

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 18, №4

2019



ОБЗОРЫ

УДК 615.03+615.15

14.04.03 Организация фармацевтического дела

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ДОЗИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ДЕТЕЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**© Егорова С.Н.¹, Кондаков С.Э.², Гордеев В.В.², Белецкий С.О.², Хаятов А.Р.³, Ихалайнен Е.С.⁴**¹*Институт фармации Казанского государственного медицинского университета, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49*²*Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, химический факультет, Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, 1 стр. 3*³*ГУП «Медицинская техника и фармация Татарстана», Россия, 420054, Казань, ул. Тихорецкая, 11*⁴*Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6**Резюме*

Цель. Анализ и обобщение данных литературы о проблемах и способах дозирования лекарственных средств в педиатрической практике.

Методика. Основой данного исследования стал обзор современной отечественной и зарубежной литературы по данной теме.

Результаты. В обзоре отмечена специфика фармакотерапии в педиатрии, обусловленная анатомо-физиологическими особенностями организма ребенка. Рассмотрены специфические требования к детским лекарственным формам. Выявлены основные проблемы обеспечения лечебного процесса в педиатрической практике специальными дозировками лекарственных препаратов: назначение лекарственных средств детям по незарегистрированным показаниям; недостаток специальных детских лекарственных форм промышленного производства; неиндифферентность вспомогательных веществ в скорректированных детских лекарственных формах; несовершенство материальной базы производственных аптек – отсутствие специального оборудования для изготовления и контроля качества лекарственных форм, содержащих уменьшенные («детские») дозы лекарственных средств. Проведен сравнительный анализ способов дозирования фармацевтических субстанций для детей. Освещены перспективные направления совершенствования дозирования лекарственных средств для детей: использование тритураций – полуфабрикатов фармацевтических субстанций промышленного производства для аптечного изготовления низкодозированных детских порошков; внедрение в фармацевтическую практику аддитивных технологий – 2D- и 3D-печать лекарственных форм для детей с индивидуальными дозировками.

Заключение. Изложенные сведения характеризуют современное состояние проблемы дозирования лекарственных средств в педиатрии и дают основу для направлений разработки специальных детских лекарственных форм аптечного изготовления и промышленного производства.

Ключевые слова: лекарственные средства, дозирование, детские лекарственные формы

RECENT PROBLEMS OF CHILDREN PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMULATION IN RUSSIAN FEDERATION

Egorova S.N.¹, Kondakov S.E.², Gordeev V.V.², Belezky S.O.², Hayatov A.R.³, Ikhlaynen E.S.⁴¹*Institute of pharmacy of Kazan State Medical University, 49, Butlerova St., 420012, Kazan, Russia*²*Chemical Faculty of M.V. Lomonosov Moscow State University, 1 building 3, Leninskie Gory, 119991, Moscow, Russia*³*State Unitary Enterprise «Medical equipment and pharmacy of Tatarstan», 11, Tihoreckaya St., 420054, Kazan, Russia*⁴*S.M. Kirov Military Medical Academy, 6, Akad. Lebedeva St., 194044, Saint-Petersburg, Russia*

Abstract

Objective. Analysis and generalization of literature data on the problems and methods of dosing drugs in pediatric practice.

Method. The basis of this study was a review of modern domestic and foreign literature on the subject.

Results. The review noted the specificity of pharmacotherapy in Pediatrics, due to the anatomical and physiological characteristics of the child's body. Specific requirements to children's dosage forms are considered. The main problems of providing the treatment process in pediatric practice with special dosages of medicines are revealed: prescription of medicines to children on unregistered indications; lack of special children's dosage forms of industrial production; non-indifference of excipients in corrected children's dosage forms, imperfection of the material base of production pharmacies, i.e. the lack of special equipment for the manufacture and quality control of dosage forms containing reduced ("children's") doses of medicines. A comparative analysis of the methods of dosing pharmaceutical substances for children was carried out. The perspective directions of improvement of dosage of medicines for children: use of triturations-semi-finished pharmaceutical substances of industrial production for pharmaceutical production of low-dose children's powders; introduction of additive technologies into pharmaceutical practice – 2D- and 3D-printing of dosage forms for children with individual dosages.

Conclusion. The presented data characterize the current state of the problem of dosing medicines in pediatrics and provide the basis for the development of special children's dosage forms of pharmaceutical manufacture and industrial production.

Keywords: drugs, dosage, children's dosage forms

Введение

Одной из основных проблем фармакотерапии в педиатрии является недостаток, а в отношении многих фармацевтических субстанций – отсутствие специальных детских дозировок лекарственных препаратов (ЛП) и детских лекарственных форм (ЛФ). Данная проблема имеет мировое значение. На 60-й сессии Всемирной Ассамблеи Здравоохранения (ВОЗ) (2007 г.) была принята резолюция «Лучшие лекарственные средства для детей», которая призывает все государства-члены предпринять шаги для определения надлежащих ЛФ и дозировок лекарственных средств для детей и поощрять их производство и лицензирование, а также поручает ВОЗ изучать вопросы качества, эффективности и безопасности детских лекарств. ВОЗ разработан «Перечень основных лекарственных средств для детей» (206 наименований лекарственных препаратов), который предлагается использовать для разработки национальных перечней детских лекарств. Союзом педиатров России с целью обеспечения рациональной фармакотерапии детских болезней создан «Российский национальный педиатрический формуляр» (как регулярно обновляемый информационный ресурс) [20], в котором учтены рекомендации ВОЗ и регулярно издаваемого Британского детского национального формуляра. Также в Российской Федерации на основе современных достижений медицины разработаны «Национальное руководство по педиатрии» [19] и «Национальное руководство. Неонатология» [18], содержащие вопросы диагностики, профилактики и лечения заболеваний у детей. Значительное место в указанных изданиях уделено фармакотерапии с указанием дозировок ЛП для детской практики. Однако указание необходимости применения ЛП в педиатрии не сопровождается обеспечением наличия зарегистрированных лекарственных средств в соответствующих дозировках.

Д. Мелик-Гусейнов отмечает, что потребность российской педиатрии в детских ЛФ в настоящее время удовлетворяется на 67% [16]. На недостаток специальных детских ЛФ указывает также Т.Д. Синева, называя еще меньшую цифру – 10% от зарегистрированных ЛП [13].

Особенности фармакотерапии в педиатрии

Фармакотерапия в педиатрии проводится с учетом возраста больного, что обусловлено анатомо-физиологическими особенностями организма ребенка: относительно большим общим объемом жидкости в организме по сравнению со взрослыми с преобладанием внеклеточной жидкости; «незрелостью» ферментных систем печени и связанными с этим особенностями метаболизма лекарственных веществ; более низкой скоростью почечной гломерулярной фильтрации, что замедляет выведение лекарств и их метаболитов с мочой; пониженной способностью белков

плазмы крови к связыванию лекарственных веществ; повышенной проницаемостью гематоэнцефалического барьера и капилляров. Анатомо-физиологические особенности детского организма могут привести к изменению чувствительности и развитию нежелательных побочных реакций, что учитывается педиатрами как при назначении детям ЛП, предназначенных для взрослых, так и при обосновании их дозировок. Причем, детей разного возраста невозможно рассматривать как гомогенную группу, в связи с чем дозирование ЛП и разработку детских ЛФ необходимо производить для определенных детских возрастных групп [15].

Одна из основных проблем фармакотерапии в педиатрии – «off-label-use» лекарств для взрослых [14]. С.К. Зырянов характеризует назначение «off-label» как «использование противопоказанного препарата; назначение лекарственного средства по новым, незарегистрированным показаниям; использование в дозах, отличных от указанных в инструкции к препарату; использование у детей в возрасте, официально не разрешенном в инструкции по применению; назначение неблагоприятных лекарственных комбинаций; выбор неоговоренного в инструкции пути введения». Использование для фармакотерапии в педиатрии не разрешенного к применению у детей ЛП (unlicensed) или использование ЛП с нарушением инструкции по применению (off-label) может сопровождаться развитием непредсказуемого эффекта и развитием неблагоприятных побочных реакций [4]. Необходимо отметить, что во всех указанных исследованиях анализируются данные только по применению ЛП промышленного производства и не рассматривается использование ЛФ индивидуального аптечного изготовления.

Решением данной проблемы является разработка и регистрация (включающая проведение клинических испытаний у детей) для применения в педиатрии ЛП в специальных детских дозировках и в ЛФ, обеспечивающих точность дозирования и удобство применения детьми различного возраста, в том числе новорожденными [8].

Специальные лекарственные формы для детей

Термин «детская лекарственная форма» является общепринятым, однако в России нормативно не закреплен. Т.Д. Синева определяет специальные лекарства для детей как лекарственные средства в соответствующей дозировке, имеющие скорректированный вкус, необходимую эффективность действия и удобную для применения упаковку [13].

К специальным ЛП для детей предъявляются особые требования в аспекте микробной чистоты, а для новорожденных и детей первого года жизни – стерильности; это обусловлено как риском пирогенной реакции, так и возможностью модификации фармацевтической субстанции под влиянием микроорганизмов или физических факторов в токсичный продукт [10].

При создании детских ЛФ, кроме свойств фармацевтических субстанций, необходимо учитывать также свойства вспомогательных веществ, выбор контейнеров (упаковки) и дозирующих устройств [15, 33]. Так, 1 мл перорального раствора дигоксина для детей содержит 50 мкг дигоксина, 10% этанола, глицерин, корригент вкуса и запаха (имитация лайма), 0,1% метилпарабена, 0,02% пропилпарабена, воду очищенную, натрия цитрат и подсластитель сорбитол [37]. Таким образом, детский сироп содержит неиндифферентные вспомогательные вещества: консерванты, регулятор pH, корригенты, и это, несмотря на удобство дозирования, ограничивает применение сиропов в детской практике вследствие риска аллергических реакций. Сведения о безопасности вспомогательных веществ, используемых в создании лекарств для детей, представлены в обновляющейся базе данных STEP (Safety and Toxicity of Excipients for Pediatrics) – «Безопасность и токсичность вспомогательных веществ в педиатрии».

Н.В. Пятигорской, Н.И. Хановой [11] на базе Научного центра здоровья детей РАМН проведено исследование особенностей применения лекарственных средств у детей различного возраста. Авторы выявили проблемы, обуславливающие необходимость специальных ЛФ для детей: «нежелание ребенка принимать лекарства с отталкивающими органолептическими свойствами, способ и оформление упаковки, размер и форма твердых ЛФ, ... необходимость изменять дозу в зависимости от возраста, веса или площади поверхности тела и удобство применения препарата для тех, кто ухаживает за ребенком». Авторы считают наиболее приемлемыми для детей раннего возраста жидкие ЛФ (в небольшом количестве на прием), причем, к ним относят также шипучие и быстрорастворимые во рту и жевательные таблетки. Для более старшего возраста рекомендуют таблетки, называя предпочтительным выпуск «мелких» таблеток (небольшой массы, удобных для проглатывания). Авторами сформулированы требования к детским ЛФ, которые необходимо учитывать как при разработке, так и при их закупках: предпочтительность однодозовой упаковки; наличие на таблетке риски для деления на 4 части; индифферентные вспомогательные вещества, включая корригенты; отсутствие в составе красителей вследствие опасности аллергических реакций.

В лекарственных препаратах для многократного использования (устройства для ингаляции: небулайзеры, аэролайзеры, спинхалеры, турбохалеры, ротыхалеры и др., а также аэрозоли, сиропы, суспензии и др.) во избежание риска передозировки необходимо наличие устройств, обеспечивающих точность дозирования [26].

С.М. Sherwin и соавт. акцентируют внимание на том, что стабильность ЛП не должна меняться в случае разведения лекарства перед пероральным или парентеральным применением [35]. Исследователи также отмечают проблему при парентеральном введении детям малых доз ЛП: инъекционные растворы «взрослых» концентраций приходится вводить в объеме 0,1 мл – 0,2 мл, что при ориентации на деление шприца приводит к неточности дозирования [31]. Таким образом, необходима разработка специальных концентраций инъекционных растворов для детской практики.

Для обеспечения дозирования детям разных возрастных групп предлагаются «мини-таблетки»; необходимая доза достигается путем приема одной или нескольких «мини-таблеток» [17].

Проблемы аптечного изготовления лекарственных препаратов для детей

Для обеспечения персонализированной фармакотерапии в педиатрии с учетом возраста и массы тела ребенка перспективно аптечное изготовление ЛП [24]. ЛП аптечного изготовления для детей имеют ряд преимуществ, основными из которых являются возможности индивидуального дозирования и выбора вспомогательных веществ [3], что способствует внедрению подходов «персонализированной медицины» в педиатрии [6]. Кроме того, в настоящее время фармацевтической промышленностью не производятся такие ЛП для детей, как вода для питья новорожденным (по медицинским показаниям) в индивидуальной разовой расфасовке, мази с колларголом и с протарголом для применения в оториноларингологии, растворы для лекарственного электрофореза и др. [12].

В связи с отсутствием специальных детских ЛФ многих ЛП, необходимых для педиатрии, вынужденной мерой дозирования лекарств детям является изготовление порошков, микстур и других ЛФ из готовых ЛП (таблеток, капсул и др.). В Российской Федерации Федеральный Закон Ф3-61 «Об обращении лекарственных средств» допускает аптечное изготовление ЛФ из фармацевтических субстанций, зарегистрированных в России, но не из готовых ЛП [1]. Однако в педиатрии часто возникает необходимость деления таблеток для получения прописанной терапевтической дозировки. При этом разные «осколки» таблетки, разделенной вручную, содержат отличающиеся количества фармацевтической субстанции. Деление готовых ЛП на части в домашних условиях может уменьшать точность дозирования, что вызывает существенные колебания концентрации лекарственного вещества в крови пациента и снижает эффективность фармакотерапии [6]. Приборное оснащение отечественных производственных аптек на современном этапе не позволяет проводить анализ экстемпоральных ЛФ, приготовленных в аптеке из готовых ЛП, и обеспечить их качество. Проблема запрета аптечного изготовления порошков из таблеток, особенно для детей, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, широко обсуждается в специальной литературе [7].

Во многих странах является общепринятым подход к обеспечению детских дозировок изготовлением жидких ЛФ (суспензии, сиропы) из готовых ЛФ (ампулированных растворов для инъекций, таблеток, капсул) [34], [36]. В изданиях по изготовлению «экстемпоральных формуляций» (рецептурных прописей аптечного изготовления) [38] приводятся составы пероральных жидких ЛП для изготовления из готовых ЛФ, содержащие, как правило, низкодозированные фармацевтические субстанции (например, фуросемид [21], пропранолол, теofilлин [30], каптоприл [32] и др.) и аптечная технология изготовления растворов, суспензий и сиропов из готовых ЛФ.

Однако в исследовании М.М. Helin-Tanninen обсуждаются проблемы и опасности, связанные с изготовлением ЛФ из готовых ЛП: отсутствие стандартов, данных о химической и микробиологической стабильности, данных о валидации, доказательств однородности дозирования; трудность при мониторинге побочных реакций и др. Разбавление коммерческих составов, содержащих соразработители, в ряде случаев приводит к осаждению лекарственного средства [39]. Несмотря на то, что проводятся исследования по изучению стабильности и определению количественного содержания фармацевтических субстанций в «экстемпоральных формуляциях» современными методами фармацевтического анализа [29], остаются высокие риски при изготовлении «экстемпоральных формуляций» [25].

Для аптечного изготовления детских порошков, содержащих микродозы лекарств, предложена организация промышленного производства тритураций-полуфабрикатов фармацевтических

субстанций. Тритурации – смеси фармацевтических субстанций с молочным сахаром или другими вспомогательными веществами, разрешенными к медицинскому применению (1:100 или 1:10), их использование в технологии порошков обеспечивает равномерность распределения низкодозированных фармацевтических субстанций в порошковой смеси. С технологической точки зрения тритурации представляют собой полуфабрикаты для изготовления порошков (в гомеопатии – также других ЛФ). При промышленном выпуске полуфабрикатов-порошков является обязательной разработка НД, включающей стандартизацию современными методами фармацевтического анализа. Таким образом, промышленный выпуск полуфабрикатов-тритураций фармацевтических субстанций 1:100 (дигоксин, каптоприл, спиронолактон, и др.), в отличие от аптечного изготовления, позволяет осуществлять их контроль качества, включая определение количественного содержания фармацевтических субстанций. Для предотвращения расслаивания тритураций 1:100 в процессе хранения предложена их фасовка по 1,0-2,0 г в тару (флаконы и пеналы), обеспечивающую возможность перемешивания [2]; дополнительным контролем дозирования может служить ведение предметно-количественного учета.

Современным направлением в дозировании микроколичеств лекарств детям является использование аддитивных технологий [5], обеспечивающих не только индивидуальное дозирование при мелкосерийном изготовлении ЛП, но и возможность создания персонализированных фармацевтических композиций и модификации параметров высвобождения лекарственных веществ. Описаны технологии струйной трехмерной печати – дозирование ЛП микрокаплями на инертную таблетку или матрицу, послойного наплавления – дозирование фармацевтической субстанции экструзией в расплаве полимера, трехмерная печать таблеток и др. [9, 27]. Наиболее активно ведутся исследования по применению именно 3D-печати для дозирования фармацевтических субстанций. Это обусловлено, прежде всего, возможностью формирования пространственной модели таблетки на основе полимера, в состав которого входит действующее вещество. При этом существует большой выбор технологий и полимеров, позволяющих осуществлять фармацевтическую 3D-печать [40]. Применение аддитивных технологий также дает большое преимущество в дозировании нестабильных лекарственных веществ [42]. Сравнительные исследования лекарственных пленок, изготовленных с помощью 3D-печати и лекарственных порошков, показывают большую однородность печатных лекарственных форм [40]. Однако, 3D-печать имеет и ряд ограничений по сравнению с традиционными лекарственными формами, основным из которых является температурный режим печати (от 200°C) [28].

Альтернативой 3D-печати является 2D-печать, так же предоставляющая возможность создания персональной дозировки, но отличающаяся меньшей стоимостью оборудования и большей скоростью дозирования. Данная технология, скомбинированная с флексографической печатью, применяется для дозирования рибофлавина натрия фосфата в микроколичествах на целлюлозную бумагу [23]. Удобство этого подхода заключается в менее агрессивных условиях дозирования, а также возможности гибкой цветовой маркировки субстанций – в том числе в виде штрих-кода или QR-кода, дающих возможность индивидуально маркировать каждую дозировку [22].

Сравнительная характеристика способов дозирования фармацевтических субстанций в лекарственных формах для детей представлена в таблице.

Лекарственные сиропы удобны при дозировании по объему (капли, мл) и проглатывании детьми младшего возраста, имеют приятные для детей органолептические свойства вследствие наличия специальных вспомогательных веществ. Однако применение сиропов несет риски нарушения точности дозирования вследствие замены дозирующего устройства медицинским персоналом, микробной обсемененности сиропа и дозирующего устройства при применении и хранении. Наличие вспомогательных веществ в сиропах повышает риск аллергических реакций. Неудобство использования сиропов в стационаре связано также с невозможностью их помещения в контейнеры при раздаче в отделении.

Таблетки наиболее удобны при хранении и раздаче медицинским персоналом, однако отсутствие риски на таблетках затрудняет их деление и приводит к нарушению дозировки. Деление таблеток медицинским персоналом приводит к микробному загрязнению ЛФ. Дозы для детей младшего возраста, в особенности при гипотрофии, невозможно получить даже при наличии риски на таблетке. Недостатком таблеток является также наличие неиндифферентных вспомогательных веществ.

Порошки аптечного изготовления имеют преимущества перед вышеуказанными ЛФ, т.к. обеспечивают индивидуальное дозирование фармацевтических субстанций детям и содержат минимальное количество вспомогательных веществ (индифферентных наполнителей). Однако отсутствие контроля содержания низкодозированной фармацевтической субстанции в порошке в

условиях современной производственной аптеки не обеспечивает безопасности при использовании ЛП.

Таблица. Сравнительная характеристика способов дозирования фармацевтических субстанций в лекарственных формах для детей

| № п/п | Лекарственная форма | Критерий оценки | |
|-------|---|---|---|
| | | Возможность индивидуального дозирования | Обеспечение точности дозирования |
| 1 | Сироп | Дозирование по объему (капли, мл) | Дозирующее устройство (пипетка, ложка, стаканчик и др.) |
| 2 | Таблетки | Нет | Дозирование делением при наличии риски |
| 3 | Порошки аптечного изготовления | Индивидуальное дозирование | Навеска порошка |
| 4 | «Экстемпоральные формуляции» аптечного изготовления из ампулированных инъекционных растворов, растертых таблеток и содержимого капсул | Индивидуальное дозирование | Дозирующее устройство (пипетка, ложка, стаканчик и др.) |
| 5 | Тритурация-полуфабрикат промышленного производства 1:100 для аптечного изготовления порошков | Индивидуальное дозирование | Стандартизация тритурации. Предметно-количественный учет тритурации |
| 6 | 2D- и 3D-печать лекарственных препаратов | Индивидуальное дозирование | Дозирующее устройство – принтер |

«Экстемпоральные формуляции», приготовляемые из готовых ЛП, позволяют изготовить в аптеке жидкие пероральные ЛФ для детей в индивидуальной дозировке, однако имеют высокий риск микробной обсемененности, нарушения дозирования вследствие отсутствия стандартизованного дозирующего устройства, седиментации суспензии таблеток и содержимого капсул, отсутствия методов внутриаптечного аналитического контроля содержания фармацевтической субстанции; выпадения осадка вследствие разбавления водой соразворителя; содержат вспомогательные вещества таблеток и капсул, не предназначенные для хранения в водной фазе; неудобны для раздачи в отделении.

Использование тритурации-полуфабриката промышленного производства 1:100 для аптечного изготовления порошков обеспечивает индивидуальное дозирование фармацевтических субстанций ребенку и позволяет получить порошки с минимальным содержанием вспомогательных веществ (наполнителей). Порошки, приготовленные из тритураций-полуфабрикатов, удобны при использовании, хранении и для помещения в контейнеры при раздаче в отделении, однако ручное изготовление порошков в аптеке является низко производительным.

Мелкосерийное производство ЛП, содержащих микроколичества лекарственных веществ, с помощью 2D- и 3D-печати позволяет автоматизировать процесс их индивидуального изготовления для детей, обеспечить точность дозирования, однако проблемными являются вопросы взаимодействия фармацевтических субстанций со вспомогательными веществами при печати и сроков годности полученных лекарственных форм.

Заключение

Изложенные сведения характеризуют современное состояние проблемы дозирования лекарственных средств в педиатрии и дают основу для направлений разработки специальных детских лекарственных форм аптечного изготовления и промышленного производства.

Литература (references)

1. Егорова С.Н., Неволлина Е.В. Аптечное изготовление лекарственных форм: проблемы, требующие правового решения // Вестник Росздравнадзора. – 2013. – №6. – С. 36-38. [Egorova S.N., Nevollina E.V. *Vestnik Roszdravnadzora*. Bulletin of Roszdravnadzor. – 2013. – №6. – P. 36-38. (in Russian)]
2. Егорова С.Н., Хаятов А.Р. Состав и способ промышленного производства тритурации дигоксина (варианты) // Патент РФ на изобретение №2659206. Опубликовано 17.10.2017. Бюллетень №19. [Egorova S.N., Khayatov A.R. Patent RF na izobretenie N2659206. Opublikovano 17.10.2017. Byulleten' N19. (in Russian)]
3. Егорова С.Н., Хаятов А.Р., Шавалиев Р.Ф. Перспективы перевода в промышленное производство экстенпоральной детской рецептуры // Фармация. – 2014. – №2. – С. 28-31. [Egorova S.N., Khayatov A.R., Shavaliyev R.F. *Farmatsiya*. Pharmacy. – 2014. – №2. – P. 28-31. (in Russian)]
4. Зырянов С.К. Использование нерекомендованных лекарств в педиатрии // Рецепт. – 2006. – №6. – С. 43-47. [Zyryanov S.K. *Retsept*. Recipe. – 2006. – №6. – P. 43-47. (in Russian)]
5. Кондаков С.Э., Гордеев В.В., Мельников М.Я. Готовая лекарственная форма с возможностью индивидуального дозирования лекарственного средства, способ ее производства и применения // Патент РФ на изобретение №2674692. Опубликовано 12.12.2018. Бюллетень №35. [Kondakov S.E., Gordeev V.V., Mel'nikov M.YA. Patent RF na izobretenie N2674692. Opublikovano 12.12.2018. Byulleten' N35. (in Russian)]
6. Кривов'яз О.В., Голод А.С. «Персональні ліки» як раціональний шлях відродження екстенпоральної рецептури в Україні // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2011. – №2. – С. 81-83. [Krivov'yaz O.V., Golod A.S. *Aktual'ni pitannya farmatsevtichnoї i medichnoї nauki ta praktiki*. Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. – 2011. – №2. – P. 81-83. (in Ukrainian)]
7. Мороз Т.Л., Рыжова О.А. Проблемы лекарственного обеспечения лечебно-профилактических учреждений в связи с сокращением внутриаптечного изготовления лекарственных препаратов // Ремедиум. – 2015. – №1-2. – С. 43-46. [Moroz T.L., Ryzhova O.A. *Remedium*. Remedium. – 2015. – №1-2. – P. 43-46. (in Russian)]
8. Мосикян А.А., Томашева А.О., Галанкин Т.Л., Колбин А.С. Клинические исследования в педиатрии и неонатологии: успехи и причины неудач // Педиатрическая фармакология. – 2016. – №3. – С. 232-238. [Mosikyan A.A., Tomasheva A.O., Galankin T.L., Kolbin A.S. *Pediatricheskaya farmakologiya*. Pediatric pharmacology. – 2016. – №3. – P. 232-238. (in Russian)]
9. Наркевич И. А., Флисюк Е.В., Терентьева О.А., Семин А. А. Аддитивные технологии для фармацевтики // Химико-фармацевтический журнал. – 2017. – №11. – С. 40-44. [Narkevich I. A., Flisyuk E.V., Terent'eva O.A., Semin A. A. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal*. Pharmaceutical chemistry journal. – 2017. – №11. – P. 40-44. (in Russian)]
10. Наркевич И.А., Немытых О.Д., Басакина И.И., Сиукаева Д.Д. Фармацевтическая разработка лекарственных препаратов для педиатрической практики: фундаментальные основы и специфические особенности // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2016. – №3. – С. 194-201. [Narkevich I.A., Nemyatykh O.D., Basakina I.I., Siukaeva D.D. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv*. Drug development & registration. – 2016. – №3. – P. 194-201. (in Russian)]
11. Пятигорская Н.В., Ханова Н.И. Особенности выбора лекарственной формы для детей // Фармация. – 2009. – №2. – С. 24-27. [Pyatigorskaya N.V., Khanova N.I. *Farmatsiya*. Pharmacy. – 2009. – №2. – P. 24-27. (in Russian)]
12. Сабиржан Р.Р., Егорова С.Н. Аптечное изготовление лекарственных форм для лечебно-профилактических учреждений: изучение современной номенклатуры // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация. – 2012. – №10. – С. 31-35. [Sabirzhan R.R., Egorova S.N. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya Meditsina. Farmatsiya*. Scientific bulletins of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacia. – 2012. – №10. – P. 31-35. (in Russian)]
13. Синева Т.Д. Особенности педиатрической фармации // Фармация. – 2013. – №3. – С. 9-11. [Sineva T.D. *Farmatsiya*. Pharmacy. – 2013. – №3. – P. 9-11. (in Russian)]
14. Титова А. Р., Асещкая И. Л., Зырянов С. К., Поливанов В. А. Нерегламентированное (off-label) применение лекарственных препаратов в педиатрической практике: нерешенные проблемы // Педиатрическая фармакология. – 2015. – №3. – С. 304–308. [Titova A. R., Asetskaya I. L., Zyryanov S. K., Polivanov V. A. *Pediatricheskaya farmakologiya*. Pediatric pharmacology. – 2015. – №3. – P. 304–308. (in Russian)]
15. Ярних Т.Г. Методологічні аспекти створення дитячих лікарських засобів // Вісник фармації. – 2013. – №4. – С. 52-56. [Yarnikh T.G. *Visnik farmatsii*. News of pharmacy. – 2013. – №4. – P. 52-56. (in Ukrainian)]
16. Мелик-Гусейнов Д. Лекарственное обеспечение детского населения // Больничная аптека. 17.10.19. URL: <http://clinical-pharmacy.ru/allnews/179-lekarstvennoe-obespechenie-detskogo-naseleniya.html> [Melik-

- Guseinov D. Lekarstvennoe obespechenie detskogo naseleniya // Bol'nichnaya apteka. 17.10.19. URL: <http://clinical-pharmacy.ru/allnews/179-lekarstvennoe-obespechenie-detskogo-naseleniya.html> (in Russian)]
17. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 24.07.2014 № 521 «Про затвердження стандарту «Настанова. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка лікарських засобів для педіатричного застосування» 17.10.19. URL: http://document.ua/pro-zatverdzhennja-standartu-nastanova_likarski-zasobi_far-oc202651.html [Nakaz Ministerstva okhoroni zdorov'ya Ukraini vid 24.07.2014 N521 17.10.19. URL: http://document.ua/pro-zatverdzhennja-standartu-nastanova_likarski-zasobi_far-oc202651.html (in Ukrainian)]
 18. Неонатология. Национальное руководство / Под ред. акад. Н.Н. Володина. – ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 749 с. 17.10.19. URL: https://vk.com/doc-37280606_69581347 [Neonatologiya. Natsional'noe rukovodstvo / Pod red. akad. N.N. Volodina. – GEHOTAR-Media, 2008. – 749 p. (in Russian)]
 19. Педиатрия. Национальное руководство в 2 томах. – 17.10.19. URL: <http://shop.medspecial.ru/upload/iblock/b14/b14e62a11bb613debecb780a10b2edf7.pdf> [Pediatriya. Natsional'noe rukovodstvo v 2 tomakh. Pediatrics. National guide in 2 volumes (in Russian)]
 20. Российский национальный педиатрический формуляр / Под ред. А.А. Баранова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 912 с. 17.10.19. URL: <http://shop.medspecial.ru/upload/iblock/7dc/7dc59dc1e03a3b911be989864fc6ff9c.pdf> [Rossiiskii natsional'nyi pediatricheskii formulyar. Russian national pediatric form – М.: GEHOTAR-Media, 2009. (in Russian)]
 21. Ali H., Ahmed A., Saad R., El-Haj B. Extemporaneous furosemide suspensions for pediatrics use prepared from commercially available tablets // International Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Research. – 2016. – V.5, N2. – P. 116-138.
 22. Edinger M., Bar-Shalom D., Sandler N. et al. QR encoded smart oral dosage forms by inkjet printing // International Journal of Pharmaceutics. – 2018. – V.536, N1. – P. 138-145.
 23. Genina N., Fors D., Vakili H. et al. Tailoring controlled-release oral dosage forms by combining inkjet and flexographic printing techniques // European journal of pharmaceutical sciences. – 2012. – V.47, N3. – P. 615-623.
 24. Giam J.A., McLachlan A.J. Extemporaneous product use in paediatric patients: a systematic review // Practica Pharmaceutica. – 2008. – V.1, N.1-2. – P. 35-43.
 25. Gudeman J., Jozwiakowski M., Chollet J., Randell M. Potential risks of pharmacy compounding // Drugs in R&D. – 2013. – V.13, N1. – P. 1-8.
 26. Gudzenko O.P., Nemyatykh O.D., Basakina I.I. The invention of drugs for pediatrics: reality and prospects // The Pharma Innovation. – 2014. – V.2, N12. – P. 36-41.
 27. İçten E, Purohit H.S., Wallace C. et al. Dropwise additive manufacturing of pharmaceutical products for amorphous and self emulsifying drug delivery systems // International journal of pharmaceutics. – 2017. – V.524, N1-2. – P. 424-432.
 28. Jose P.A., Christopher G.V.P. 3D printing of pharmaceuticals – a potential technology in developing personalized medicine // Asian journal of pharmaceutical research and development. – 2018. – V.6, N3. – P. 46-54.
 29. Leanpolchareanchai J., Suksiriworapong J. Validation of analytical method for captopril extemporaneous preparations by high performance liquid chromatography // Mahidol University Journal of pharmaceutical sciences. – 2015. – V.42, N2. – P. 85-92. http://www.pharmacy.mahidol.ac.th/journal/_files/2015-42-2_85-92.pdf
 30. Musko M., Sznitowska M. Stability of extemporaneous pediatric oral liquids compounded from tablets and drug substance: case of propranolol and theophylline // Acta poloniae pharmaceutica. – 2013. – V.70, N1. – P. 137-145.
 31. Nunn A.J., Richey R.H., Shah U.U., Barker C. Estimating the requirement for manipulation of medicines to provide accurate doses for children // European Journal of Hospital Pharmacy. – 2013. – V.20, N1. – P. 3-7.
 32. Pabari R.M., McDermott C., Barlow J., Ramtoola Z. Stability of an alternative extemporaneous captopril fast-dispersing tablet formulation versus an extemporaneous oral liquid formulation // Clinical Therapeutics. – 2012. – V.34, N11. – P. 2221-2229.
 33. Pawar A., Kumar A. Issues in the formulation of drugs for oral use in children: role of excipients // Pediatric Drugs. – 2002. – V.4, N6. – P. 371-379.
 34. Santoveña A., Hernández-Paiz Z., Fariña J.B. Design of a pediatric oral formulation with a low proportion of hydrochlorothiazide // International Journal of Pharmaceutics. – 2011. – V.423, N2. – P. 360-364.
 35. Sherwin C.M., McCaffrey F., Broadbent R.S. et al. Discrepancies between predicted and observed rates of intravenous gentamicin delivery for neonates // Journal of Pharmacy and Pharmacology. – 2009. – V.61, N4. – P. 465-471.
 36. Sosnowska K., Winnicka K., Czajkowska-Konik A. Stability of extemporaneous enalapril maleate suspensions for pediatric use prepared from commercially available tablets // Acta poloniae pharmaceutica. – 2009. – V.66, N3. – P. 321-326.

37. Digoxin Oral Solution. – 17.10.19. URL:<https://www.drugs.com/pro/digoxin-oral-solution.html>
38. Extemporaneous Formulation. Pharmaceutical Services Division, Ministry of Health Malaysia. – 2015. – 80 p. 17.10.19. URL:<http://www.pharmacy.gov.my/v2/sites/default/files/document-upload/extemporaneous-formulation-2015.pdf>
39. Helin-Tanninen M.M. Extemporaneous preparation of paediatric oral formulations: Studies conducted in nifedipine powders, capsules and suspensions in a hospital pharmacy: Licentiate thesis in pharmacy. – Department of Pharmacy Kuopio University Hospital, 2008. – 59 p. 17.10.19. URL:http://epublications.uef.fi/pub/urn_nbn_fi_uef-20100060/urn_nbn_fi_uef-20100060.pdf
40. Horst D.J. 3D Printing of pharmaceutical drug delivery systems // Archives of Organic and Inorganic Chemical Sciences. – 2018. 17.10.19. URL: <https://lupinepublishers.com/chemistry-journal/pdf/AOICS.MS.ID.000109.pdf>
41. Öblom H., Sjöholm E., Rautamo M., Sandler N. Towards printed pediatric medicines in hospital pharmacies: comparison of 2D and 3D-printed orodispersible warfarin films with conventional oral powders in unit dose sachets // Pharmaceutics. 14.07.2019. URL: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11070334>
42. Vijayavenkataraman S., Fuh J.Y.H., Lu W.F. 3D printing and 3D bioprinting in pediatrics // Bioengineering. – 2017. 17.10.19. URL:<https://doi.org/10.3390/bioengineering4030063>

Информация об авторах

Егорова Светлана Николаевна – доктор фармацевтических наук, профессор, заместитель директора по образовательной деятельности Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: Svetlana.egorova@kazangmu.ru

Кондаков Сергей Эмильевич – доктор фармацевтических наук, ведущий научный сотрудник ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова». E-mail: kse@exite.chem.msu.ru

Гордеев Владимир Владимирович – инженер ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова, химический факультет. E-mail: vv@exite.chem.msu.ru

Белецкий Сергей Олегович – старший инженер ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», химический факультет. E-mail: bso@exite.chem.msu.ru

Хаятов Айрат Рустемович – начальник отдела закупок изделий медицинского назначения и дезинфицирующих средств государственного унитарного предприятия «Медицинская техника и фармация Татарстана». E-mail: airat-zakup@mail.ru

Ихалайнен Екатерина Сергеевна – соискатель ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им.С.М. Кирова» Министерства обороны России. E-mail: ihalaynen@gmail.com