski put primjene. U usporedbi s drugim neparenteralnim putevima primjene, dostava lijeka preko sluznice usne šupljine ima najmanje ograničenja i apsorpcija lijeka ovim putem je znatno predvidljivija. Fentanil je visoko potentni opiodini analgetik koji se često koristi u terapiji boli u bolesnika s karcinomom. Zbog ekstenzivnog metabolizma prvim prolaskom kroz jetru, fentanil nije prikladan za oralnu primjenu. Visoke je lipofilnosti (LogP=2,3), što ga čini prikladnim kandidatom za transmukoznu dostavu. Oralni transmukozni fentanil je bezbolna metoda primjene opioida i prihvatljiv je djeci. Bukalne pastile fentanila (Actiq®, Fentanyl Oralet®) su odobrene za terapiju probojne boli u

bolesnika s karcinomom starijih od 16 godina, dok su bukalne tablete (Effentora®, Fentora®) i sublingvalne tablete (Abstral®) odobrene za bolesnike starije od 18 godina. Buprenorfin je parcijalni μ-opioidni agonist te κ- i δ- antagonist. Ekstenzivno se metabolizira prvim prolaskom kroz jetru i oralna mu je bioraspoloživost samo 10-16%. Buprenorfin je dobar kandidat za sublingvalnu dostavu lijeka zbog njegove visoke lipofilnosti i potentnosti. Nakon sublingvalne primjene, bioraspoloživost mu je oko 50 %. Sublingvalno se buprenorfin koristi u terapiji ovisnosti o opioidima u odraslih te u terapiji umjerene do jake boli. U posljednjih godina se buprenorfin sve više primjenjuje i u pedijatrijskoj populaciji, i to u liječenju postoperativne boli, boli kod bolesnika s karcinomom, kao premedikacija i kod apstinencijskog sindroma. Primjena buprenorfina u obliku sublingvalne otopine pokazala se učinkovitom u terapiji neonatalnog apstinencijskog sindroma. Za sada su odobrene i prisutne na tržištu sublingvalne tablete buprenorfina za djecu stariju od 6 godina (Temgesic®), te sublingvalne tablete i sublingvalni film buprenorfina u kombinaciji s naloksonom za adolescente starije od 16 godina u terapiji ovisnosti o opioidima. (24)

Imunizacija je mjera prevencije bolesti koja se obično provodi u dječjoj dobi. Trenutno je parenteralni put najčešći put primjene cjepiva, a posljednjih godina se sve više ispituje primjena cjepiva preko sluznica, uključujući i suznicu usne šupljine. (80; 81) Osim što je takva primjena cjepiva neinvazivna, najveća prednost je što ovaj način cijepljenja može potaknuti sistemski imunološki odgovor i imunološki odgovor sluznice, rezultirajući tako dvostrukom razinom zaštite organizma. Lokalna imunizacija sluznice dovodi do stvaranja IgA protutijela specifičnih za taj antigen i u udaljenim sluznicama od mjesta primjene, uključujući tanko crijevo, respiratorna i genitalna tkiva, što znači da imunizacija preko oralne sluznice može pružiti zaštitu i protiv intestinalnih, respiratornih i genitalnih infekcija. Ispitivanja na životinjama su pokazala da sublingvalna primjena inaktiviranog influenca virusa može dovesti do stvaranja specifičnih IgA protutijela, a neće dovesti do povećanog stvaranja IgE protutijela što sugerira da se cijepljenjem ovim putem primjene može izbjeći opasnost od anafilaktičkog šoka ili alergijskih reakcija uzrokovanih IgE protutijelima. Međutim, potrebna su i klinička ispitivanja kako bi se potvrdila sigurnost i učinkovitost cijepljenja preko sluznice usne šupljine. (24)

Alergen-specifična imunoterapija je strategija koja se koristi u terapiji alergija posredovanih IgE protutijelima, kao što su alergije na insekte, alergijski rinits ili alergijska astma. Princip je poticanje imunosne tolerancije kroz ponavljanu primjenu specifičnog alergena. To je jedini oblik terapije alergija koji ima učinak na modifikaciju bolesti. Ovaj pristup se koristi kod odraslih i djece. Trenutno se u kliničkoj praksi koriste supkutana imunoterapija (SCIT) i sublingvalna imunoterapija (SLIT). SLIT ima prednost pred SCIT, naročito kod djece, zbog neinvazivne i jednostavnije primjene što je bitno ako je potrebna ponavljanja primjena. Točan mehanizam SLIT-a još uvijek nije poznat. Ispitivanja su pokazala da SLIT može poboljšati simptome i smanjiti broj epizoda kroz tri godine što ukazuje na učinak modifikacije bolesti. (82; 83) Smatra se da je SLIT sigurnija opcija od SCIT-a, bolje se podnosi i mogu se izbjeći ozbiljne nuspojave kao što je fatalna anafilaksija koja se može pojaviti kod supkutane primjene. Međutim, SLIT i SCIT imaju sličan profil lokalnih nuspojava kao što su svrbež, oticanje, iritacija i blagi probavni učinci. Ozbiljne nuspojave su rijetke i nisu zabilježeni smrtni slučajevi u djece. SLIT je dostupan u obliku sublingvalnih tableta i sublingvalnih kapi. Tablete ili kapi se drže pod jezikom 1-2 minute i zatim se progutaju. Do danas su odobrena dva proizvoda za SLIT u Europi: Oralair®, sublingvalne tablete koje sadrže smjesu peludi pet trava i koriste se u terapiji rinitisa uzrokovanog peludom trava sa ili bez konjuktivitisa te Grazax®, sublingvalne tablete koje sadrže pelud jedne trave i koriste se u terapiji rinitisa i konjuktivitisa uzrokovanog peludom trava. Oba lijeka su indicirana u odraslih i djece starije od 5 godina. Međutim, od strane FDA nije još odobren ni jedan lijek za sublingvalnu imunoterapiju. (24)

4.4 RAZVOJ REKTALNIH PEDIJATRIJSKIH FARMACEUTSKIH OBLIKA

4.4.1 Suvremene farmaceutsko-tehnološke strategije

Istraživanja pedijatrijskih rektalnih oblika trenutno su usmjerena na poboljšanje postojećih oblika (naročito čepića i gelova) i na razvoj farmaceutskih oblika koji se tradicionalno primjenjuju drugim putevima primjene kao što je primjerice oralni (tablete). Jasno je da je te tradicionalne oblike potrebno

prilagoditi specifičnostima rektalnog puta primjene (npr. maloj količini tekućine dostupnoj za otapanje farmaceutskog oblika). (47)

4.4.1.1 Termoosjetljivi i mukoadhezivni gelovi

Kako bi se riješili neki nedostaci klasičnih čepića, razvijaju se različite formulacijske strategije kao što su termoosjetljivi i mukoadhezivni *in situ* gelovi. Kombinacija termoosjetljivih i mukoadhezivnih svojstava u jednoj formulaciji daje mnoge prednosti. Prvo, termoosjetljiva formulacija je tekuća pri sobnoj temperaturi što olakšava njenu izradu i primjenu u rektalnu šupljinu, a pri temperaturi tijela nastaje gel na mjestu primjene. Drugo, zbog mukoadhezivnih svojstava, hidrogel koji nastane u rektalnoj šupljini se duže zadržava na sluznici i omogućava potpuno oslobađanje lijeka na mjestu apsorpcije. Ovisno o sastavu termoosjetljivih polimera u formulaciji, temperaturni prijelaz iz tekućeg u gel stanje može se namjestiti na temperaturu oko 37 °C. (47; 84; 85)

4.4.1.2 Tehnološki napreci čepića

Mukoadhezivni čepići omogućuju adheziju farmaceutskog oblika u nižim dijelovima rektuma čime se izbjegava drenaža lijeka preko gornje hemoroidalne vene (što dovodi do brzog metabolizma lijeka prvim prolaskom kroz jetru). Mukoadhezivna pomoćna tvar koja se u tu svrhu koristi je Carbomer (Carbopol®). (47) Na životinjama su već ispitani i dvoslojni mukoadhezivni čepići koji se sastoje od mukoadhezivnog prednjeg sloja koji sadrži vosak i mukoadhezivnog stražnjeg sloja koji sadrži lijek. Sloj čepića koji je pričvršćen na sluznicu ograničava apsorpciju lijeka samo u nižim dijelovima rektuma, a stražnji sloj regulira oslobađanje lijeka. Ovi dvoslojni čepići mogu se koristiti za poboljšanje bioraspoloživosti lijekova koji se značajno metaboliziraju prvim prolaskom kroz jetru. (86) (87)

Modifikacijama klasičnih čepića može se postići i kontrolirana brzina oslobađanja lijeka. Dodatkom surfaktanata u čepiće može se povećati oslobađanje lijeka. Surfaktanti kao što su polisorbat 80 (2%) i natrijev laurilsulfat (0,75%) povećavaju oslobađanje salbutamola iz čepića. (88)

Šuplji čepići s odgođenim oslobađanjem (eng. *Sustained-release hollow-type*, SR-HT) novi su oblik čepića koji sadrže natrijev alginat (Alg-Na), natrijev poliakrilat (PANa) ili poliakrilat-PANa kopolimer

(PA-PANa) kao gelirajuća sredstva. Gelirajuća tvar je kombinirana s lijekom u šupljini čepića ili ugrađena u omotač šupljeg čepića. Na ovaj način se mnoge djelatne tvari, za koje je potrebno postići produljene koncentracije u plazmi, mogu primijeniti rektalnim putem. (89)

Noviji oblici čepića uključuju i djeljive čepiće u obliku štapića (eng. *dividable stick-shaped suppositories*) s razdjelnom linijom koja omogućava dijeljenje čepića na jednake doze, čime se postiže točnije doziranje u male djece. (47)

4.4.1.3 Drugi farmaceutski oblici u razvoju

Nove dezintegrirajuće pomoćne tvari koje se koriste u tabletama raspadljivim u ustima, kao što su krospovidon ili kroskarmelozanatrij, mogu dovesti do raspada farmaceutskog oblika u minimalnoj količini tekućine (2-3 mL). (90) Te nove pomoćne tvari mogu se iskoristiti za izradu tableta raspadljivih u rektumu. Ovaj princip je iskorišten za formuliranje dvaju lijekova (artesunat i azitromicin) za hitno liječenje malarije.

Mukoadhezivni polimeri omogućili su izradu bioadhezivnih mikrosfera čija svojstva mogu povećati *in situ* stabilizaciju i poboljšati raspodjelu formulacije na sluznici te tako modificirati oslobađanje lijeka. (47)

4.4.2 Izbor pomoćnih tvari za izradu čepića

Pedijatrijski čepići sadrže uglavnom iste pomoćne tvari kao i čepići za odrasle te se sastoje od masne podloge (tvrda mast ili kakao maslac koji se tale pri temperaturi tijela) ili od podloge topljive u vodi (polietilenglikol (PEG) ili glicerinirana želatina koje se otapaju u rektumu). Izbor između ova dva tipa podloge čepića ovisi o fizikalno-kemijskim svojstvima djelatne tvari i o željenom profilu oslobađanja. Obično se lijek dispergira u podlozi u kojoj nije topljiv kako bi se olakšalo oslobađanje lijeka iz farmaceutskog oblika nakon primjene. Dakle, djelatne tvari topljive u vodi se uglavnom ugrađuju u masnu podlogu, a lipofilne djelatne tvari u podlogu topljivu u vodi. Budući da je većina djelatnih tvari koje se koriste rektalnim putem topljiva u vodi (paracetamol, diazepam, ketoprofen, midazolam, acetilsalicilatna kiselina) ili su slabe kiseline zbog čega im je ograničeno otapanje nakon oralne

primjene (diklofenak natrij, ibuprofen, indometacin), u većini slučajeva je izbor masne podloge najbolji za formuliranje čepića.

Čepići koji se sastoje od masne podloge trebali bi se taliti pri temperaturi tijela (37 °C), a nastala talina trebala bi se raspodijeliti po rektumu u tankom sloju iz kojeg lijek može difundirati i doći do sluznice. Od masnih podloga u čepićima najviše se koristi tvrda mast. Na tržištu postoje različiti tipovi tvrde masti, a imaju dvije bitne karakteristike: točka taljenja im je između 32 i 45 °C, a hidroksilni broj oko 3-50 mg KOH/g masti. Dva najznačajnija komercijalna imena za tvrdu mast su Suppocire® i Witepsol®. Temperatura taljenja čepića mora biti oko 37 °C kako bi se u njih mogle ugraditi sve vrste djelatnih tvari. Djelatne tvari koje su topljive u podlozi čepića smanjit će temperaturu taljenja podloge, zato je pri izradi takvih formulacija potrebno izabrati tvrdu mast koja ima točku taljenja višu od 37 °C. Suprotno tomu, djelatne tvari koje nisu topljive u masnoj podlozi povećavaju viskoznost masne podloge i na taj način mogu ugroziti omekšavanje čepića pri temperaturi rektuma. Da bi se smanjila viskoznost tada je potrebno u formulaciji koristiti tvrdu mast koja ima temperaturu taljenja nižu od 37 °C. Različiti tipovi tvrde masti također imaju različite vrijednosti hidroksilnog broja koje ovise o slobodnim hidroksilnim skupinama u masti. Te slobodne hidroksilne skupine potječu od djelomičnih glicerida, dakle monoglicerida, diglicerida i slobodnog glicerola. Tvrde masti s visokim hidroksilnim brojem obično kristaliziraju brže od ostalih tipova tvrde masti jer imaju viši sadržaj monoglicerida. Slobodne hidroksilne skupine također utječu na sposobnost interakcije podloge s vodom i na taj način mogu povećati oslobađanje djelatne tvari iz podloge.

Ove lipofilne pomoćne tvari su dobivene iz prirodnih biljnih ulja i dobro se podnose na rektalnoj sluznici. Tvrda mast zadovoljava preporuke za pedijatrijske pomoćne tvari budući da ona omogućuje minimalizaciju broja pomoćnih tvari u formulaciji, nema potrebe za dodavanjem aditiva te nema problema po pitanju religije i svjetonazora (za razliku od rektalnih kapsula koje sadrže želatinu). Ipak, neke masne podloge mogu sadržavati i fosfolipide (kako bi mogle ugraditi veće doze praškaste djelatne tvari), monogliceride (kako bi se ubrzalo oslobađanje lijeka) i neionske surfaktante (polisorbate, kako bi se olakšalo emulgiranje hidrofilnog lijeka u lipofilnoj podlozi). Cijena masnih podloga je relativno niska u odnosu na cijenu pomoćnih tvari koje se koriste u oralnim formulacijama,

a i tehnologija izrade čepića je vrlo jednostavna i nespecifična, što čini ove oblike široko dostupnima, u razvijenim i nerazvijenim zemljama.

Zbog klimatskih ograničenja u tropskim područjima, umjesto tvrde masti kao podloga u čepićima koristi se PEG. Takva podloga može iritirati sluznicu i uzrokovati peckanje i preosjetljivost. Zato se PEG puno rjeđe koristi u pedijatrijskim formulacijama od tvrde masti. U tim klimatskim područjima u pedijatrijskih bolesnika primjenjuju se drugi čvrsti rektalni oblici poput mekih želatinskih kapsula s lubricirajućom ovojnicom. (47)

4.4.3 Pregledni prikaz gotovih lijekova za rektalnu primjenu

Tablice 19., 20. i 21. daju pregled odobrenih lijekova za rektalnu primjenu u pedijatrijskih bolesnika na američkom, europskom i japanskom tržištu. Zanimljivo, na američkom tržištu postoji širok raspon odobrenih rektalnih oblika u odnosu na ograničen broj monografija u USP. Najčešći oblik su čepići (jedini rektalni oblik koji u USP ima monografiju), ali odobreni su i drugi oblici poput klistira, aerosola, prašaka, gelova i suspenzija. U Japanu su za rektalnu primjenu odobreni samo čepići i to samo 4 lijeka, te dobna skupina za koju je lijek indiciran nije navedena, nego je u dokumentima lijeka samo navedena pedijatrijska doza koja se određuje prema tjelesnoj težini. Europsko tržište je analizirano u pet zemalja: Francuska, Njemačka, Portugal, Španjolska i Ujedinjeno Kraljevstvo. Može se zaključiti da je na europskom tržištu najviše odobrenih farmaceutskih oblika za rektalnu primjenu u djece. Kao u SAD-u, i u Japanu i u Europi su čepići najčešći odobreni oblik za rektalnu primjenu. Paracetamol je najčešća djelatna tvar odobrena za rektalnu primjenu, a glavne indikacije u sve tri regije su analgetski, antipiretski, protuupalni, antiemetski i laksativni učinak. (47)

Tablica 19. Pedijatrijski farmaceutski oblici za rektum odobreni u SAD-u (47)

Farmaceutski oblik	**Lijek**	**Indikacije; dob**	**Broj odobrenih lijekova**
Čepići	Bisakodil	Laksativ (OTC); djeca mlađa od 6 godina uz savjet liječnika	13
Čepići	Proklorperazin	Antiemetik, antipsihotik, sedativ; od 2 godine nadalje	10
Čepići	Prometazinklorid	Antihistaminik; od 2 godine nadalje	9

Čepići	Paracetamol	Analgetik/antipiretik (OTC); djeca mlađa od 3 godine uz savjet liječnika	9
Otopina	Laktuloza	Laksativ, portalna sistemska encefelaopatija; od dojenčadi	7
Prašak	Natrijev polistiren sulfonat	Hiperkalijemija; od novorođenčadi	5
Klizma	Mesalamin	Distalni ulcerozni kolitis, proktosigmoiditis ili proktitis; nije još utvrđena pedijatrijska dob od koje se može primijeniti	4
Suspenzija	Natrijev polistiren sulfonat	Hiperkalijemija; od novorođenčadi	4
Klizma	Hidrokortizon	Ulcerozni kolitis; nije još utvrđena pedijatrijska dob od koje se može primijeniti	3
Aerosol	Hidrokortizonacetat	Ulcerozni kolitis; nije još utvrđena pedijatrijska dob od koje se može primijeniti	1
Gel	Diazepam	Antikonvulziv; od 2 godine nadalje	1
Čepići	Mesalamin	Ulcerozni kolitis; nije još utvrđena pedijatrijska dob od koje se može primijeniti	1
Čepići	Proklorperazin	Antiemetik/antipsihotik/sedativ; od 2 godine nadalje	1
Čepići	Kofein, ergotamin tartarat	Glavobolje; sigurnost i učinkovitost nisu još potvrđene	1

Tablica 20. Pedijatrijski farmaceutski oblici za rektum odobreni u Japanu (47)

Farmaceutski oblik	**Lijek**	**Indikacije; dob**	**Broj odobrenih lijekova**
Čepići	Paracetamol	Analgetik/antipiretik; 10–15 mg/kg (indikacija nije određena prema dobi, doziranje po tjelesnoj težini)	2
Čepići	Diklofenaknatrij	NSAID, od 1 godine (doziranje prema težini)	1
Čepići	Domperidon	Antiemetik; ispod 3 godine (doziranje prema tjelesnoj težini)	1
Čepići	Natrijev bikarbonat, natrijev dihidrogenfosfat bezvodni	Laksativ; indikacija nije određena prema dobi ili tjelesnoj težini	1

Tablica 21. Pedijatrijski farmaceutski oblici za rektum odobreni u Europskim zemljama: Francuska (F), Njemačka (D), Portugal (P), Španjolska (S) i Ujedinjeno Kraljevstvo (UK) (47)

Farmaceutski oblik	**Lijek**	**Indikacije**	**Zemlja**
Čepići	Paracetamol	Analgetik, antipiretik	F, D, P, S, UK
Čepići	Bisakodil	Laksativ	D, P, S, UK
Gel	Diazepam	Epilepsija	F, D, P, S, UK
Čepići	Diazepam	Epilepsija	D, P
Čepići	Diklofenaknatrij	NSAID	F, D, UK
Čepići	Glicerin	Laksativ	F, D, P, S, UK
Rektalna otopina	Glicerin	Laksativ	P, S
Čepići	Ibuprofen	NSAID, analgetik, antipiretik	D, P

5 ZAKLJUČCI

Dijete kao bolesnik izazov je u oblikovanju i razvoju lijekova. Različite dobne skupine imaju svoje farmakokinetske značajke uslijed brzog sazrijevanja, rasta i razvoja. Različiti organi i organski sustavi, kao i enzimi koji utječu na ponašanje lijekova, razvijaju se različitom brzinom, tako da se u različitim dobnim skupinama djece opažaju značajne razlike u odnosu na populaciju odraslih bolesnika. Farmakokinetski parametri u dojenčadi značajno se mijenjaju tijekom prve godine, a posebno tijekom prvih nekoliko mjeseci života. Promjene u farmakokinetici lijeka nastaju uslijed razlika u apsorpciji, distribuciji, metabolizmu i izlučivanju lijekova. Apsorpcija lijeka u dojenčadi i djece, kao i kod odraslih, uključuje protok krvi na mjestu primjene, a za oralno primijenjene lijekove važna je funkcija probavnog sustava (lučenje želučane kiseline, brzina pražnjenja želuca, peristaltika i metabolička aktivnost) koja se s vremenom mijenja i razlikuje od odraslih. Čimbenici raspodjele lijeka (vezanje za proteine plazme i udjel vode, izvanstanične tekućine i masnog tkiva) značajno se razlikuju kod djece i nedonoščadi u odnosu na odrasle osobe. Terapijska doza i sigurnost primjene lijekova koji se metaboliziraju putem jetrenih enzima u velikoj mjeri ovise o zrelosti metaboličkih enzima koji sudjeluju u reakcijama faze I i faze II metabolizma. Pri razvoju farmaceutskih oblika i medicinskih proizvoda s ciljem poboljšanja adherencije djece kao bolesnika potrebno je uvažavati farmakokinetske posebnosti lijeka s obzirom na način primjene i željeno postizanje lokalnog ili sistemskog učinka.

Idealan pedijatrijski farmaceutski oblik lijeka trebao bi imati mogućnost fleksibilnog doziranja, minimalan broj pomoćnih tvari, biti prihvatljivog okusa, siguran i jednostavan za primjenu te biti stabilan pod utjecajem svjetlosti, vlage i topline.

Prihvatljivost formulacije od strane djece poboljšava adherenciju i bitno utječe na postizanje željenog ishoda terapije. Prihvatljivost formulacije razlikuje se u pojedinim dobnim skupinama djece, kako ona rastu i sazrijevaju te kako im kognitivne i motoričke sposobnosti napreduju. Bol i neugodan osjećaj pri primjeni lijeka trebaju biti svedeni na minimum kako bi se postigla bolja adherencija djece. U starije djece i adolescenata, životni stil i pritisak vršnjaka može također utjecati na adherenciju i prihvatljivost pojedinih formulacija.

Oralna primjena lijeka u djece povezana je s brojnim specifičnostima pri razvoju takvih farmaceutskih oblika. Idealan oralni farmaceutski oblik za primjenu u djece treba osigurati točnost doziranja i biti prilagođen za primjenu u pojedinim dobnim skupinama djece. Prihvatljiv okus lijekova za oralnu primjenu u djece od velike je važnosti radi poboljšanja adherencije i ishoda liječenja. Brojne djelatne tvari imaju odbojan okus koji je potrebno maskirati specifičnim farmaceutsko-tehnološkim postupcima i učiniti ga prihvatljivim za dječju populaciju. Istodobno, pri razvoju oralnih farmaceutskih oblika posebno je važno ispitati sigurnost primjene pomoćnih tvari s obzirom da se njihov sigurnosni profil može značajno razlikovati u odnosu na sigurnosni profil u odraslih bolesnika. Iako su različiti oralni farmaceutski oblici (sirupi, oralne otopine) općenito prihvatljivi za većinu pedijatrijskih bolesnika, relativno su neprimjereni za lijekove slabe oralne bioraspoloživosti ili kada je potrebno postići brzo djelovanje lijeka. U posljednjih nekoliko godina, bukalna primjena lijeka je atraktivan način primjene u djece, prvenstveno zbog relativne jednostavnosti i neinvazivnosti primjene. Takvom primjenom lijek se apsorbira preko sluznice usne šupljine pa zaobilazi metaboličku razgradnju učinkom prvog prolaska kroz jetru, kao i kemijsku i metaboličku razgradnju u probavnom sustavu. Dobra prokrvljenost i permeabilnost sluznice usne šupljine omogućuju brzi početak djelovanja lijeka.

Rektalna primjena je dobar alternativni način primjene lijeka u odnosu na oralni put u dječjoj populaciji. Kod rektalnih farmaceutskih oblika izbjegavaju se problemi povezani s gutanjem oblika neprimjerenog oblika ili veličine te problemi vezani uz maskiranje okusa. Lijek se rektalno primjenjuje u slučaju stanja bez svijesti ili povraćanja u djece. Proizvodnja rektalnih farmaceutskih oblika je isplativa, a sirovine za njihovu izradu su sigurne i odobrene za izradu lijekova. U današnje vrijeme razvijaju se novi farmaceutski oblici i medicinski proizvodi za rektalnu primjenu lijeka (primjerice mukoadhezivni gelovi ili čepići, napunjeni jednodozni spremnici) koji uvelike poboljšavaju adherenciju djece kao bolesnika.

Transdermalni način primjene lijeka osigurava neinvazivnu i praktičnu primjenu lijeka u djece. Barijerna uloga kože u djece različitih dobnih skupina specifično ograničava prijenos lijeka u sistemsku cirkulaciju, međutim manje potrebne doze lijeka u djece olakšavaju postizanje terapijskih koncentracija, što u konačnici povoljno utječe na ishod liječenja. Suvremene metode transdermalne

primjene lijeka uz korištenje medicinskih proizvoda također su odobrene za primjenu u djece. Ipak, nezrela kožna barijera u nedonoščadi koja se intenzivno i brzo razvija relativno je veliki izazov pri razvoju primjerenih farmaceutskih oblika lijekova. Uslijed nedovoljno razvijene kožne barijere, u toj skupini bolesnika postoji veliki rizik od obimne transdermalne apsorpcije lijeka što nepovoljno utječe na sigurnosni profil lijeka.

Dojenčad i djeca čine skupinu bolesnika koji imaju jedinstvene zahtjeve u smislu pulmonalne primjene lijeka. Specifičnosti pulmonalne primjene u dječjoj dobi uključuju: mali volumen pluća, vrlo promjenjive značajke disanja, gubitak lijeka pri udisanju i sl. Medicinski proizvodi za primjenu lijeka u pluća udisanjem uglavnom su razvijeni za populaciju odraslih bolesnika pa su dodatno prilagođeni za primjenu lijeka u dječjoj dobi. U budućnosti je potrebno provesti dodatna ispitivanja odlaganja udahnutih čestica lijeka u plućima djece, a s ciljem dodatnog prilagođavanja medicinskih proizvoda namijenjenih pulmonalnoj primjeni, odnosno poboljšanja adherencije bolesnika i ishoda liječenja.

Pri razvoju parenteralnih farmaceutskih oblika za djecu bitno je pripaziti na maksimalno volumno opterećenje koje pedijatrijski bolesnici mogu primiti intravenskim putem te voditi računa o veličini igle kojom se lijekovi primjenjuju. Također, preporuka je razvijati „pedijatrijske veličine“ bočica kako bi se izbjegla višestruka razrjeđivanja i primjena premalih volumena lijeka što lako može dovesti do medikacijskih pogrešaka.

Dostava lijeka nazalnim putem može biti koristan put primjene za djecu s ciljem postizanja lokalnog učinka na nosnu sluznicu ili tkivo, ali i s ciljem sistemskog učinka. Mnoge se djelatne tvari istražuju za sistemsku primjenu preko sluznice nosa, a cjepivo protiv influence primjer je intranazalnog cjepiva koje se široko primjenjuje. Pri razvoju intranazalnih lijekova za djecu bitno je voditi brigu o reproducibilnosti doza koje se mogu postići određenim sustavom za dopremu lijeka, a kako bi se dostavila željena količina lijeka u nosnice bitno je da veličina nastavka za nos i volumen doza bude odgovarajući za određenu dobnu skupinu djece.

Dostava lijeka u oko ostala je najveći izazov farmaceutske industrije, s obzirom da je građa oka takva da ograničava apsorpciju molekula do mjesta djelovanja. Kako bi se izbjegla uporaba konzervansa koji

mogu biti potencijalno toksični za sluznicu oka, preporuka je da se za djecu razvijaju jednodozni farmaceutski oblici ili višedozni oblici koji su opremljeni u posebne višedozne spremnike koji ne zahtijevaju konzervanse.

Kako bi se osigurala točnost, jednostavnost i minimalna invazivnost doziranja u novije se vrijeme razvijaju brojni medicinski proizvodi za oralnu, pulmonalnu, parenteralnu, transdermalnu, rektalnu, nazalnu i oftalmičku primjenu farmaceutskih oblika lijekova, a s osnovnim ciljem poboljšanja adherencije djece kao bolesnika i unaprjeđenja ishoda liječenja.

6 LITERATURA

1. Kwok PCL, Chan HK. Delivery of inhalation drugs to children for asthma and other respiratory diseases. Advanced Drug Delivery Reviews 2014;73:83–88.

2. Pozas M, Rodriguez M, Valls I Soler A, Vozmediano V. Considerations about paediatric dosing: From birth to adulthood, pharmacokinetics and pharmacodynamics. International Journal of Pharmaceutics 2014;469:238-239.

3. Allegaert K. Neonates need tailored drug formulations. World Journal of Clinical Pediatrics 2013;2:1-5.

4. Turner MA, Catapano M, Hirschfeld S, Giaquinto C. Paediatric drug development: The impact of evolving regulations. Advanced Drug Delivery Reviews2014;73:2–13.

5. World Health Organization: Children's medicines: A situational analysis, 2011, preuzeto sa stranice http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s20020en/s20020en.pdf, datum pristupa stranici 11.12.2015.

6. Winzenburg G. More than 5 years of European Paediatric Regulation: Statistics and industrial experience. International Journal of Pharmaceutics 2014;469:260-262.

7. European Comission, Health: General report on experience acquired as a result of the application of the paediatric regulation, preuzeto sa stranice http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2013_com443/paediatric_report-com(2013)443_en.pdf, datum pristupa stranici 11.12.2015.

8. European Medicines Agency: Formulation Working Group, preuzeto sa stranice http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000500.jsp&mid=WC0b01ac05803eb94e, datum pristupa stranici 11.12.2015.

9. Sosnik A, Carcaboso AM. Nanomedicines in the future of pediatric therapy. Advanced Drug Delivery Reviews 2014;73:140-161.

10. European Medicines Agency: Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use, EMA/CHMP/QWP/805880/2012 Rev. 2, 2013, preuzeto sa stranice http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/07/WC500147002.pdf, datum pristupa stranici 16.12.2015.

11. Kozarewicz P. Regulatory perspectives on acceptability testing of dosage forms in children. International Journal of Pharmaceutics 2014;469:245-248.

12. Debotton N, Dahan A. A mechanistic approach to understanding oral drug absorption in pediatrics: an overview of fundamentals. Drug Discovery Today 2014;19:1322-1336.

13. Batchelor HK, Fotaki N, Klein S. Paediatric oral biopharmaceutics: Key considerations and current challenges. Advanced Drug Delivery Reviews 2014;73:102-126.

14. European Medicines Agency: Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population, EMEA/CHMP/PEG/194810/2005, 2006, preuzeto sa stranice http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003782.pdf, datum pristupa stranici 17.12.2015.

15. HALMED. Hrvatska farmakopeja 3.0; 2014, preuzeto sa stranice http://farmakopeja.halmed.hr/index.php?r=Menu, datum pristupa stranici 03.12.2015.

16. Johnson TN, Thomson M. Intestinal Metabolism and Transport of Drugs in Children: The Effects of Age and Disease. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2008;47:3-10.

17. Fakhoury M, Litalien C, Medard Y i sur. Localization and mRNA expression of CYP3A and P-glycoprotein in human duodenum as a function of age. Drug Metabolism and disposition 2005;33:1603-1607.

18. Slavkova M, Breitkreutz J. Orodispersible drug formulations for children and elderly. European Journal of Pharmaceutical Sciences 2015;75:2-9.

19. Kluk A, Sznitowska M, Brandt A i sur. Can preschool-aged children swallow several minitablets at a time? Results from a clinical pilot study. International Journal of Pharmaceutics 2015;485:1-6.

20. Walsh J, Bickmann D, Breitkreutz J, Chariot-Goulet M. Delivery devices for the administration of paediatric formulations: Overview of current practice, challenges and recent developments. International Journal of Pharmaceutics 2011;415:221– 231.

21. Soulele K, Macheras P. Milk as a medium for pediatric formulations: Experimental and regulatory aspects. International Journal of Pharmaceutics 2015;492:344-345.

22. Walsh J, Cram A, Woertz K i sur. Playing hide and seek with poorly tasting paediatric medicines: Do not forget the excipients. Advanced Drug Delivery Reviews 2014;73:14–33.

23. Salunke S, Brandys B, Giacoia G, Tuleu C. The STEP (Safety and Toxicity of Excipients for Paediatrics) database: Part 2 – The pilot version. International Journal of Pharmaceutics 2013;457:310-322.

24. Lam JK, Xu Y, Worsley A, Wong IC. Oral transmucosal drug delivery for pediatric use. Advanced Drug Delivery Reviews 2014;73:50-62.

25. Bagan J, Paderni C, Termine N i sur. Mucoadhesive Polymers for Oral Transmucosal Drug Delivery: A Review. Current Pharmaceutical Design 2012;18:5497-5514.

26. Shulman JD. Prevalence of oral mucosal lesions in children and youths in the USA. Internation Journal of Paediatric Dentistry 2005;15:89-97.

27. Majorana A, Bardellini E, Flocchini P, Amadori F, Conti G, Campus G. Oral mucosal lesions in children from 0 to 12 years old: ten years' experience. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology 2010;110:e13-e18.

28. Below A, Bickmann D, Breitkreutz J. Assessing the performance of two dry powder inhalers using an idealized pediatric upper airway model. International Journal of Pharmaceutics 2013; 444:169– 174.

29. Price D, Bosnic-Anticevich S, Briggs A i sur. Inhaler competence in asthma: Common errors, barriers to use and recommended solutions. Respiratory Medicine 2013;107:37-46.

30. Giraud V, Roche N. Misuse of corticosteroid metered-dose inhaler is associated with decreased asthma stability. European Respiratory Journal 2002;19:246-251.

31. Amirav I, Newhouse MT. Deposition of small particles in the developing lung. Paediatric Respiratory Reviews 2012;13:73-78.

32. European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare. Preparation for inhalation. 01/2012:0671. European Pharmacopoeia 8.0;2014, vol. I, str. 800-805

33. Pedersen S, Dubus JC, Crompton GK. The ADMIT series--issues in inhalation therapy. 5) Inhaler selection in children with asthma. Primary Care Respiratory Journal 2010;19:209-216.

34. Newman SP, Brown J, Steed KP, Reader SJ, Kladders H. Lung deposition of fenoterol and flunisolide delivered using a novel device for inhaled medicines: comparison of

RESPIMAT with conventional metered-dose inhalers with and without spacer devices. Chest 1998;113:957–963.

35. Adachi YS, Adachi Y, Itazawa T, Yamamoto J, Murakami G, Miyawaki T. Ability of preschool children to use dry powder inhalers as evaluated by In-Check Meter. Pediatrics International 2006;48:62-65.

36. Ghaleb MA, Barber N, Franklin BD, Wong IC. The incidence and nature of prescribing and medication administration errors in paediatric inpatients. Archives of Disease in Childhood 2010;95:113-118.

37. Jakobsson T, Shulman R, Gill H, Taylor K. The Impact of Insulin Adsorption onto the Infusion Sets in the Adult Intensive Care Unit. Journal of Diabetes Science and Technology 2009;3:213–214.

38. Gnanalingham MG, Newland P, Smith CP. Accuracy and reproducibility of low dose insulin administration using pen-injectors and syringes. Archives of Disease in Childhood 1998;79:59–62.

39. Diggle L, Deeks JJ, Pollard AJ. Effect of needle size on immunogenicity and reactogenicity of vaccines in infants: randomised controlled trial. British Medical Journal 2006;333:571.

40. Delgado-Charro MB, Guy RH. Effective use of transdermal drug delivery in children. Advanced Drug Delivery Reviews 2014;73:63–82.

41. Watkinson AC. A Commentary on Transdermal Drug Delivery Systems in Clinical Trials. Journal of Pharmaceutical Scciences 2013;102:3082–3088.

42. Aggett PJ, Cooper LV, Ellis SH, McAinsh J. Percutaneous absorption of chlorhexidine in neonatal cord care. Archives of Disease in Childhood 1981;56:878–880.

43. Peleg O, Bar-Oz B, Arad I. Coma in a premature infant associated with the transdermal absorption of propylene glycol. Acta Paediatrica 1998;87:1195–1196.

44. Allen A, Siegfried E, Silverman R i sur. Significant absorption of topical tacrolimus in 3 patients with Netherton syndrome. Archives of Dermatology 2001;137:747–750.

45. Turpeinen M, Salo OP, Leisti S. Effect of percutaneous absorption of hydrocortisone on adrenocortical responsiveness in infants with severe skin disease. British Journal of Dermatology 1986;115:475–484.

46. Turpeinen M. Absorption of hydrocortisone from the skin reservoir in atopic dermatitis. British Journal of Dermatology 1991;124:358–360.

47. Jannin V, Lemagnen G, Gueroult P, Larrouture D, Tuleu C. Rectal route in the 21st Century to treat children. Advanced Drug Delivery Reviews 2014;73:34-49.

48. Mota DM, Barros AJ, Matijasevich A, Santos IS. Longitudinal study of sphincter control in a cohort of Brazilian children. Jornal de Pediatria 2010;86:429–434.

49. Jantzen JP, Diehl P. Rectal administration of drugs, with special reference to anesthesiology. Anaesthesist 1991;40:251-261.

50. Colbert SA, O'Hanlon D, McAnena O, Flynn N. The attitudes of patients and health care personnel to rectal drug administration following day case surgery. European Journal of Anaesthesiology 1998;15:422-426.

51. Seth N, Llewellyn NE, Howard RF. Parental opinions regarding the route of administration of analgesic medication in children. Pediatric Anesthesia 2000;10:537–544.

52. Lava SA, Simonetti GD, Ramelli GP, Tschumi S, Bianchetti MG. Symptomatic Management of Fever by Swiss Board-Certified Pediatricians: Results From a Cross-Sectional, Web-Based Survey. Clinical Therapeutics 2012;34:250-256.

53. Goldman RD. Intranasal Drug Delivery for Children with Acute Illness. Current Drug Therapy 2006;1:127–130.

54. Wilson JA, Kendall JM, Cornelius P. Intranasal diamorphine for paediatric analgesia: assessment of safety and efficacy. Journal of Accident & Emergency Medicine 199;14:70–72.

55. Yasukawa T, Ogura Y, Sakurai E, Tabata Y, Kimura H. Intraocular sustained drug delivery using implantable polymeric devices. Advanced Drug Delivery Reviews 2005;57:2033–2046.

56. Gaudana R, Jwala J, Boddu SH, Mitra AK. Recent Perspectives in Ocular Drug Delivery. Pharmaceutical Research 2009;26:1197–1216.

57. Cunningham SJ, Crain EF. Reduction of Morbidity in Asthmatic Children Given a Spacer Device. Chest 1994;106:753–757.

58. Lin YZ, Hsieh KH. Metered dose inhaler and nebuliser in acute asthma. Archives of Disease in Childhood 1995;72:214-218.

59. Parkin PC, Saunders NR, Diamond SA, Winders PM, Macarthur C. Randomised trial spacer v nebuliser for acute asthma. Archives of Disease in Childhood 1995;72:239–240.

60. Agertoft L, Pedersen S. Importance of the inhalation device on the effect of budesonide. Archives of Disease in Childhood. 1993;69:130-133.

61. Nielsen KG, Auk IL, Bojsen K, Ifversen M, Klug B, Bisgaard H. Clinical effect of Diskus™ dry-powder inhaler at low and high inspiratory flow-rates in asthmatic children. European Respiratory Journal 1998;11:350–354.

62. von Berg A, Jeena PM, Soemantri PA i sur. Efficacy and safety of ipratropium bromide plus fenoterol inhaled via Respimat® Soft Mist™ Inhaler vs. a conventional metered dose inhaler plus spacer in children with asthma. Pediatric Pulmonology 2004;37:264–272.

63. Patwekar SL, Gattani SG, Pande MM. Needle free injection system: a review. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2013;5:14–19.

64. Resik S, Tejeda A, Lago PM i sur. Randomized controlled clinical trial of fractional doses of inactivated poliovirus vaccine administered intradermally by needle-free device in Cuba. Journal of Infectious Diseases 2010;201:1344–1352.

65. Silverstein JH, Murray FT, Malasanos T i sur. Clinical testing results and high patient satisfaction with a new needle-free device for growth hormone in young children. Endocrine 2001;15:15–17.

66. Jimenez N, Bradford H, Seidel KD, Sousa M, Lynn AM. A comparison of a needle-free injection system for local anesthesia versus EMLA for intravenous catheter insertion in the pediatric patient. Anesthesia & Analgesia 2006;102:411-414.

67. Delgado-Charro MB. Recent advances on transdermal iontophoretic drug delivery and non-invasive sampling. Journal of Drug Delivery Science and Technology 2009;19:75–88.

68. Mina R, Melson P, Powell S i sur. Effectiveness of dexamethasone iontophoresis for temporomandibular joint involvement in juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Care & Research 2011;63:1511–1516.

69. Polat BE, Hart D, Langer R, Blankschtein D. Ultrasound-Mediated Transdermal Drug Delivery: Mechanisms, Scope, and Emerging Trends. Journal of Controlled Release 2011;152:330–348.

70. Kim do K, Choi SW, Kwak YH. The effect of SonoPrep® on EMLA® cream application for pain relief prior to intravenous cannulation. European Journal of Pediatrics 2012;171:985–988.

71. American Academy of Pediatrics: Periodic Survey #44 Patient compliance with prescription regimens, preuzeto sa stranice https://www.aap.org/en-us/professional-resources/Research/pages/PS44_Executive_Summary_PatientCompliancewithPrescriptionRegimens.aspx, datum pristupa stranici 06.01.2016.

72. European Comission, Notice to aplicants, Volume 3B: Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use, 2003, preuzeto sa stranice http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003412.pdf, datum pristupa stranici 07.01.2016.

73. Joint expert committee for food additives (JECFA): Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants, preuzeto sa stranice http://www.inchem.org/pages/jecfa.html, datum pristupa stranici 18.01.2016.

74. Baguley D, Lim E, Bevan A, Pallet A, Faust SN. Prescribing for children – taste and palatability affect adherence to antibiotics: a review. Archives of Disease in Childhood 2012;97:293–297.

75. Salamat-Miller N, Chittchang M, Johnston TP. The use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery. Advanced Drug Delivery Reviews 2005;57:1666–1691.

76. Sohi H, Ahuja A, Ahmad FJ, Khar RK. Critical evaluation of permeation enhancers for oral mucosal drug delivery. Drug Development and Industrial Pharmacy 2009;36:254-282.

77. Dixit RP, Puthli SP. Oral strip technology: Overview and future potential. Journal of Controlled Release 2009;139:94–107.

78. Garnock-Jones KP. Oromucosal midazolam: a review of its use in pediatric patients with prolonged acute convulsive seizures. Pediatric Drugs 2012;14:251–261.

79. Ganeshalingam R, O'Connor M. Evidence behind the WHO guidelines: hospital care for children: what is the efficacy of sublingual, oral and intravenous glucose in the treatment of hypoglycaemia?. Journal of Tropical Pediatrics 2009;55:287–289.

80. Neutra MR, Kozlowski PA. Mucosal vaccines: the promise and the challenge. Nature Reviews Immunology 2006;6:148-158.

81. Kweon MN. Sublingual mucosa: A new vaccination route for systemic and mucosal immunity. Cytokine 2011;54:1-5.

82. Dahl R, Kapp A, Colombo G i sur. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. The Journal of Allergy and Clinical Immunology 2006;118:434–440.

83. Durham SR, Emminger W, Kapp A i sur. Long-term clinical efficacy in grass pollen-induced rhinoconjunctivitis after treatment with SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet. The Journal of Allergy and Clinical Immunology 2010;125:131–138.

84. Gaudin K, Barbaud A, Boyer C. In vitro release and stability of an artesunate rectal gel suitablefor pediatric use. International Journal of Pharmaceutics 2008;353:1-7.

85. Barakat NS. In Vitro and In Vivo Characteristics of a Thermogelling Rectal Delivery System of Etodolac. AAPS PharmSciTech 2009;10:724–731.

86. Ramadan AA. Preparation, characterization and in-vivo evaluation of double-phased mucoadhesive suppositories containing diclofenac in rats. Journal of Applied Sciences Research 2012;8:746-752.

87. Yahagi R, Onishi H, Machida Y. Preparation and evaluation of double-phased mucoadhesive suppositories of lidocaine utilizing Carbopol® and white beeswax. Journal of Controlled Release 1999;61:1-8.

88. Hanaee J, Javadzadeh Y, Taftachi S, Farid D, Nokhodchi A. The role of various surfactants on the release of salbutamol from suppositories. Il Farmaco 2004;59:903–906.

89. Shiohira H, Fujii M, Koizumi N, Kondoh M, Watanabe Y. Novel chronotherapeutic rectal aminophylline delivery system for therapy of asthma. International Journal of Pharmaceutics 2009;379:119–124.

90. Welch K, Ek R, Strømme M. Comparative Drug Release Measurements in Limited Amounts of Liquid: A Suppository Formulation Study. Current Drug Delivery 2006;3:299–306.