# **ЛЕКЦИЯ 14**

# **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ДЛЯ НОВОРОЖДЕННЫХ**

# **И ДЕТЕЙ ДО 1 ГОДА**

**ПЛАН ЛЕКЦИИ:**

1. **Особенности организма новорожденных и детей первого года жизни.**

**Особенности дозирования лекарственных средств в детском возрасте.**

1. **Общие вопросы технологии лекарственных форм для новорожденных и детей до 1 года.Частная технология лекарственных форм для новорожденных.**
2. **Проблема совершенствования лекарственных средств для детей (вкус, запах, внешний вид, упаковка)**

**ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗМА НОВОРОЖДЕННЫХ**

**И ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ**

Организм новорожденного ребенка отличается от взрослого организма целым рядом особенностей. У новорожденных и грудных детей выше содержание воды в организме (в организме новорожденного около 75 %, у взрослого 58,5%), меньше жировой ткани, ниже масса скелетных мышц, относительная масса печени и мозга. Эти анатомические особенности значительно сказываются на распределении лекарственных средств в первые дни и месяцы жизни. Кроме того, у младенцев отличаются и некоторые физиологические параметры, влияющие на распределение веществ: pH крови, параметры кислотно-щелочного равновесия и гемодинамики. Суточный обмен внеклеточной жидкости у грудного ребенка составляет 50%, у взрослого - 14 % . Минеральных веществ у младенцев 2,24 %, у взрослого - 7,27 %. Новорожденный делает 40-60 дыхательных движений в минуту, взрослый - только 15-18. Пульс у грудного ребенка 140 ударов в минуту, у взрослого - 70-80. Полный оборот крови у новорожденного осуществляется за 12 сек, у взрослого - за 22 сек.

Доказана большая проницаемость гистогематических барьеров для многих лекарственных средств в раннем возрасте, чем у взрослых людей. Так, через гематоэнцефалический барьер проникают метиленовый синий, калия хлорид, кислота глютаминовая, морфин. Салицилаты, некоторые сульфаниламиды, кофеин и другие вещества могут вызывать у новорожденных высвобождение связанного с белком билирубина, который при определенных условиях способствует возникновению билирубиновой энцефалопатии.

Особенности всасывания веществ в желудочно-кишечном тракте у новорожденных и младенцев связаны со следующими факторами:

1) pH желудочного сока в течение нескольких суток после рождения близко к нейтральному и очень медленно снижается; pH, характерное для взрослых, достигается после 2-го года жизни.

2) нерегулярное и медленное опорожнение желудка в первые 6 месяцев жизни;

3) низкая микробная обсемененность кишечника;

4) высокая активность - глюкуронидазы в кишечнике;

5) низкая желчевыводящая функция.

Влияние перечисленных факторов приводит к тому, что одни лекарственные средства (теофиллин, эритромицин) всасываются быстрее, другие (рифампицин) - медленнее, чем у взрослых.

Имеет отличие и всасывание лекарственных средств после их внутримышечного назначения новорожденным и младенцам. Это связано с неравномерным кровоснабжением различных мышц, низкой активностью мышечных сокращений, относительно малой массой скелетных мышц и подкожного жира, более высоким содержанием воды в мышцах. Для разных лекарственных средств по-разному изменяется скорость всасывания из мышц младенцев по сравнению с взрослыми. Фенобарбитал, канамицин всасываются быстрее, цефалоридин, цефалексин - медленнее, диазепам - примерно с той же скоростью, что и у взрослых.

У новорожденных и младенцев более интенсивно, чем у взрослых протекает всасывание через кожу. Это связано с малой толщиной рогового слоя кожи и ее повышенной гидратацией. В результате при применении лекарственного средства местного действия могут наблюдаться системные проявления. Например, салициловой кислоты из мази, гексахлорофана из эмульсии, борной кислоты из присыпок. Следует избегать контакта кожи ребенка с предметами бытовой химии. Например, нафталин всасывается через кожу.

Из всех путей введения новорожденных и детей до 1-го года жизни меньше всего изменений наблюдают при ректальном назначении лекарственных средств.

У младенцев, как правило, существенно снижено связывание с белками большинства веществ. В связи с этими факторами объем распределения ампициллина в 2,3 раза больше у новорожденных, чем у взрослых (следовательно, концентрация в крови у новорожденных будет ниже), а диазепама - наоборот, у взрослых в 4 раза больше.

У новорожденных снижена активность окислительных ферментов печени. Снижены и все функции почек, экскреция большинства веществ с мочой протекает медленнее, чем у взрослых. В связи с этим периоды полуэлиминации лекарственных средств у новорожденных оказываются в несколько раз большими, чем у взрослых.

Иногда в организме новорожденного лекарственные средства подвергаются превращениям, совершенно не присущим взрослому организму. Например, теофиллин у взрослых подвергается деметилированию. У новорожденных - наоборот - метилированию, превращаясь в кофеин, который может вызвать нежелательные психостимулирующие и гемодинамические сдвиги.

Все эти особенности вызывают отличия фармакокинетики и фармакодинамики многих лекарственных средств в организме новорожденных и требуют особой технологии изготовления детских лекарственных форм.

**ОСОБЕННОСТИ ДОЗИРОВАНИЯ**

**ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ**

Выделяют группу лекарственных средств, применение которых в раннем возрасте противопоказано. Это соли азотной кислоты, анестезин, сульфаниламидные средства. При неосторожном и длительном применении они могут обусловить метгемоглобинанемию. Токсический эффект сульфаниламидов в раннем возрасте связан с тем, что они хорошо и полностью всасываются у преждевременно родившихся детей и значительно хуже - у детей других возрастных групп.

К этой же группе относятся левомицетин, тетрациклин, кофеин, кислота борная, мономицин, кавамицин. кислота налидиксиновая, морфин. Применение этих веществ у новорожденных сопровождается появлением токсических реакций со стороны крови, костной ткани и нарушениями метаболизма.

Вторую группу лекарственных средств назначают с определенной осторожностью. Это атропин, аминазин, анальгин, эуфиллин, бутадион дигоксин, строфантин, гентамицин, линкомицин.

Наиболее целесообразно новорожденным и детям 1 года жизни назначать средства, обладающие большой широтой терапевтического действия. Это антибиотики пенициллинового и цефалоспоринового рядов, макролиды, нистатин, фузидин, фенобарбитал, викасол, диазепам.

Реакция организма на одну и ту же дозу лекарственного средства у детей одинакового возраста и массы тоже может быть разной. Она зависит от индивидуальных, в том числе, от генетических особенностей больного ребенка. Регулировать дозу следует на основании того, как ребенок переносит лекарственное средство. В случае плохой переносимости дозу снижают, при недостаточной эффективности - повышают.

В педиатрической практике при назначении различных лекарственных средств их принято дозировать на единицу массы, на 1 м2 поверхности тела или на год жизни.

Некоторые авторы предлагают учитывать дозу лекарственного средства в зависимости от пути введения в организм. Если дозу вещества при пероральном введении принять за единицу, то при ректальном введении она составляет 1/2 - 2/3, при подкожном - 1/3 - 1/2, при внутримышечном - 1/3, при внутривенном -1/4.

Рекомендуется рассчитывать дозы для детей с учетом возраста Доза лекарственного средства для взрослого применяется за единицу, и ребенку дается определенная часть дозы взрослого.

Ребёнку до 1 года назначают 1/24 - 1/12 дозы взрослого,

в 1 год-1/12,

в 2 года -1/8,

в 4 года - 1/6,

в 6 лет - 1/4,

в 7 лет-1/3,

в 14 лет *1*/2*,*

в 15 - 16 лет - 3/4 дозы взрослого.

Предлагается использовать множитель (дозис-фактор) для пересчета дозы для детей с учетом возраста на 1 кг массы тела взрослого. Эта методика учитывает индивидуальные отличия ребенка с учетом массы и поверхности тела и применима для расчета дозы у детей с избытком или недостатком массы тела (Таблица 30.1)

Например, доза вещества для взрослого 0, 15 г; масса тела - 70 кг. Доза вещества на 1 кг его массы 0,15: 70 = 0,0021. Для 6-летнего ребёнка «дозис-фактор» - 1,6; масса тела - 22 кг: 0, 0021۰1,6 = 0,0034 (на 1 кг массы); 0,0034۰22 = 0,0748 =0, 075 г.

Таблица 30.1-*Дозис-фактор для детей разных возрастных групп*

|  |  |
| --- | --- |
| Возраст, лет | Дозис - фактор |
| 0-1 | 1, 8 |
| 1-6 | 1, 6 |
| 6-10 | 1, 4 |
| 10-12 | 1, 2 |
| Взрослый | 1, 0 |

3 месяца - масса = 7 кг: 0,0021۰1,8 = 0,00378; 0,00378۰7 = 0,02646 г.

При расчёте дозы для детей соотношение массы и поверхности тела учитывается по формуле Ивади и Дирнер: если масса тела ребенка до 20 кг, то она умножается на 2; если более 20 кг, то к массе тела, выраженной в кг, прибавляют 20. Полученная величина показывает, какой процент от дозы взрослого, принятой за 100 %, следует назначить ребёнку.

Масса тела ребёнка 7 кг. Умножаем её на 2 (7۰2 = 14 %). Доза лекарственного средства для данного ребёнка составляет 14 % дозы взрослого. (0, 15 0, 14 = 0, 021).

Если масса тела ребёнка 30 кг (30+ 20 =50 *%).* Доза ребенка будет равна 50 % от дозы.

Расчет лекарственного средства для детей осуществляют с помощью формул:







где А – доза для ребенка;

Б – доза для взрослого;

а – возраст ребенка в годах;

б – масса тела ребенка (в кг).

Назначение детям лекарственных средств списка А и списка Б рекомендуется с большой осторожностью.

Необходимо отметить, что ни один из предложенных методов расчета детских доз не является совершенным.

**ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ**

**ДЛЯ НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ ДО 1 ГОДА**

Организм новорожденного в силу того, что не закончено формирование многих систем, очень чувствителен к воздействию микроорганизмов. Микробное обсеменение делает опасным введение лекарственных средств даже пероральным путём или при нанесении контаминированных микроорганизмами лекарственных форм на кожу новорожденного. Это вызывает повышение ответственности медицинских и фармацевтических работников при назначении новорожденным лекарственных средств. В соответствии с ГФ РБ (Т. III) все лекарственные формы для новорожденных независимо от способа их применения должны изготавливаться в аптеках в асептических условиях, а растворы внутреннего и наружного применения, масла для обработки кожных покровов, так же как инъекционные растворы и глазные капли, должны быть стерильными.

Все растворы для новорожденных и детей 1 года жизни изготавливаются в асептических условиях массо-объёмным методом. В качестве растворителя для приготовления растворов внутреннего употребления применяют воду очищенную не допускается использование консервантов и стабилизаторов.

Следующая особенность состоит в том, растворы фасуют по 10 - 20 мл, т. е. на одну разовую дозу. Максимальный объём растворов 200 мл. Стерилизацию большинства растворов осуществляют паром под давлением при температуре 120°С.

# **ЧАСТНАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ**

# **ДЛЯ НОВОРОЖДЕННЫХ**

**Растворы для внутреннего употребления*.***

Растворы глюкозы 5 *%,* 10 % и 25% готовят с учетом кристаллизационной воды в веществе без добавления стабилизатора. Стерилизуют паром под давлением при температуре 120°С - 8 минут. Срок годности (температура хранения не выше 25°С) 30 суток. Доказано, что показатели качества растворов в течение указанного срока хранения укладываются в нормы допустимых отклонений: рН=4, 0-6, 25, оптическая плотность не выше 0, 250 при длине волны 284 нм (допустимое количество оксиметилфурфурола). Цветность растворов соответствует эталону 5а.

В асептических условиях с последующей стерилизацией при 120°С готовятся следующие растворы для внутреннего применения:

1. р-р глюкозы 10% или 20% -100 мл кислоты глютаминовой 1, 0

2. р-р дибзола 0, 01 %

3. р-р калия ацетата 0, 5 %

4. р-р кислоты глютаминовой 1 %

5. р-р кислоты никотиновой 0, 05 %

6. р-р магния сульфата 5 %, 10 % и 25 *%*

7. р-р натрия хлорида 0, 9 %

8. р-р кофеин натрия бензоата 1 %

9. р-р натрия бромида 1 %

Все перечисленные растворы имеют срок хранения 30 суток.

Аналогично готовится раствор состава:

Кофеин-бензоата натрия 0,25 или 0,5

Натрия бромида 0, 5 или 1, 0

Воды очищенной до 100 мл Срок годности раствора 30 суток при условии хранения в защищенном от света месте.

Раствор **эуфиллина 0,05%, 0, 5%** готовится так же. Срок хранения 15 суток в защищенном от света месте.

Растворы **кальция глюконата 1%, 3%, 5%.** Вещество растворяют в горячей воде, стерилизуют при *t* = 120°С - 8 минут. Срок хранения 7 суток.

Имеют особенность приготовления раствор **кислоты аскорбиновой 1% и раствор глюкозы 5%** *-* 100 мл с добавлением 1,0 кислоты аскорбиновой. Чтобы избежать окисления кислоты аскорбиновой, растворы готовят на свежепрокипяченой воде, флаконы с раствором заполняют доверху (меньше воздуха - меньше кислорода, замедляется процесс окисления). Стерилизуют растворы при температуре 120°С - 8 минут. Срок хранения: без глюкозы - 5 суток, с глюкозой - 4 суток.

Растворы **кальция лактата 3% и 5%** готовят с учетом фактического содержаний влаги в веществе. Стерилизуют при температуре 120°С 8 минут, срок хранения - 30 суток.

Растворы **димедрола** следует использовать только в концентрации 0,02% в фасовке по *10 мл* (в. р. д. для новорожденных 0, 002 г).

В условиях родильного дома следует воздержаться от применения растворов димедрола, учитывая его выраженное седативное действие, угнетающее влияние на ЦНС и возможность развития гипоксии.

При приготовлении растворов **калия йодида 5 %** фасовка не должна превышать 20 мл. Стерилизуют раствор при температуре 120°С - 8 минут, срок хранения 30 суток. Хранят в защищенном от света месте

При приготовлении растворов **кальция хлорида 3%** целесообразно использовать его 10 % 50 % концентрированный раствор, учитывая гигроскопичность порошка. Приготовленный раствор стерилизуют при температуре 120°С 8 минут. Срок хранения 30 суток.

**Растворы для наружного применения**

Растворы **этакридина лактата 0,1***%* и раствор состава: **фурацилина****0,2%,раствора натрия хлорида 0,**9 **% или 10 %** готовят в асептических условиях. Стерилизуют при температуре 120°С - 8 мин. Хранят в защищенном от света месте. Срок годности 30 суток.

Некоторые водные растворы готовят в асептических условиях без последующей стерилизации. Это растворы:

**1. калия перманганата** *5 % -* готовят на стерильной воде очищенной, разливают в стерильные флаконы; хранят в защищенном от света месте - 2 суток.

**2. колларгола *2*** *% -* 30 суток.

**3. пероксида водорода** *3%* готовят на стерильной воде очищенной, разливают в стерильные флаконы, укупоривают полиэтиленовыми пробками и навинчивающими крышками. Хранят в защищенном от света месте. Срок годности -15 суток.

В раннем детском возрасте для наружного применения используют неводные растворы:

**1. раствор натрия тетрабората 19% в глицерине** *-* раствор стерилизуют при температуре 120°С - 8 минут. Срок годности раствора 30 суток.

**2. раствор бриллиантового зеленого спиртовой** 1% - готовят на 60% этиловом спирте. Срок годности 2 года. После вскрытия упаковки раствор можно использовать до истечения срока годности.

***Мас*ла: персиковое, оливковое, подсолнечное и вазелиновое** *-* стерилизуют в сухожаровом шкафу в бутылках для крови вместимостью 50 мл, укупоренных резиновыми пробками под обкатку. Режим стерилизации. 180°С - 30 минут. Срок годности 30 суток. Хранят в прохладном, защищенном от света месте

Глазные капли:

**1. Раствор колларгола 2%, 3%.** Готовят в асептических условиях без последующей стерилизации. Допускается фильтрование раствора через бумажный беззольный фильтр. Хранят в защищенном от света месте. Срок годности 30 суток.

**2. Раствор сульфацил-натрия 10%, 20%, 30%.** Раствор стабилизируют добавлением натрия тиосульфата и кислоты хлористоводородной. Стерилизуют при температуре 120°С 8 мин. Срок годности 30 суток.

**Порошки.**В раннем детском возрасте достаточно часто применяют порошки аптечного изготовления:

1. Дибазола 0, 001

Сахара (глюкозы) 0, 2

2. Димедрола 0, 002 Сахара (глюкозы) 0, 2

3. Фенобарбитала 0, 002 или 0, 005

Сахара (глюкозы).

Порошки готовят в асептических условиях. Хранят в защищенном от света месте. Срок годности 90 суток.

Имеет особенность технология порошков с эуфиллином:

Эуфиллина 0, 003 Сахара 0, 2

Запрещается замена сахара в указанной прописи на глюкозу во избежание отсыревания порошков. Лекарственная форма готовится в асептических условиях. Срок хранения 20 суток.

Присыпки ксероформа фасуют по 10, 0 г в стеклянные флаконы. Стерилизуют в открытом виде в сухожаровом шкафу при температуре 180°С в течение 30 мин. Флаконы в асептических условиях укупоривают обработанными резиновыми пробками под обкатку Хранят в защищенном от света месте. Срок хранения 15 суток.

**Мази*.*** В детской дерматологической практике применяют мази танина 1% и 5%:

*Состав 1%-ной мази:*

Танина 1,0 г

Воды очищенной 1,0 г

Вазелина 98,0 г

*Состав 5%-ной мази:*

Танина 5, 0 г

Воды очищенной 5,0 г

Ланолина безводного 5,0 г

Вазелина 85,0 г

Мази готовят в асептических условиях с использованием стерильных ступок. Танин растворяют в равном количестве стерильной воды очищенной и вводят в стерильную основу. Основу стерилизуют при температуре 180°С в течение 30 минут. Мази хранят в прохладном, защищенном от света месте. Срок годности 20 суток.

# **ПРОБЛЕМА СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ**

# **ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ДЕТЕЙ**

# **(ВКУС, ЗАПАХ, ВНЕШНИЙ ВИД, УПАКОВКА)**

Применение вспомогательных веществ представляет актуальную проблему современной технологии лекарственных форм. Рациональное использование вспомогательных веществ позволяет значительно повышать эффективность фармокотерапии.

Для исправления вкуса, цвета и запаха в различных лекарственных средств, особенно применяемых в детской практике, применяют корригирущие вещества. Установлено, что эффективное терапевтическое средство, имеющее неприятный вкус, у детей оказывает во много раз меньший эффект или вообще не оказывает лечебного воздействия. Все корригирующие вещества можно разделить на две группы:

1)вещества, исправляющие вкус и запах.

2)вещества, исправляющие цвет.

Учитывая сложное восприятие вкуса, трудно осуществить подбор корригентов для лекарственных средства, обладающих горьким, соленым, кислым вкусом или сложными их сочетаниями. Необходимо учитывать возможность изменения всасываемости веществ, стабильности действующих ингредиентов и фармакологической активности. Известно, например, что сахарный сироп и некоторые фруктовые сиропы снижают резорбцию сульфаниламидов, антибиотиков из корригируемых ими форм.

При подборе корригирующих веществ следует учитывать основные положения теории вкуса. Если все вкусовые ощущения разделяют на четыре основные группы (ощущения кислого, сладкого, горького, соленого), то лекарственные средства имеют более сложные сочетания ощущений (например, горько-соленый, сладко-кислый). Отсюда сложность в подборе корригентов для лекарственных средств. В качестве корригирующих веществ в настоящее время предложены к применению природные и синтетические вещества обычно в виде растворов, сиропов, экстрактов, эссенций. Из сиропов особенно распространены сахарный, вишневый, малиновый, солодковый, из подслащивающих веществ - сахароза, лактоза, фруктоза, сорбит, сахарин. Поэтому наиболее перспективным является сорбит - заменитель сахарозы. Образуя вязкие растворы, он также стабилизирует многие фармацевтические субстанции. Помимо указанных веществ, для исправления вкуса используют различные ВМС, макромолекулы которых как бы обволакивают молекулы действующих веществ и вкусовые рецепторы языка, К ним относятся агар, альгинаты, пектины. Корригирующим действием обладают и эфирные масла: мятное, анисовое, апельсиновое.

По эстетическим соображениям, а также с целью более благоприятного воздействия на психику пациентов, особенно детей, применяют красящие вещества. Учитывая бесполезность красящих веществ в развитии фармакологической реакции и опасность их для организма как нежелательныххимических добавок, специалисты стараются ограничить сферу их применения в производстве лекарственных средств, по возможности обходясь естественными красителями. К ним относятся различные окрашенные сиропы (малиновый, вишневый и т.д.), природные красители каротин и т.д.).

Упаковка лекарственного средства играет важную роль в обеспечении его высокого качества. Упаковка (тара) должна соответствовать следующим требованиям:

1) надежно защищать лекарственное средство от возможного воздействия внешней среды в процессе транспортировки и хранения независимо от диапазона колебаний свойств внешней среды - в течение периода годности.

2) предотвращать возможность миграции лекарственного средства или его части в окружающую среду. Упаковка должна быть непроницаемой для заключенного в нее лекарства, не должна протекать и т.д.

3) соответствовать назначению своей функции. Например, если это аэрозольный баллон, он должен обеспечивать выброс необходимого количества лекарственного средства в данное время. Упаковка должна быть удобной и простой в обращении.

4) материал упаковки должен быть химически индифферентным, не должен взаимодействовать с содержимым, поглощать или выделять каких-либо соединений, подвергаться микробиологическому воздействию.

5) небьющейся, способной выдерживать различные напряжения и удары в процессе транспортировки, являясь механической защитой содержимого от различных разрушающих воздействий.

6) быть носителем научной, рекламной и эстетической информации. Большое эмоциональное воздействие на больных оказывают внешний вид упаковки, ее совершенство, чистота и т.д.

Упаковка для детских лекарственных форм должна быть, с одной стороны, привлекательной, чтобы не вызывать у маленького пациента неприятных зрительных ощущений. С другой стороны, упаковка должна иметь своеобразный «секрет», чтобы ребенок самостоятельно не мог вскрыть упаковку.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В связи с особенностями организма новорожденных и детей первого года жизни, их повышенной чувствительностью к микроорганизмам лекарственные формы для указанной категории пациентов готовят в асептических условиях без добавления стабилизаторов и консервантов, фасуют небольшими объемами 10-20 мл и стерилизуют.