

Anna Madanecka¹,
Małgorzata Sznitowska²

¹Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A.,
Dział Badań i Rozwoju
w Starogardzie Gdańskim
²Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Postępy w wytwarzaniu pediatrycznych produktów lecniczych

The development of paediatric medicinal products

STRESZCZENIE

W dniach 2–3 marca 2009 roku w Londynie odbyła się zorganizowana przez brytyjską *Royal Pharmaceutical Society* konferencja naukowa „Opracowywanie lepszych postaci leków dla dzieci” (*Formulating better medicines for children*). Tematyka konferencji objęła problemy bezpieczeństwa farmakoterapii dziecięcej i odpowiednich form przeznaczonych dla nich leków. W niniejszej pracy podjęto próbę streszczenia problemów poruszanych na konferencji oraz przeprowadzono przegląd literatury cytowanej przez prelegentów.

Forum Medycyny Rodzinnej 2009, tom 3, nr 6, 494–500

słowa kluczowe: pediatryczne produkty lecznicze, substancje pomocnicze, dawkowanie leków pediatrycznych, maskowanie smaku substancji czynnych

ABSTRACT

A scientific conference was held in London on 2nd – 3rd March 2009 by the Royal Pharmaceutical Society entitled “Formulating Better Medicines for Children.” The theme of the conference encompassed the problems of pharmacotherapy for children and the appropriate forms of drugs intended for use with children. An attempt is made here to summarise the issues raised at the conference and the review the literature referred to by the conference speakers.

Forum Medycyny Rodzinnej 2009, vol. 3, no 6, 494–500

key words: paediatric medicinal products, excipients, dosage of paediatric medicines, disguising the taste of the active ingredients

Adres do korespondencji:

mgr Anna Madanecka
al. Armii Krajowej 2 B
83–200 Starogard Gdański
tel.: 695–350–270
faks: (58) 775–16–50

e-mail: anna.madanecka@polpharma.com

Wyniki wieloletnich badań wykazują, że pod względem absorpcji, metabolizmu i eliminacji leków dzieci nie są „miniaturkami” doro-

ślých. Różnorodną populację dziecięcą charakteryzuje dynamiczny proces wzrostu i zmian fizjologicznych, co ma w konsekwencji wpływ na skuteczność i toksyczność poda-

wanych im leków. **Bolączką farmakoterapii dziecięcej jest zarówno brak badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wielu leków podawanych dzieciom [1], jak i niedostateczna ilość postaci pediatrycznych leków dostępnych na rynku.**

W Europie i na świecie powstają inicjatywy, by zachęcić przedstawicieli przemysłu farmaceutycznego oraz jednostki naukowe do prowadzenia badań nad skutecznością i bezpieczeństwem leków stosowanych u dzieci oraz opracowywania pediatrycznych produktów leczniczych. W styczniu 2007 roku weszła w życie wydana przez Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*) tak zwana „Regulacja Pediatryczna”. Zawarte w niej ustalenia wymuszają na firmach rejestrujących nowe leki, już we wczesnej fazie badań, przedstawienie Pediatrycznemu Komitetowi EMA strategii pediatrycznej dla rozwoju leku. Również w 2007 roku powstała *European Paediatric Formulation Initiative* (EuPFI) — grupa składająca się z przedstawicieli nauki, przemysłu oraz farmacji klinicznej. W obszarze zainteresowań ekspertów EuPFI są takie zagadnienia związane z lekami pediatrycznymi, jak: bezpieczeństwo substancji pomocniczych, maskowanie ich smaku, urządzenia dozujące, leki recepturowe [2–4].

Tematyce bezpieczeństwa farmakoterapii dziecięcej i odpowiednich form leków dedykowanych dzieciom została poświęcona zorganizowana w marcu w Londynie przez brytyjską *Royal Pharmaceutical Society* konferencja „Opracowywanie lepszych postaci leków dla dzieci” (*Formulating better medicines for children*).

Postacie pediatryczne stanowią dla przemysłu duże wyzwanie. **Obok wymagań, jakie stawia się lekom dla dorosłych (odpowiednia biodostępność leku, stabilność substancji czynnej w formie leku), dla leków pediatrycznych występują dodatkowe kryteria, które trzeba spełnić — możliwość dawkowa-**

nia leku dla dzieci o różnej masie, optymalna dla grupy wiekowej postać leku, akceptowalny smak postaci leku stosowanej doustnie, łatwość podania małemu pacjentowi, bezpieczeństwo zastosowanych substancji pomocniczych [5].

DAWKOWANIE LEKÓW PEDIATRYCZNYCH

Zróżnicowanie populacji dziecięcej pod względem wieku, masy ciała i związana z tym konieczność precyzyjnego podania dawki leku wymaga stworzenia formy leku umożliwiającej podanie jak największego zakresu dawek. Najpopularniejsza forma leku dla dorosłych — tabletki — jest tak zwaną postacią jednodawkową (może być co najwyżej dzielona na dwie lub cztery części) i ma tu ograniczone zastosowanie. By umożliwić dawkowanie dla dzieci o różnej masie, trzeba byłoby produkować wiele dawek leku przeznaczonych dla danej populacji dziecięcej. Opracowanie technologii, proces rejestracyjny oraz produkcja wielu dawek leku są bardzo kosztowne i mogłyby być nieopłacalne dla wytwórcy. Optymalnymi pod względem dozowania są takie postaci leku, jak roztwory lub zawiesiny. Bariery w ich stosowaniu jest jednak występujący często problem z maskowaniem smaku substancji czynnej oraz niestabilność chemiczna i fizyczna wielu substancji leczniczych w postaci płynnej. Dodatkowym ograniczeniem postaci płynnych jest trudność zachowania stabilności mikrobiologicznej, co wiąże się z koniecznością dodawania do składu substancji konserwujących. Dla wielu leków pediatrycznych optymalną pod względem dozowania dla dzieci o różnej masie jest forma granulatu, z której przed użyciem tworzy się formę zawiesiny dozowanej za pomocą specjalnej strzykawki.

Warto zauważyć, że coraz większe znaczenie ma rozwój różnego rodzaju aplikatorów czy urządzeń dozujących, tak by bez problemu można było odmierzać i podawać dawki dzieciom.



Forma leku musi uwzględniać preferencje grupy wiekowej, u której będzie stosowana



W przypadku dzieci hospitalizowanych preferuje się dożylną formę podania leku ze względu na bolesność iniekcji domięśniowych

FORMA LEKU PEDIATRYCZNEGO

Forma leku musi uwzględniać preferencje grupy wiekowej, u której będzie stosowana.

Dla noworodków i niemowląt zaleca się stosowanie leków w postaci czopków i płynów doodbytniczych, w warunkach szpitalnych także w formie podania dożylnego. Noworodki urodzone przedwcześnie często otrzymują leki przez sondę dożołądkową. Dla dzieci od pierwszego miesiąca życia preferowane są formy płynne, tabletki, granulaty lub proszki, które mogą być podane po połączeniu z napojem lub pokarmem. Wśród form płynnych optymalną postacią leku są krople doustne, ze względu na najmniejszą objętość, którą trzeba podać dziecku. W badaniach dzieci przyjmujących stale leki przeciwwirusowe wykazano, że przejście z form płynnych leków do postaci tabletek mniejszych rozmiarów możliwe jest zwykle u dzieci w wieku 7–8 lat, aczkolwiek wcześniejsze raporty dowodzą, że już 4–5-letnie dzieci mogą nauczyć się przyjmowania tabletek [5, 6]. Wygodną w stosowaniu postać leku stanowią tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej czy tabletki do rozgryzania i żucia. Postacie te mogą być stosowane przez dzieci już od 2. roku życia.

Bardzo korzystne w lecznictwie pediatrycznym mogłyby być postacie leków o przedłużonym działaniu, szczególnie dla dzieci, które muszą przyjmować leki w nocy lub podczas obecności w szkole. Brak leków dla dzieci o przedłużonym uwalnianiu, poprawiających komfort leczenia dzieci, jest problemem często podejmowanym w piśmiennictwie. Dla osób dorosłych najczęściej stosowaną formą o przedłużonym działaniu jest tabletki. Dla dzieci ta forma jest ograniczona koniecznością wyprodukowania przez przemysł i wykonania badań klinicznych dla wielu dawek pediatrycznych. Wygodne byłyby systemy transdermalne (plastry przezskórne), lecz ich projektowanie do zastosowań pediatrycznych jest również utrudnione, ponieważ populacja dziecięca cha-

rakteryzuje się zmienną przepuszczalnością skóry.

Uniwersalną formą zapewniającą dawkowanie leku w szerokim zakresie oraz łatwość połykania są peletki (kulisty granulaty) i minitabletki (o średnicy < 3 mm). Formy te stanowią korzystną opcję, gdy substancja lecznicza ma nieprzyjemny smak (peletki mogą być powlekane) lub jest niestabilna w formie płynnej. Dziecko, w zależności od wieku czy masy ciała, przyjmowałoby określoną liczbę minitabletek lub peletek, co eliminuje konieczność produkcji leku w wielu dawkach [7]. Tego typu formy „wielozbiornikowe” dopiero zaczynają się pojawiać wśród leków dla dzieci. Przykładem jest preparat zawierający terbinafinę, stosowany u dzieci powyżej 4. roku życia. Pojedyncza dawka to około 30, 45, 60 minitabletek o wielkości 2 mm, które można połączyć z pokarmem (np. z ziemniakami lub budyniem) [8, 9]. W badaniach wykazano, że minitabletki są akceptowane przez dzieci w wieku powyżej 4 lat, dzieci w wieku 2–4 lat mogą je również przyjmować po odpowiednim przyuczeniu. Niezwykle istotne jest, że takie formy wielozbiornikowe mogłyby umożliwiać przedłużone uwalnianie i działanie.

Mówiąc o konieczności poszerzenia wyboru form pediatrycznych, nie można zapomnieć o postaciach parenteralnych. W przypadku dzieci hospitalizowanych preferuje się dożylną formę podania leku ze względu na bolesność iniekcji domięśniowych. Z powodu braku pediatrycznych stężeń leków podawanych dożylnie często konieczne jest rozcieńczenie leku przeznaczonego dla dorosłych za pomocą odpowiedniego roztworu. **Wprowadzenie do lecznictwa form parenteralnych posiadających dawkę i objętość pediatryczną odpowiednią do wieku i masy małych pacjentów zminimalizowałoby ryzyko błędów medycznych, umożliwiłoby precyzyjne dawkowanie leku oraz zredukowałoby konieczność rozcieńczania formy**

przeznaczonej dla dorosłych i odrzucania pozostałości dawki leku [7].

BEZPIECZEŃSTWO SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Bardzo ważnym aspektem jest bezpieczeństwo substancji pomocniczych stosowanych w lekach pediatrycznych. Mimo że z definicji są to substancje farmakologicznie nieaktywne, nie ma pewności, że są one metabolizowane i eliminowane przez dzieci w ten sam sposób, jak u dorosłych. Toksyczność wielu substancji jest u dzieci niewiadoma, bazuje się na informacjach pozyskanych z badań populacji dorosłych. **Zaleca się, by substancje pomocnicze w lekach dla dzieci były wybierane ze szczególną troską, z uwzględnieniem ryzyka wrażliwości danej grupy wiekowej na określoną substancję.**

W tabeli 1 zebrano możliwe działania niepożądane substancji pomocniczych w zależności od wieku i schorzeń dzieci.

Podczas projektowania leków dla dzieci należy zwrócić uwagę nie tylko na bezpieczeństwo samej substancji pomocniczej, ale również na ilość, jaka będzie przyjmowana przez małych pacjentów. Jest wiele przykładów krytycznych substancji pomocniczych: między innymi alkohol benzylowy, etanol, glikol propylenowy czy barwniki syntetyczne [10]. W składzie leku, który będzie długotrwale przyjmowany przez dzieci, powinno się unikać sacharozy, ze względu na jej wpływ na powstawanie próchnicy zębów oraz otyłości. Sacharozy nie powinno się również stosować w składzie leków dla dzieci chorych na cukrzycę oraz przy nietolerancji fruktozy. Użycie innych substancji słodzących musi być jednak szczegółowo rozpatrzone: sorbitol może powodować biegunki u dzieci, laktoza nie może być zawarta w lekach dla dzieci z nietolerancją laktozy, z kolei aspartam jest przeciwwskazany u dzieci chorych na fenylketonurię.



W składzie leku, który będzie długotrwale przyjmowany przez dzieci, powinno się unikać sacharozy

Tabela 1

Substancje pomocnicze o podwyższonym ryzyku dla populacji pediatrycznej [10]

Substancja pomocnicza	Sposób podania	Działania niepożądane
Dzieci poniżej 6. miesiąca życia		
Alkohol benzylowy	Doustnie, parenteralnie	Neurotoksyczność, kwasica metaboliczna
Etanol	Doustnie, parenteralnie	Neurotoksyczność
Glikol propylenowy	Doustnie, parenteralnie	Neurotoksyczność, hiperosmolarność
Glikol polietylenowy	Parenteralnie	Kwasica metaboliczna
Polisorbat 20 lub 80	Parenteralnie	Uszkodzenie wątroby i nerek
Dzieci nadwrażliwe		
Barwniki azowe	Doustnie	Pokrzywka, zwężenie oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy
Chlorek benzalkoniowy	Doustnie, donosowo, do oka	Zwężenie oskrzeli
Chlorokrezol	Parenteralnie	Reakcje anafilaktyczne
Dekstran	Parenteralnie	Reakcje anafilaktyczne
Parabeny	Doustnie, donosowo, do oka, na skórę	Alergie, kontaktowe zapalenie skóry
Skrobia	Doustnie	Celiaklia indukowana glutenem
Dzieci ze schorzeniami metabolicznymi		
Aspartam	Doustnie	Fenylketonuria
Fruktoza	Doustnie, parenteralnie	Nietolerancja fruktozy
Laktoza	Doustnie	Nietolerancja laktozy, biegunki
Sorbitol	Doustnie	Nietolerancja fruktozy
Cukroza	Doustnie, parenteralnie	Nietolerancja fruktozy

Szczególną grupę wiekową stanowią noworodki urodzone przedwcześnie ze względu na unikalną fizjologię (wolniejsza eliminacja ksenobiotyków). Wyniki badań wykazują, że u wcześniaków dochodzi do kumulacji takich substancji, jak: etanol, glikol propylenowy, sorbitol. **Mało jest informacji na temat toksyczności tych związków w najmłodszej populacji dzieci. Z tego względu postacie leków przeznaczone dla wcześniaków powinny być jak najprostsze pod względem zawartości substancji pomocniczych [11].**

MASKOWANIE SMAKU SUBSTANCJI CZYNNYCH

Dodatkową trudnością podczas opracowywania form pediatrycznych jest konieczność zamaskowania smaku substancji czynnych, z których większość posiada nieakceptowalny smak. Szczególne wyzwanie stanowi maskowanie smaku substancji w roztworach, tabletkach lub granulatach rozpuszczających się w jamie ustnej, tabletkach do ssania oraz do rozgryzania i żucia [3]. Wśród wielu metod maskowania smaku są prostsze, czyli dodanie do formulacji substancji słodzących i aromatów, powlekanie tabletek za pomocą otoczek polimerowych lub cukrowych oraz bardziej skomplikowane i kosztowne, jak: kompleksowanie substancji czynnej z cyklodekstrynami, tworzenie bariery między kubkami smakowymi a substancją czynną poprzez między innymi powlekanie kryształów substancji czynnej lub powlekanie mikrozbiorników (peletki lub minitabletki).

Obok konwencjonalnych strategii maskowania smaku trwają obecnie prace nad maskowaniem gorzkiego smaku poprzez dodatek substancji blokujących receptory odpowiedzialne za gorzki smak. W technologii preparatu, aby zamaskować gorzki smak substancji, wystarczy dodać taką substancję do składu leku, bez konieczności stosowania skomplikowanych technik wytwarzania. Dodatkową zaletą jest to, że stężenie substancji blokującej potrzebne, by zama-

skować gorzki smak substancji, jest bardzo małe — dużo niższe niż ilość słodzików i aromatów stosowanych przy tradycyjnym maskowaniu smaku [12].

Problem maskowania smaku komplikuje fakt różnych preferencji smakowych w zależności od wieku dziecka oraz regionu. Przykładowo smak gumy balonowej oraz winogron jest preferowany w Stanach Zjednoczonych, smak jagodowy i cytrynowy w Europie, smak lukrecji w krajach skandynawskich [12]. Ciekawe rozwiązanie zastosował producent niedostępnego na rynku polskim syropu zawierającego paracetamol, który jest dostarczany wraz z saşetkami zawierającymi różne składniki smakowe. Bezpośrednio przed użyciem łączy się płyn z zawartością wybranej saşetki [3]. Bardzo istotne jest, by producent leku zapewnił odpowiednią stabilność formy leku ze wszystkimi użytymi składnikami smakowymi.

Nietypowe rozwiązanie technologiczne zastosował również producent w jednym z preparatów zawierającym klarytromycynę. Formę pediatryczną stanowi słońka zawierająca dawkę antybiotyku w postaci granulki. Granulki z antybiotykiem w procesie produkcyjnym są powlekane, by zniwelować nieakceptowany smak leku. Dziecko przyjmuje lek, pijąc przez słońkę swój ulubiony napój i połykając jednocześnie peletki.

Przy opracowywaniu smaku form leku dla dzieci, zwłaszcza w przypadku leków wydawanych na receptę, trzeba zwrócić uwagę, by smak leku był jedynie akceptowalny. Zbyt dobry może stwarzać ryzyko przedawkowania leku.

Problem przy opracowaniu leków pediatrycznych stanowi brak odpowiednich metod badania smaku. Utrudnione jest korzystanie z danych uzyskanych z badań z udziałem dorosłych, gdyż dzieci różnią się od dorosłych w odczuwaniu smaku (np. preferują dużo wyższy poziom słodkości niż dorośli). Trwają badania nad możliwością wykorzy-

stania do oceny smaku technologii elektro-
nicznego języka, jak również sposobów eks-
trapolowania wyników badań smaku u doro-
słych na populację dziecięcą [3].

LEKI PEDIATRYCZNE — MODYFIKACJA LEKÓW PRZEZNACZONYCH DLA DOROSŁYCH

Brak odpowiedniej formy pediatrycznej leku wielokrotnie wymusza na lekarzach/opiekunach dziecka konieczność modyfikacji leku dla dorosłych, by uzyskać postać, którą można podać dziecku. Wiąże się z tym jednak wiele niebezpieczeństw. **Dzielenie tabletek nieprzeznaczonych do dzielenia powoduje, że występuje niejednorodność dawki podanej dziecku. Rozpuszczanie/zawieszanie tabletek w wodzie, kruszenie tabletek, wysypywanie granulatu/peletek z kapsułek może wpływać na stabilność i biodostępność leku.** Pokruszone tabletki są najczęściej podawane z sokiem lub pokarmem, co również może wpływać na absorpcję leku z przewodu pokarmowego dziecka. Znane są przypadki podawania dzieciom dzielonych lub pokruszonych tabletek o przedłużonym uwalnianiu wskazanych dla populacji dorosłych. Nie ma wiedzy, czy taka modyfikacja postaci leku nie powoduje utraty właściwości przedłużonego uwalniania i nie grozi natychmiastowym uwolnieniem całości dawki, a tym samym przedawkowaniem leku u dziecka.

Pediatryczne postacie leku przygotowuje się również w praktyce aptecznej poprzez łączenie substancji aktywnych i pomocniczych lub manipulację lekiem gotowym przeznaczonym dla dorosłych w celu na przykład uzyskania mniejszej dawki albo postaci łatwiejszej do podania dziecku. Jest to na przykład powszechna procedura w aptekach szpitali z oddziałami pediatrycznymi. Wyniki badań wskazują, że występuje bardzo duże zróżnicowanie w krajach europejskich w aspekcie leków recepturowych, zarówno jeśli chodzi o grupy terapeutyczne leków, postacie leków i wymagania, jakie im się stawia. Te same leki w zależności od kraju są przygo-

towywane w postaci płynnej, kapsułek lub proszków. Na przykład forma zawiesiny jest popularna w Anglii i Szwecji, formę kapsułek stosuje się w Polsce, Francji, Belgii oraz w Chorwacji [13].

Nie ma w Polsce żadnych ograniczeń odnośnie stosowanych substancji czynnych, nie są także sprecyzowane badania kontrolne leku recepturowego. Brakuje oficjalnego receptariusza, który opisywałby sposób wykonania leku, jak i jego trwałość. Dla porównania w Portugalii, w 2008 roku wydano już trzecią edycję „Receptariusza”, a prawo nakazuje każdorazowe badanie kontroli jakości leku recepturowego (proste badania, np. jednorodności masy). **Obecnie dyskutuje się nad koniecznością harmonizacji działań związanych z lekiem recepturowym w krajach europejskich, między innymi nad ujednoczeniem sposobu wytwarzania leków recepturowych [14].**

Zwraca się uwagę, że w sytuacji, kiedy nie ma na rynku odpowiedniej formy pediatrycznej, lek recepturowy dla dziecka może być zastosowany (np. zawiesina lub syrop przygotowane z tabletki), ale pod warunkiem, że będą dostępne dane odnośnie przygotowania takiej formy, jej stabilności, bezpieczeństwa i skuteczności. Europejska Agencja Leków zachęca firmy farmaceutyczne, by te — wiedząc, że ich produkt jest poddawany różnym modyfikacjom w celu utworzenia formy pediatrycznej, opracowywały ustandaryzowaną metodę przygotowania takiej formuacji „recepturowej” i umieszczały odpowiednie dane (odnośnie sposobu sporządzania i stabilności) w Charakterystyce Produktu Lecniczego lub w ulotce [7]. Wskazuje się nawet na konieczność przeprowadzenia dla takich preparatów badań biodostępności *in vivo*. Postuluje się, by tego typu postacie leku określać jako preparaty „zweryfikowane przez przemysł” (*industry verified preparations*), w odróżnieniu od in-



**Dzielenie tabletek
nieprzeznaczonych
do dzielenia powoduje,
że występuje
niejednorodność dawki
podanej dziecku**

nych preparatów, dla których dane te są ograniczone. Rozwój postaci pediatrycznych „od podstaw” wymaga dużo czasu. Opracowanie pediatrycznych postaci leku z form leków dla dorosłych, których sposób wytworzenia, trwałość i biodostępność będą sprawdzone przez firmy farmaceutyczne może przyspieszyć dostępność leku dla dzieci. Dodatkowo może być opcją w przypadku, gdy populacja chorych pacjentów jest bardzo mała [15].

PODSUMOWANIE

Zwiększenie oferty form leków pediatrycznych, a w konsekwencji poprawa bezpieczeństwa farmakoterapii dziecięcej, powinny być wspólnym celem firm farmaceutycznych, organów rejestracyjnych, lekarzy i farmaceutów. Londyńska konferencja „Opracowywanie lepszych postaci leków dla dzieci”, gdzie doszło do spotkania przedstawicieli wszystkich tych środowisk, jest kolejnym krokiem zbliżającym nas do celu.

PIŚMIENNICTWO

1. Kurczewska U., Szeligowski M., Orszulak-Michalak D. Doustne postaci leków stosowane u dzieci. *Farmacja Polska* 2008; 64: 975S–986S.
2. Breitreutz J. European Perspectives of Paediatric Formulations. *Clin. Ther.* 2008; 30: 11.
3. Cram A., Breitreutz J., Desset-Brethes S., Nunn T., Tuleu C. Challenges of developing palatable oral paediatric formulations. *Int. J. Pharm.* 2009; 365: 1S–3S.
4. Tuleu C. EUPFI — European Paediatric Formulation Initiative. Materiały z konferencji „Formulating better medicines for children”. Royal Pharmaceutical Society. Londyn, 2–3 marca 2009.
5. Williams J. Age appropriate formulations for children. Materiały z konferencji „Formulating better medicines for children”. Royal Pharmaceutical Society. Londyn 2–3 marca 2009.
6. Yeung V.W., Wong I.C.K. When do children convert from liquid antiretroviral to solid formulations. *Pharm. World Sci.* 2005; 27: 399S–402S.
7. European Medicines Agency. Reflection Paper: formulations of choice for the paediatric population. Londyn, 28 lipca 2006.
8. Thompson S., Tuleu C., Wong I.C.K i wsp. Minitablets: new modality to deliver medicines to pre-school-aged children. *Paediatrics* 2009; 123: 235S–238S.
9. Desset-Brethes S., Novartis PHAD Pediatric network leader. Patient centricity: minitablets (granules) an innovative dosage form for children. Materiały z konferencji „Formulating better medicines for children”. Royal Pharmaceutical Society. Londyn, 2–3 marca 2009.
10. Breitreutz J., Boos J. Paediatric and geriatric drug delivery. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2007; 4 (1).
11. Whittaker A., Mulla H., Turner M.A. i wsp. Toxic Additives in Medications for Preterm Infants. Materiały z konferencji „Formulating better medicines for children”. Royal Pharmaceutical Society. Londyn, 2–3 marca 2009.
12. Scott A. Siegel. Swallowing the better pill: old and new approaches to taste masking, Royal Pharmaceutical Society. Londyn, 2–3 marca 2009.
13. Rieutord A. Clinical Pharmaceutics and Paediatrics: hospital point of view. Materiały z konferencji „Formulating better medicines for children”. Royal Pharmaceutical Society. Londyn, 2–3 marca 2009.
14. Carvalho M.J. Extemporaneous preparations. Current practices in Europe. Materiały z konferencji „Formulating better medicines for children”. Royal Pharmaceutical Society. Londyn, 2–3 marca 2009.
15. Walsh J. The use of extemporaneous paediatric products. Materiały z konferencji „Formulating better medicines for children”. Royal Pharmaceutical Society. Londyn, 2–3 marca 2009.