

D.E.S. PHARMACIE HOSPITALIÈRE ET DES COLLECTIVITÉS

FORMULATIONS PÉDIATRIQUES



PARTICULARITÉS DU TERRAIN PÉDIATRIQUE

- ▶ Pluralités des terrains
 - ▶ Prématuré (< 37 SA = 8^e mois de grossesse)
 - ▶ Nouveau-né (0 – 1 mois, neonate)
 - ▶ Nourrisson (1 mois – 2 ans, infant)
 - ▶ Enfant (2 ans – 11 ans, child)
 - ▶ Adolescent (12 ans – 18 ans, adolescent)
- ▶ Fonctions physiologiques en développement
 - ▶ Pharmacocinétique (p. ex. **Foie 6 mois / Rein 2 ans**)
 - ▶ Aptitudes (p. ex. **déglutition des formes monolithiques avant 6 ans, coordination main / bouche avant 8 ans**)

 BOYS		AGE	 GIRLS	
Weight(Kg)	Height(Cm)		Weight (Kg)	Height (Cm)
3.3	50.5	At the time of birth	3.2	49.9
6	61.1	3 months	5.4	60.2
7.8	67.8	6 months	7.2	66.6
9.2	72.3	9 months	8.6	71.1
10.2	76.1	1 year	9.5	75
12.3	85.6	2 year	11.8	84.5
14.6	94.9	3 year	14.1	93.9
16.7	102.9	4 year	16.0	101.6
18.7	109.9	5 year	17.7	108.4
20.7	116.1	6 year	19.5	114.6
22.9	121.7	7 year	21.8	120.6
25.3	127	8 year	24.8	126.4
28.1	132.2	9 year	28.5	132.2
31.4	137.5	10 year	32.5	138.3
32.2	140	11 year	33.7	142
37	147	12 year	38.7	148

POSITION DU PROBLÈME

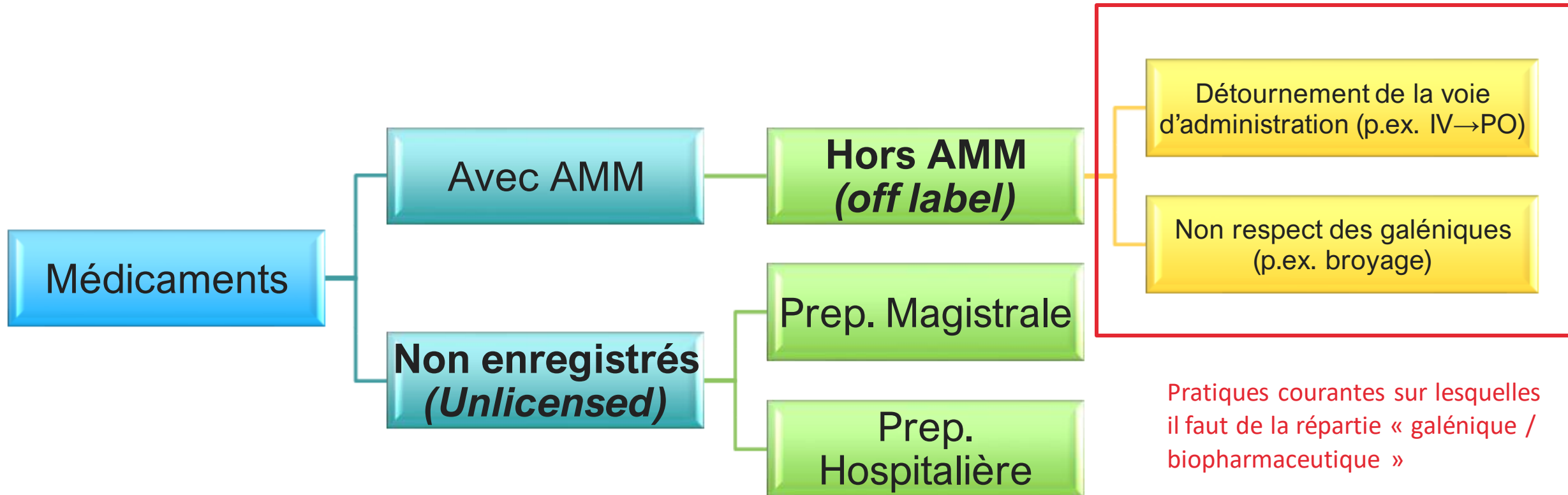
1. Pluralités des terrains

- Étude pharmacocinétique (prendre en compte chaque tranche d'âge)
- Étude d'efficacité (prendre en compte chaque tranche d'âge)

2. Formulation galénique plus complexe que chez l'adulte (éviter cp/gél avant 6 ans)

- **Conséquences**
 - Peu d'intérêt des industrielles
 - **Utilisation de médicaments destinés aux adultes** (7-63% prescription Hors-AMM avec 30-90 % d'enfant recevant un médicament hors AMM ou une préparation pharmaceutique)

MÉDICAMENTS PÉDIATRIQUES



QUESTION

Puis-je broyer les comprimés de pantoprazole 20 mg pour les administrer aux enfants, je n'ai besoin que de 5 mg ?

Une IDE

www.wooclap.com/CASXID

Puis-je broyer les comprimés de pantoprazole 20 mg pour les administre...



① Oui



Click on the projected screen to start the question

② Non

wooclap



95 %



0 / 0



PEUT-ON UTILISER LES FORMES ADULTES ?

- L'administration des formes orales adultes en pédiatrie (hors AMM) peut-être inadaptée pour plusieurs raisons qu'il convient de prendre en compte :
 - **Comprimés** : Dosages inadaptés (dilution nécessaire), broyage des comprimés nécessaires avant 6 ans expose à un risque (non-respect des enrobages galéniques qu'ils soient conventionnels ou à visée de LM), imprécision de la dose administrée lors du coupage.
 - **Gélules** : Dosages inadaptés (dilution nécessaire), l'ouverture des gélules nécessaire avant 6 ans expose aussi à un risque (non-respect des enrobages galéniques), imprécision de la dose administrée.
- La préparation des dilutions pédiatriques, même sous la forme de poudres orales en sachets ou mises en gélules à ouvrir, doit être réalisée par le pharmacien (acte pharmaceutique) si possible à partir d'une matière première à usage pharmaceutique (MPUP).

PEUT-ON UTILISER LES FORMES ADULTES ?

- L'enrobage ou pelliculage des formes conventionnelles a pour vocation de :
 - Protéger le principe actif de l'environnement (oxygène, lumière, humidité) afin de préserver sa stabilité
 - Masquer le goût ou l'odeur
 - Minimiser le contact avec l'utilisateur (p.ex. cytotoxique)
 - Donner une identité singulière et identifier le médicament
 - Faciliter la déglutition
 - Augmenter la résistance physique, diminuer l'abrasion lors de la manipulation industrielle

Parmi les excipients d'enrobage suivants quels sont ceux qui confèrent une gastro-résistance ?

- Hydroxypropylcellulose
- Acétophtalate de cellulose
- Ethylcellulose
- Phtalate d'hydroxypropylmethylcellulose
- Copolymère de l'acide méthacrylique et du méthylméthacrylate

QCM d'internat

www.wooclap.com/CASXID

Parmi les excipients d'enrobage suivants quels sont ceux qui confèrent un...



① Hydroxypropylcellulose

② Acétophtalate de cellulose



③ Ethylcellulose



④ Phtalate d'hydroxypropylmethylcellulose

⑤ Copolymère de l'acide méthacrylique et du méthylméthacrylate

Click on the projected screen to start the question

PEUT-ON UTILISER LES FORMES ADULTES ?

- Les enrobages des formes à libération modifiée permettent
 - Une libération retardée (p. ex. gastro-résistance)
 - Une libération prolongée du principe actif
- Il est important pour un pharmacien de **savoir repérer ces excipients**.
 - Il existe par ailleurs des formes à libération modifiée matricielle (par opposition aux formes réservoirs) dont la cinétique de dissolution n'est pas le résultat d'un enrobage particulier.

Si je ne peux pas broyer le comprimé de pantoprazole 20 mg, puis-je utiliser la solution injectable par voie orale ?

Une IDE



PEUT-ON UTILISER LES FORMES ADULTES ?

- **Utilisation des formes liquides non orales** (p. ex. solution injectable, solution pour perfusion intraveineuse)
- La problématique du changement de voie nécessite :
 - **Une interprétation galénique** la formulation contient-elle des **excipients inadaptés** pour l'enfant, la **tonicité** est-elle adaptée à la voie orale, le **pH** est-il adapté, le **goût** est-il adapté, le médicament résiste-t-il au pH stomacal (p.ex. oméprazole) ?
 - **Une interprétation pharmacocinétique** quelle sera la **biodisponibilité**, y'a-t-il une prodrogue (p.ex énalaprilat/énalapril) ?
- Il est nécessaire de faire abandonner l'idée du « ce qui est injectable est buvable »

J'ai un enfant qui a besoin de lasilix, vous pouvez m'envoyer la solution buvable ?

RCP Lasilix 10 mg/mL sol. buv. (adulte)

Solution buvable :

Furosémide

p mL

10 mg

Excipients : sorbitol, glycérol, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, arôme orange (alpha-pinène, bêta-pinène, myrcène, limonène, octanal, décane, linalol, éthanol), jaune orangé S (E110), éthanol à 96 pour cent, hydroxyde de sodium, eau purifiée.

Une IDE



PEUT-ON UTILISER LES FORMES ADULTES ?

- Utilisation des formes liquides orales adultes (hors AMM)
 - Attention
 - aux concentrations inadaptées,
 - à la précision des instruments doseurs et
 - aux excipients inadaptés (cf. [ci-après](#))

PEUT-ON UTILISER LES FORMES ADULTES ?

Ne jamais laisser un soignant face à une impasse !



CONCEPTION DES MÉDICAMENTS PÉDIATRIQUES ADAPTÉS

QU'EST-CE QU'UNE FORMULATION APPROPRIÉE ?

- Une formulation adaptée doit être capable :
 - De faciliter l'adaptation de posologie
 - De délivrer une dose de façon précise (dispositif d'administration)
 - D'être administré à la population pédiatrique de façon sûre (p. ex. sans toxicité)
 - D'être administré à la population pédiatrique de façon acceptable (p. ex. prise facilité)
 - D'éviter les erreurs médicamenteuses

QU'EST-CE QU'UNE FORMULATION APPROPRIÉE ?

Tranche d'âge	Liquides	Formes		
		Monolithiques	Multiparticulaires	Orodispersibles
Nouveau-né (0j — 28j)	<0,5mL Goût neutre	<2mm		
Nourrisson (1m — 1a)	<2,5mL Goût neutre	<3mm Max.3/dose	Goût neutre	<6,5mm Goût neutre
Enfant (2a — 5a)	<5mL Goût neutre	<4mm Max.3/dose	Goût neutre	<9,5mm Goût neutre
Enfant (6a — 12a)	<10mL Goût neutre	<7mm Max.3/dose	Goût neutre	<9,5mm Goût neutre

LES SOLUTIONS BUVABLES

▶ Avantages

- ▶ Adaptation de la dose au poids facile
- ▶ Administration facile
- ▶ **Biodisponibilité optimale**

▶ Inconvénients

- ▶ Nécessite
 - ▶ Un PA soluble ou
 - ▶ Une technique de solubilisation
- ▶ Stabilité physico-chimique
- ▶ Stabilité microbiologique
- ▶ Goûts

Comment solubiliser un principe actif peu soluble ?

Question



LES SOLUTIONS BUVABLES

- Solubilisation
 - Jouer sur le **pH** (en fonction du pKa)
 - Utiliser un **cosolvant** (p.ex. glycérol, PEG400, **éthanol**, propylène glycol)
 - Utiliser un **solubilisant micellaire** (p.ex. Polysorbate, Macrogol 15 hydroxystéarate, Poloxamer, PEG-40 Hydrogenated Castor Oil)(*attention à la concentration micellaire critique*)
 - Utiliser une **cyclodextrine** (pour les molécules avec groupement lipophile p. ex. phényl)
 - Solubilisation en **phase huileuse** continue (p. ex. TCM, TCL, TCL hydroxylées)
 - Faire une **émulsion** ?

LES SUSPENSIONS BUVABLES

► Avantages

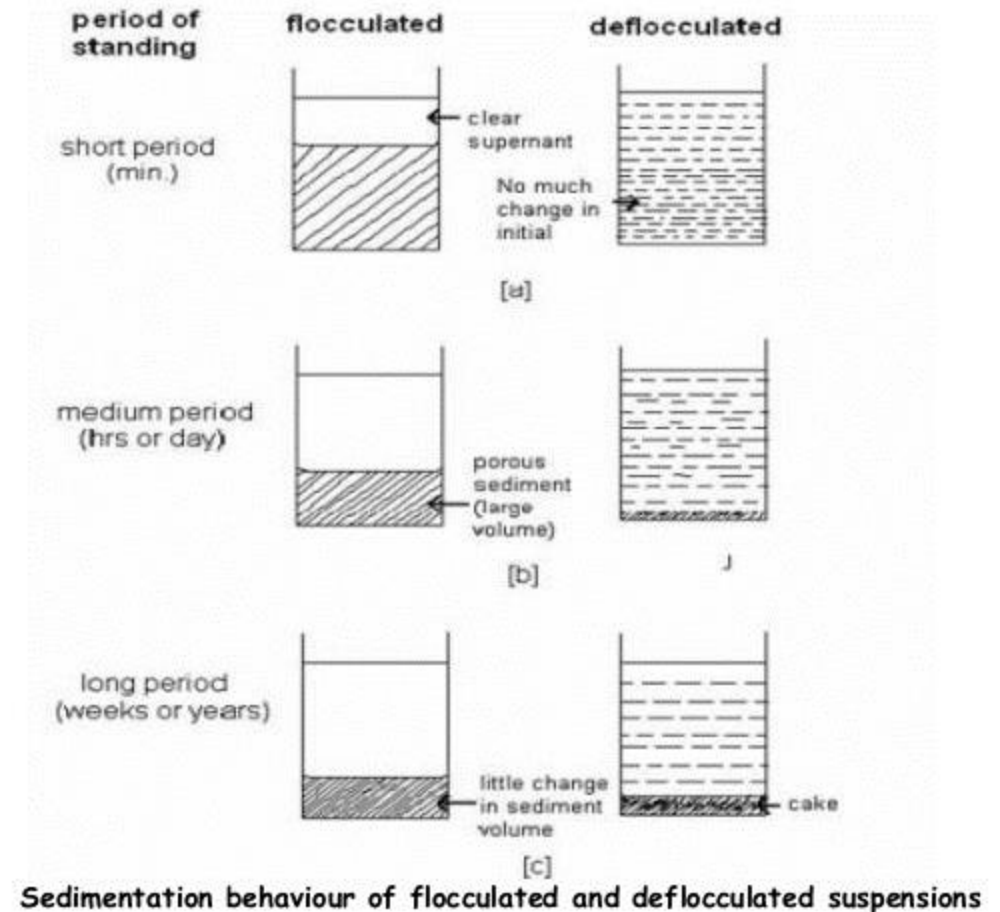
- Adaptation de la dose au poids facile
- Administration facile
- Pas besoin de solubiliser
- **Goût généralement meilleur que pour les solutions**
- **Stabilité physico-chimique du PA généralement meilleure que pour les solutions**

► Inconvénients

- Stabilité galénique nécessitant une formulation parfois plus complexe
- **Redispersions / risque de sédimentation (erreur de dose) et de « caking »**
- Stabilité microbiologique
- Biopharmacie / biodisponibilité
- Mais proche de la poudre ou du cp broyés

LES SUSPENSIONS BUVABLES

- ▶ Lutter contre la **sédimentation**
 - ▶ Augmenter la viscosité du milieu
 - ▶ Réduire la taille des particules
- ▶ Modifier la **floculation** (particules s'agglomérant pour sédimenter) ou la **défloculation** (particules très fines dispersés sédimentant de façon irréversibles)
 - ▶ Ajout de surfactant
 - ▶ Ajout d'un polymère chargé
 - ▶ Ajout d'un agent de floculation contre-chargé
 - ▶ Ajustement de la charge ionique
 - ▶ Ajustement du pH



RECRISTALLISATION

- Phénomène de dissolution recristallisation possible en suspension.
 - Forme Amorphe → forme cristalline
 - Forme cristalline A → forme cristalline B
- Influence de la température (ne pas conserver au frigo si pas nécessaire !)
- Perte de la biodisponibilité.
- Ajout de Povidone (adsorption sur les cristaux naissants)
- Faire attention aux surfactants

VÉHICULES PRÊTS À L'EMPLOI

- Penser au **sirop simple** (et au sirop de maltitol)
 - Edulcoré
 - **Autoconservé sur une courte période** à condition de ne pas trop le diluer (saccharose >65% m/m)
 - Ajout glycérol possible
 - Ajout propylène glycol possible avec précaution (cf excipients)
 - Légèrement visqueux
 - Attention au pH
 - Attention à l'hydrolyse acide libérant du glucose (réducteur / réactif)
 - Osmolarité élevée

VÉHICULES PRÊTS À L'EMPLOI

Table 1 Ingredients, pH, osmolality and density of the studied suspension vehicles							
Suspension vehicle	Suspending agents	Taste flavours	Preservatives	Buffers antioxi-dants others	pH	Osmolality (mOsm/kg)	Density (g/ml)
Suspension Diluent A	Xanthan gum	–	Methylparaben, propylparaben	Purified water	5–6.5	17*	1.0019
Ora-Plus	Microcrystalline cellulose, sodium carboxymethyl-cellulose, xanthan gum, carrageenan	–	Potassium sorbate, methylparaben	Sodium phosphate, citric acid, simethicone, purified water	4.2	230	1.0102
Ora-Sweet		Sucrose, glycerine, sorbitol, citrus berry	Methylparaben, potassium sorbate	Citric acid, sodium phosphate, purified water	4.2	3240	1.2844
Ora-Sweet SF ²	Xanthan gum	Glycerine, sorbitol, sodium saccharin, citrus berry	Methylparaben, propylparaben, potassium sorbate	Citric acid, sodium citrate, purified water	4.2	2150	1.0606
SyrSpend SF Cherry	Modified food starch	Sucralose, artificial cherry flavour	Sodium benzoate	Sodium citrate, citric acid, malic acid, simethicone, purified water	4.2	<50	1.0104
Methylcellulose 1%-Syrup NF	Methylcellulose	Sucrose	Sodium benzoate	Purified water	6.6†	1125*	1.0975‡
Hypromellose 1%	Hypromellose	–	–	Purified water	6.8†	8§	1.0025‡

* Measured using the Advanced Micro Osmometer 3300 (Advanced Instruments, Boston, Massachusetts, USA).
† Measured using the Mettler-Toledo 320 analytical balance (Mettler-Toledo, Schwerzenbach, Switzerland).
‡ Measured using the Anton Paar DMA 38 densitometer (Anton Paar, Graz, Austria).
§ Measured using the Osmostat Auto-Osmometer OM-6020 (Daiichi Kagaku, Kyoto, Japan).

VÉHICULES PRÊTS À L'EMPLOI

- **Avantages**

- La base de donnée importante en stabilité (véhicule industriel standard = reproductibilité)

- **Inconvénients**

- Mélange standard donc non optimal (p.ex. viscosité, pH, excipients réactifs)
- Rupture d'approvisionnement
- Production en série plus complexe

Comment améliorer la conservation
microbiologique des formes liquides ?

Question



CONSERVATIONS

- Pour conserver les formes orales liquides, il faut jouer sur :
 - L' « **eau libre** » (disponible pour la croissance bactérienne) ou activité de l'eau (a_w) par ajout d'agents osmotiques (sucre, polyols, ions) (idem confiture ou salaison)
 - Les **substances nutritives** (p.ex. Amidon, maltodextrine, saccharose)
 - Le **pH** (acide = défavorable aux bactéries, basique = défavorable aux champignons)
 - L'ajout de **conservateurs**
 - La **température** de conservation
 - La **charge initiale** microbienne (incorporée avec les MPUP)

CONSERVATIONS

Preservative	Concentration	pH- range	Risk	Recommendation
Sodium benzoate	0.01 – 0.2 %	< 5	May increase the risk of jaundice in newborn babies.	There are adequate data to establish an overall no-observed-adverse-effect level (NOAEL) of 500 mg/kg bw/day. Therefore the acceptable daily intake (ADI) for benzoic acid and its salts has been established to 0–5 mg/kg bw/day. [5]
Potassium sorbate (sorbic acid)	0,14 % (0.1 %)	3.5–5.5	There are no data showing any risk by using recommended concentrations.	Recommended acceptable daily intake for sorbic acid and its salts are 3 mg/kg bw/day. [6]
Methyl-4-hydroxybenzoate (MHB)	0.05 – 0.1 %	1 – 8.5	May cause allergic reactions (possibly delayed).	The use of MHP in oral formulations up to 0.2 % of the product (as within the recommended effective concentrations as a preservative) is not a concern for humans including the paediatric population. [7]
Propyl-4-hydroxybenzoate (PHB)	0.05 – 0.1 %	1 – 8.5	May cause allergic reactions (possibly delayed). Propyl-4-hydroxybenzoate binds to oestrogen receptors but with a much weaker affinity than the natural ligand [6]	A permitted daily exposure (PDE) value of 5 mg/kg/day can be calculated for the use of PHB in adults and children older than 2 years with mature metabolic capacity. For children below 2 years a PDE for PHB cannot be determined because of uncertainty related to the maturation of the enzymes that metabolize PHB as well as the limitation of the available animal data corresponding to the youngest children. [6, 7]
Propylene glycol	15–30 %	1–14	May cause alcohol-like symptoms. [8]	In the absence of compelling data the maximum daily intake is 50 mg/kg/day in children less than 5 years old, and 1 mg/kg/day in pre-term and term neonates due to known immaturity of both metabolic and renal clearances of propylene glycol in these populations. [8]

LES POUDRES POUR ADMINISTRATION ORALE

► Avantages

- Simple à fabriquer (gélule à ouvrir dont gélule dédiée type Coni-Snaps™ ou « sprinkle »)
- Pas besoin de solubiliser le PA
- Goût généralement meilleur que pour les solutions
- Stabilité physico-chimique du PA généralement meilleure que pour les solutions
- Stabilité microbiologique

► Inconvénients

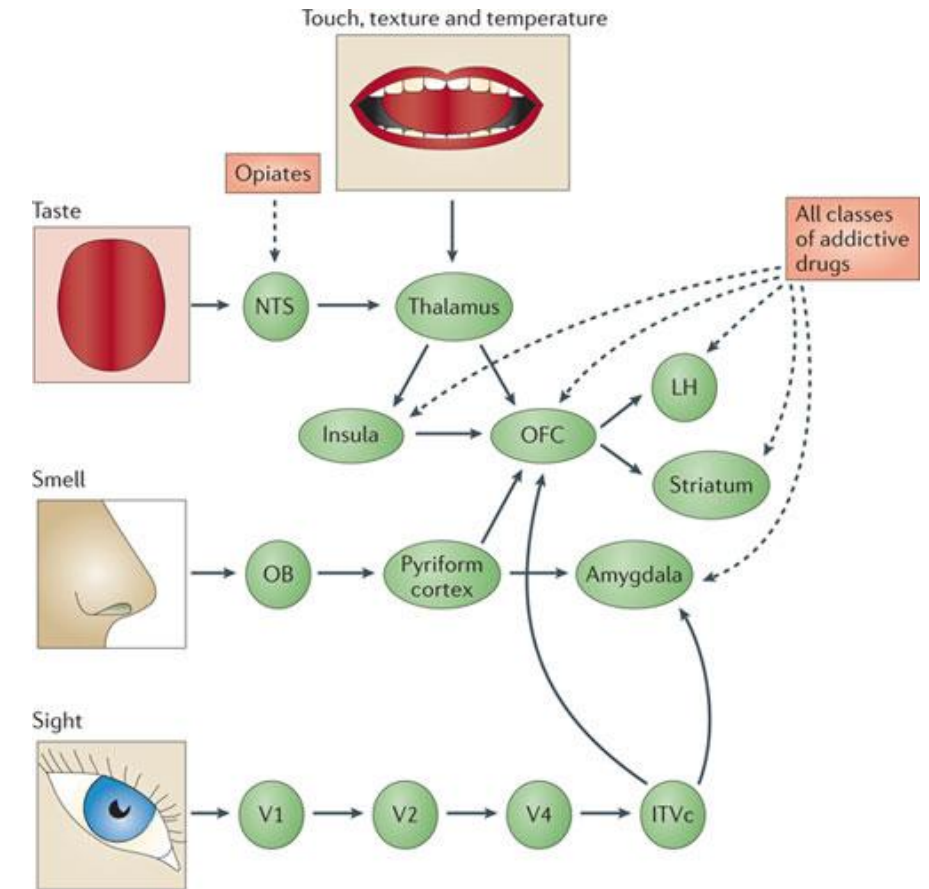
- Pas d'adaptation de dose au poids possible (fabrication du bon dosage)
- Administration plus complexe
 - Peut nécessiter un vecteur alimentaire
 - Interactions alimentaires ?



ASPECTS, GOÛTS ET TEXTURES DES MÉDICAMENTS PÉDIATRIQUES

POSITION DU PROBLÈME

- ▶ La palatabilité est la qualité d'un aliment palatable, c'est à dire qui procure une sensation agréable lors de sa consommation.
- ▶ Résulte d'un processus neurophysiologique complexe, influencé par
 - ▶ la **culture**
 - ▶ l'**expérience personnelle**
- ▶ **Evoluant avec l'âge** sur ces différents plans.



Nature Reviews | Neuroscience

Neurophysiologie de la palatabilité et des addictions gustatives. Nucleus tractus solitarius (NTS); olfactory bulb (OB); visual cortices (V1, V2 and V4); interior temporal visual cortex (ITVc); orbitofrontal cortex (OFC); lateral hypothalamus (LH)

Comment améliorer le gout d'un médicament amer ?

Question ?



PERCEPTION DU GOÛT CHEZ L'ENFANT

- Plusieurs approches possibles pour travailler le goût :
 - **Action sur la substance active** (p. ex. sels peu solubles en bouche, complexation avec les cyclodextrines, microenrobage)
 - **Action sur les récepteurs sensoriels** (p.ex. antagonisme de l'amertume, exacerbation du sucré)
 - **Action sur l'interprétation neuro-sensorielle** (p.ex. amertume + (acidité + sucré + arôme orange)= orange ?)

AMERTUME

- Certains composés ont cependant montré des propriétés masquantes d'amertume :
 - **vanilline** (arôme GRAS) ;
 - acide glycyrrhizique (édulcorant E958) ;
 - **sucralose** (édulcorant E955, PhEur 7.6) ;
 - rebaudioside A (édulcorant à statut particulier) ;
 - gluconate de sodium (additif E576) ;
 - glutamate (additif E621, PhEur 7.6).

ARÔMES

Goût	Arôme
Acidité	Cerise, Citron, Mandarine, Orange, Fraise
Basicité	Anis, Banane, Caramel, Cerise, Réglisse, Fruit de la Passion, Pêche, Menthe
Amertume	Pamplemousse, Réglisse, Menthe, Anis, Cerise, Chocolat, Café
Salé	Caramel, Vanille, Citron, Orange
Sucré	Banane, Caramel, Vanille, Chocolat, Raisin

Recommandation Firmenich™ pour l'association arôme / saveur chez l'adulte

A quels excipients faut-il faire attention chez l'enfant ?

Question



EXCIPIENTS

- Évaluation du rapport bénéfice/risque à priori au regard du principe actif (p.ex Quinolone) et a posteriori sur les études publiées (p. ex., ciprofloxacine dans la mucoviscidose).
- **Peu ou pas d'évaluation de la toxicité des excipients dans cette population**
- Car dans l'esprit de beaucoup, excipient = inerte

EXCIPIENTS

- Abandonner les idées :
 - **D'innocuité** (excipients à effet notoire)
 - Liste [ex-AFSSaPS](#)
 - Liste [EMA](#)
 - **D'inertie** (effet de certains excipients sur la cinétique de libération des PA (biopharmacie) et/ou la pharmacocinétique du PA (p.ex. promoteurs d'absorption))
 - **D'inactivité** pas de cible pharmacodynamique, mais effets physico-chimiques toujours possibles p.ex. effet osmotique/laxatif du sorbitol

EXCIPIENTS

- Code ICD-9-CM : 977.4 - Poisoning by pharmaceutical excipients.
- Nombreuses tragédies
 - E-FerolTM responsable de 40 morts signalées (dl-a-tocopherol solubilisé à grand renfort (x 10 / autres préparations) de polysorbate 80 (9%) et de polysorbate 20 (1%))
 - Flush de sérum physiologique contenant 0.9% d'alcool benzylique dans les KT ombilicaux potentiellement responsable de 1890 mort aux EU



Paracelse (1493-1541) « Toutes les choses sont poison, et rien n'est sans poison ; seule la dose fait qu'une chose n'est pas un poison. »

SOLVANTS / COSOLVANTS

Nom **Éthanol, alcool éthylique**

Utilisation Solvant, Co-solvant, Conservateurs

Pharmacologie L'éthanol est une petite molécule hydrophile qui diffuse passivement à travers les barrières physiologiques.
Il est éliminé essentiellement par métabolisme (Alcool deshydrogénase ADH, CYP2E1), l'acétaldéhyde produit est ensuite métabolisé (aldehyde deshydrogénase ALDH) en acide acétique qui sera pris en charge dans le cycle de Krebs.

Terrain **Déficit en ADH**, Perméabilité augmentée de la BHE ?

Toxicité Effets neurologiques plus prononcés sans phase d'excitation (pour une même dose mg/Kg) avec dépression du SNC, dépression respiratoire, hypoglycémie, convulsions, coma.

Conduite à tenir Limiter la présence d'alcool (règles FDA pour les OTC)

- < 10% pour les enfants le plus de 12 ans
- < 5% pour les enfants de 6 à 12 ans
- **< 0,5% pour les enfants de moins de 6 ans**

Mise en garde

SOLVANTS / COSOLVANTS

Nom Propylène glycol, Propane 1,2-diol

Utilisation Solvant, Co-solvant, Conservateurs, Mouillant

Pharmacologie Le propylène-glycol est une petite molécule hydrophile, métabolisé pour moitié par le foie (ADH/ALDH) en acide lactique et pyruvique et éliminé sous forme inchangée dans les urines pour son autre moitié.

Terrain Déficit en ADH

Toxicité Risque d'acidose lactique hyperosmolaire, d'IRA, de convulsions, de troubles du rythme, d'ototoxicité.

Conduite à tenir ADI adulte 25 mg/Kg/j, déconseillé avant 4 ans, précaution d'emploi.

TENSIO-ACTIFS

Nom Polysorbate, Tween, mono ou triester de sorbitane polyoxyéthylène, E432–E436

Utilisation Solubilisant micellaire, émulsifiant, surfactant non-ionique, mouillant.

Pharmacologie /

Terrain Pré maturité ?

Toxicité Toxicité rénale, pulmonaire et hépatique (cholestase, ictère) (problème de l'intoxication E-ferol liée à une surdose)

Conduite à tenir GRAS, ADI adulte 25 mg/Kg/j, précaution d'emploi.

CONSERVATEURS

Nom Alcool benzylique, α -hydroxytoluène, E1519

Utilisation Solvant, Conservateur

Pharmacologie L'alcool benzylique est métabolisé par le foie (ADH/ALDH) et le rein en acide benzoïque qui est ensuite conjugué à la glycine au cours d'une réaction de phase 2 limitante pour donner de l'acide hippurique éliminé par le rein

Terrain Immaturité ADH/ALDH
Immaturité des réactions de phase II
Immaturité clairance rénale

Toxicité « Gasping syndrome » avec acidose métabolique, dépression du SNC, dépression respiratoire d'évolution parfois fatale. Injection intratéchale souvent fatale. + Cf. acide benzoïque.

Conduite à tenir ADI adulte 5 mg/Kg/j. Ne pas administrer aux prématurés ni aux nouveau-nés à terme. Peut provoquer des réactions toxiques et des réactions chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans.

CONSERVATEURS

Nom Acide benzoïque, E210, benzoate de sodium, E211

Utilisation Conservateur

Pharmacologie L'acide benzoïque est conjugué à la glycine au cours d'une réaction de phase 2 limitante pour donner de l'acide hippurique éliminé par le rein, il est transporté par l'albumine dans le sang.

Terrain Immaturité des réactions de phase II
Immaturité clairance rénale

Toxicité Ictère nucléaire par déplacement de la bilirubine conjuguée de son site de fixation à l'albumine ; irritant ; hyperactivité ?

Conduite à tenir ADI adulte 5 mg/Kg/j, précaution d'emploi.

CONSERVATEURS

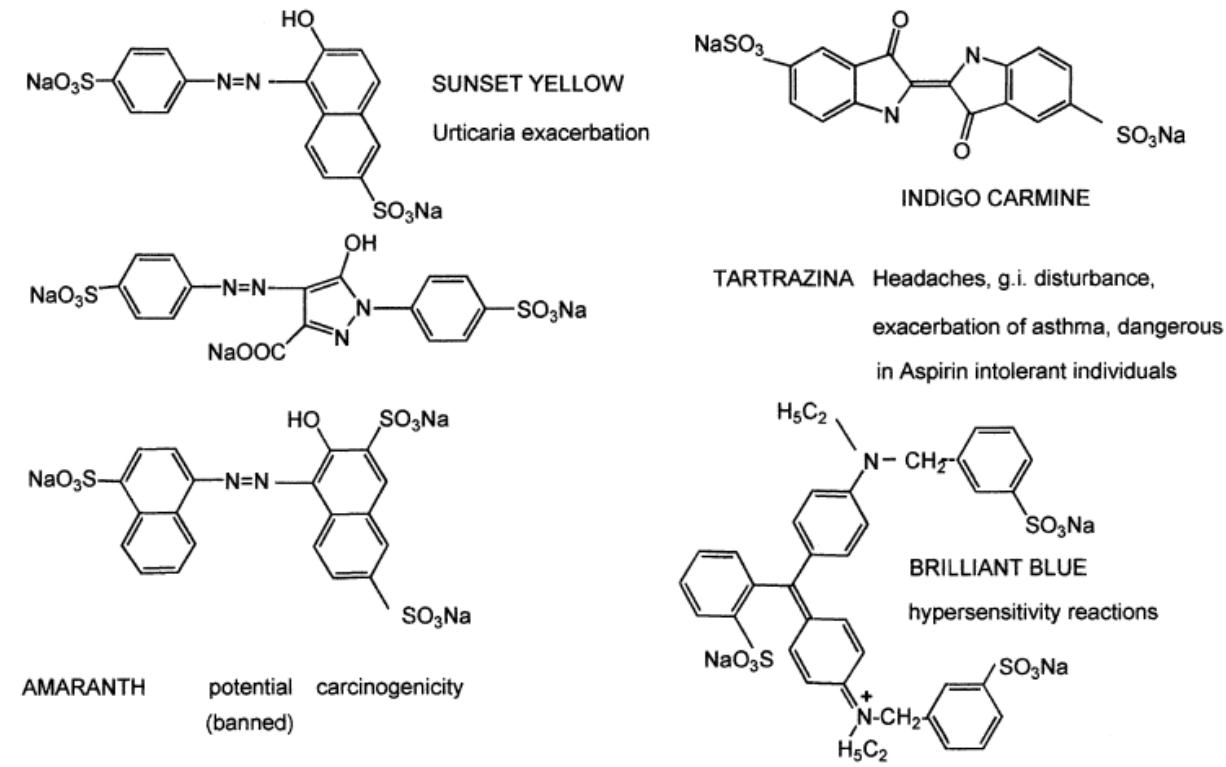
Nom	Parabens , (methyl-, ethyl-, propyl-, . . .) parahydroxybenzoate (de sodium), 4-hydroxybenzoate de (methyl, ethyl, propyl,. . .), E214–219
Utilisation	Conservateur
Pharmacologie	Métabolisés en acide p-hydroxybenzoïque (pHBA), acide p-hydroxyhippurique (M1), p-hydroxybenzoyl glucuronide (M3), et en p-carboxyphenylsulfate (M4).
Terrain	Immaturité des réactions de phase II Immaturité clairance rénale
Toxicité	Allergisant connu Xeno-oestrogène faible suspecté (controverse) de provoquer chez les femmes des cancers du sein et d'être néfastes à la fertilité masculine.
Conduite à tenir	EMA ADI 2 mg/kg pour le propylparabene

ARÔMES

- Faire attention
 - au **solvant de l'arôme** (éthanol, propylène-glycol. . .)
 - à la qualité de l'arôme (pureté : nécessité d'avoir des certificats d'analyse complets physicochimie + microbiologie)
- Dans l'idéal il faut vérifier la MP selon la monographie « Substances pour usage pharmaceutique » de la Pharmacopée Européenne. Food Grade < Pharm Grade.

COLORANTS

- Colorants azoïques allergisants (E102, tartrazine - E110, jaune orangé – E122, azorubine, carmoisine - E123, amarante - E124, rouge ponceau - 4R, rouge cochenille - A E151 noir brillant - BN, noir PN.)
- Bien mesurer l'intérêt de l'ajout d'un colorant.



BASES DE DONNÉES

- STEP database de l'EuFPI (<http://www.eupfi.org/step-database-info/>)
- L'Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products de la FDA (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm>)
- Sheskey, P. J. & Cable, C. G. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. (Pharmaceutical Press, 2017).



CONDITIONNEMENTS & DISPOSITIFS D'ADMINISTRATION

QUESTION ?

Puis-je utiliser une seringue à insuline de 1mL (graduation de 0,01 mL) pour administrer 0,6 mL de solution buvable ?

Une IDE



OBJECTIFS

- **Bonne dose** : DM de prélèvement adapté à la concentration de la solution et à la dose à administrer.
- **Bonne voie** : DM d'administration adapté pour prévenir les erreurs d'administration et faciliter l'administration.
- **Bon administrateur** : Prévention du risque d'automédication par l'enfant.

Never events : Erreur d'administration par injection parentérale au lieu de la voie orale ou entérale

DISPOSITIFS DE PRÉLÈVEMENT

- ▶ Principales sources **d'erreurs dans le dosage** dans les services et au domicile
- ▶ **Échange des pipettes** graduées dans une unité autre que le volume (p. ex. graduée en mg de PA ou kg de poids corporel de l'enfant)
- ▶ **Calculs « trop complexes »** (dose en mg / pipette en mL)
- ▶ Dispositifs ou graduations **inadaptés** pour le volume
- ▶ Source **d'erreurs d'administration** possibles
- ▶ **Voie IV au lieu d'orale**, lors de l'utilisation seringues IV pour préparer les doses orales à l'avance

Figure 4: ME attributable to the delivery device : causes

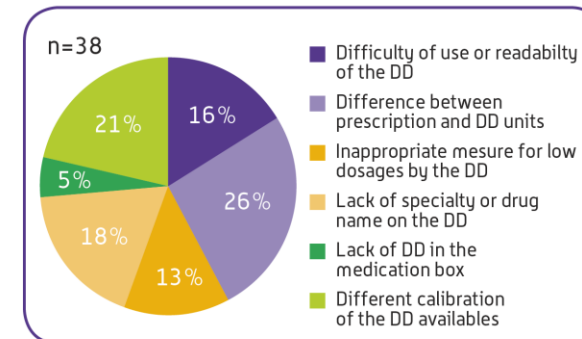
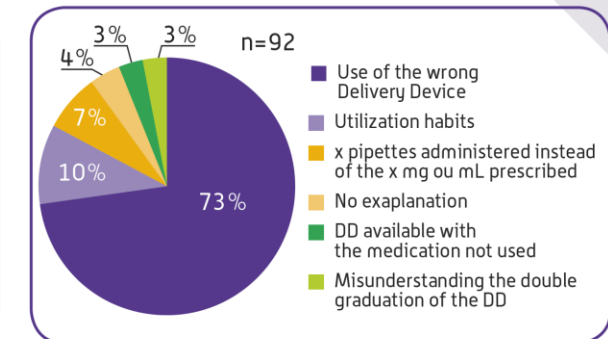


Figure 5: ME attributable to the Human errors : causes



Source ANSM

MATÉRIAUX PLASTIQUES

Nom	DEHP (phtalate de bis-2-éthylhexyle) = DOP (phtalate de dioctyle), DIDP (phtalate de diisodécyle), DEP (phtalate de diéthyle), . . .
Utilisation	Additif plastique (plastifiant) du PVC (ECMO, hémodialyse, poche, tubulure,. . .)
Terrain	Croissance des organes
Toxicité	DEHP/DEP Cytotoxiques, toxiques sur la fonction de reproduction surtout chez l'animal en développement Cas possibles de cholestases/hépatotoxicité humaine. Beaucoup d'études chez le rat, peu d'études et d'effets observés chez le primate.
Conduite à tenir	Principe de précaution (Directive 2005/84/EC (jouets), Directive 2005/90/EC (cosmétiques), Directive 2007/47/CE (DM), recommandations ex-AFSSaPS de 2009)

MATÉRIAUX PLASTIQUES

Nom	Bisphénol A
Utilisation	Monomère du polycarbonate (plastique très rigide et transparent)
Terrain	Immaturité métabolique Croissance des organes
Toxicité	Xeno-oestrogène Effets sur le système dopaminergique (bibliographie très fournies)
Conduite à tenir	Principe de précaution (Directive 2005/84/EC (jouets), Directive 2005/90/EC (cosmétiques), Directive 2007/47/CE (DM), recommandations ex-AFSSaPS de 2009)

« Il semble que la perfection soit atteinte non quand il n'y a plus rien à ajouter, mais quand il n'y a plus rien à retrancher »

Saint-Exupéry, Terre des hommes.



