

Carla Sofia Fernandes dos Santos

Medicamentos Manipulados Pediátricos: Desenvolvimento de Formulações de
Ranitidina e Clindamicina

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2011

Carla Sofia Fernandes dos Santos

Medicamentos Manipulados Pediátricos: Desenvolvimento de Formulações de
Ranitidina e Clindamicina

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2011

Carla Sofia Fernandes dos Santos

Medicamentos Manipulados Pediátricos: Desenvolvimento de Formulações de
Ranitidina e Clindamicina

Tese apresentada à Universidade
Fernando Pessoa como parte dos
requisitos para a obtenção do grau de
mestre em Ciências Farmacêuticas.

Resumo

Em pediatria são administrados medicamentos inadequados às necessidades pediátricas, são prescritos fora do âmbito das utilizações aprovadas na respectiva autorização de introdução no mercado, alguns nem foram testados nem autorizados para serem usados em pediatria. A Indústria Farmacêutica não tem apostado nos medicamentos pediátricos devido à baixa incidência e prevalência de patologias específicas da população pediátrica; ao número reduzido, em termos relativos, de doentes pediátricos que utilizam certos medicamentos em que a existência de várias sub-populações dificulta a amortização dos custos inerentes aos estudos de investigação e desenvolvimento; as dificuldades técnicas que, em certos casos, impedem a obtenção de medicamentos líquidos para administração oral com prazos de validade suficientemente alargados, compatíveis com a sua preparação em escala industrial, distribuição e comercialização. O presente trabalho teve como objectivo primordial contribuir para o desenvolvimento de formulações adequadas à pediatria, viabilizando o acesso a uma variedade de formas farmacêuticas, doses e formulações com excipientes adequados, seguros e eficazes para a idade do paciente pediátrico. Neste trabalho pretendeu-se formular pastilhas com gelatina, utilizando metodologia facilmente aplicável em farmácia hospitalar ou comunitária e o estudo das suas características farmacotécnicas. Os fármacos utilizados foram o cloridrato de ranitidina e o de clindamicina.

Palavras-Chave: pediatria, gelatina, medicamentos manipulados, medicamentos pediátricos, ranitidina, clindamicina, regulamentação de medicamentos

Abstract

In pediatrics are administered inappropriate drugs to pediatric needs, are prescribed outside the approved uses in its authorization the market, some have not been tested or approved for pediatrics use. The pharmaceutical industry has not bet on medicines for children due to low incidence and prevalence of specific pediatric diseases; to the small number in relative terms, of pediatric patients using certain medicines that the existence of several sub-populations hinders the recovery costs of research studies and development; the technical difficulties in some cases, hinder the achievement of liquid medications for oral administration with validity periods sufficiently extended, consistent with preparation scale industrial, distribution and marketing. This study aimed to help primary for the development of formulations suitable for pediatric, enabling access to a variety of dosage forms, doses and formulations with excipients suitable, safe and effective for the age of the pediatric patient. This work aimed to formulate tablets with gelatin, using methodology easily applicable in hospital pharmacy or community and the study of their characteristics pharmacotechnical. Drugs were hydrochloride ranitidine and to clindamycin.

Keywords: pediatrics, gelatin, manipulated drugs, pediatric drugs, ranitidine, clindamycin, drug regulation

Agradecimentos

No vencer de mais uma etapa da minha vida não poderia deixar de inscrever no meu livro as pessoas que tanto me ajudaram neste percurso estudantil com repercussões futuras a nível profissional.

Esta tese não representa apenas o resultado de extensas horas de estudo, pesquisa, reflexão e trabalho, mas representa também as pessoas fantásticas que atravessaram no meu percurso académico, à minha família, ao Artur, aos meus amigos e a todos os professores, nomeadamente a Professora Doutora Carla Martins, que foram sempre incansáveis no apoio. Estou especialmente agradecida ao Professor Doutor Pedro Barata pelo seu dinamismo, entrega ao trabalho, espírito de inovação, conhecimento e sugestões transmitidas durante a elaboração da tese.

Para ser grande, sê inteiro: nada
Teu exagera ou exclui.
Sê todo em cada coisa. Põe quanto és
No mínimo que fazes.
Assim em cada lago a lua toda
Brilha, porque alta vive.

Fernando Pessoa

Índice

Parte I.....	15
1. Introdução.....	17
1.1. Ajuste da terapêutica à idade	18
Parte II	43
2. Objectivo	44
2.1. Ranitidina.....	45
2.1.1. Definição.....	45
2.1.2. Características	45
2.1.3. Farmacologia.....	46
2.1.4. Farmacocinética	47
2.1.5. Contra-Indicações.....	47
2.1.6. Reacções adversas	47
2.1.7. Uso em pediatria	48
2.2. Clindamicina	49
2.2.1. Definição	49
2.2.2. Características	49
2.2.3. Farmacologia.....	49
2.2.5. Contra-Indicações.....	50
2.2.6. Reacções adversas	51
2.2.7. Uso em Pediatria	51
Parte III.....	52
3. Desenvolvimento de pastilhas moles.....	53
3.1. Desenvolvimento de pastilhas moles contendo ranitidina.....	53
3.1.1. Material e Métodos	53
3.1.1.1. Reagentes.....	53
3.1.1.2. Métodos	54
3.1.1.2.1. Preparação das pastilhas moles.....	54
3.1.1.3. Verificação das pastilhas	55
3.1.1.4. Uniformidade de teor.....	55
3.1.1.5. Ensaio de dissolução.....	55

3.1.1.6. Controlo Microbiológico	57
3.2. Desenvolvimento de pastilhas moles contendo clindamicina.....	58
3.2.1. Material e Métodos.....	58
3.2.1.1. Reagentes	58
3.2.1.2. Métodos	58
3.2.1.2.1. Preparação das pastilhas moles	58
3.2.1.2.2. Verificação das Pastilhas	58
3.2.1.2.3. Uniformidade de teor.....	58
3.2.1.2.4. Ensaio de dissolução.....	58
3.2.1.2.5. Uniformidade de massa	58
3.2.1.2.6. Controlo Microbiológico	58
Parte IV.....	59
4. Resultados e Discussão	60
4.1. Resultados e discussão sobre o desenvolvimento das pastilhas moles com ranitidina.....	60
4.1.1. Verificação das Pastilhas.....	60
4.1.2. Uniformidade de teor	60
4.1.3. Ensaio de dissolução	61
4.1.4. Uniformidade de Massa	61
4.1.5. Controle Microbiológico	62
4.1.6. Validação do método analítico para a quantificação da concentração de ranitidina por espectrofotometria no UV/Vis.....	62
4.1.6.1. Estudo da resposta do detector.....	64
4.2. Resultados e discussão sobre o desenvolvimento das pastilhas moles com clindamicina	67
4.2.1. Verificação das pastilhas.....	67
4.2.2. Uniformidade de teor	67
4.2.3. Ensaio de dissolução	68
4.2.4. Uniformidade de Massa	68
4.2.5. Controle Microbiológico	69
4.2.6. Validação da metodologia analítica para a quantificação da concentração de cloridrato de clindamicina por espectrofotometria no UV/Vis.	69
4.2.6.1. Estudo da resposta do detector.....	70

Parte V	72
5. Conclusão	73
Parte VI.....	75
6. Referências Bibliográficas	76

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Matriz de relação entre a idade e a via/forma farmacêutica

Tabela 2 - Distribuição das doses prescritas dos medicamentos adaptados comparada às doses recomendadas na literatura

Tabela 3 - Avaliação de questões sobre "O conhecimento das mães sobre o uso de medicamentos pediátricos", por nível de escolaridade das mães.

Tabela 4 - Relação entre o aroma corrector e os gostos desagradáveis a corrigir e as doenças

Tabela 5 - Informação Nutricional da gelatina Royal®

Tabela 6 - Desvios limite em percentagem da massa média da FP VII

Tabela 7 - Uniformidade de Teor nas pastilhas de Ranitidina

Tabela 8 - Uniformidade de Massa nas pastilhas de Ranitidina

Tabela 9 - Controlo Microbiológico das pastilhas moles de Ranitidina

Tabela 10 - Requisitos para a validação de métodos analíticos

Tabela 11 - Cálculo da Exactidão

Tabela 12 - Resultados do estudo de precisão em termos de repetibilidade

Tabela 13 - Uniformidade de teor nas pastilhas contendo clindamicina

Tabela 14 - Uniformidade de massa para pastilhas com clindamicina

Tabela 15 - Controlo Microbiológico das pastilhas de clindamicina

Tabela 16 - Cálculo da exactidão

Tabela 17 - Resultados do estudo de precisão em termos de repetibilidade

Índice de Figuras

Figura 1 - Concentração plasmática estimada no estado estacionário se a dose for mantida em 20mg/kg/dia, atendendo à idade

Figura 2 - Estrutura Química do cloridrato de Ranitidina

Figura 3 - Estrutura Química do cloridrato de Clindamicina

Lista de Abreviaturas e Símbolos

AIM - Autorização de Introdução no Mercado

CE - Comunidade Europeia

CHMP – Committee for medicinal products for human use

CYP 1A2 – citocromo 1A2

CYP 2C – citocromo 2C

CYP 2C9 – citocromo 2C9

CYP 2E1 – citocromo 2E1

CYP P450 – citocromo P450

DP – Desvio Padrão

DPI – Inaladores de pó seco

DPR – Desvio Padrão Relativo

EMA - The European Medicines Agency

FDA - Food and Drug Administration

FF – Forma Farmacêutica

HIV – Human immunodeficiency virus

ICH – International Conference on Harmonisation

I.M. – Intramuscular

INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

ISO - International Organization for Standardization

I.V. - Intravenosa

LCR – Líquido céfalo-raquidiano

MDI – Metered Dose Inhaler

NHDC - Neohesperidin dihydrochalcone

Ph. Eur. – European Pharmacopoeia

Rpm – rotações por minuto

S.C. – Sub-cutânea

USP - The United States Pharmacopeial Convention

UV – Ultravioleta

Parte I

1. Introdução

Os avanços tecnológicos da indústria farmacêutica não têm combatido problemas como a mitigação do trauma decorrente da administração de certas formas farmacêuticas na terapêutica pediátrica, bem como o problema da escassez de dosagens das especialidades farmacêuticas adaptadas às necessidades pediátricas.

Apesar dos avanços no cuidado pediátrico, são administrados medicamentos em 2/3 da população pediátrica que não apresentam indicações específicas para este uso (Conroy *et al*, 2000). Muitas vezes são prescritos fora do âmbito das utilizações aprovadas na respectiva autorização de introdução no mercado (Conselho da União Europeia, 2001) e, alguns dos administrados em crianças, não foram testados nem autorizados para serem usados em pediatria (Permanand *et al*, 2007).

Este desinteresse da Indústria Farmacêutica pelos medicamentos pediátricos prende-se com vários factores, tais como: a baixa incidência e prevalência de patologias específicas da população pediátrica; o número reduzido, em termos relativos, de doentes pediátricos que utilizam certos medicamentos em que a existência de várias subpopulações dificulta a amortização dos custos inerentes aos estudos de investigação e desenvolvimento (Conselho da União Europeia, 2001; Vale, 2006); as dificuldades técnicas que, em certos casos, impedem a obtenção de medicamentos líquidos para administração oral com prazos de validade suficientemente alargados, compatíveis com a sua preparação em escala industrial, distribuição e comercialização (Esteban *et al*, 2006; Standing e Tuleu, 2005; Yeung e Wong, 2005).

Para ultrapassar todas estas adversidades recorre-se, frequentemente, aos manipulados preparados em farmácias comunitárias e hospitalares (Barbosa e Pinto, 2000; Pinto, 2006). O recurso aos papéis medicamentosos é um dos exemplos. No entanto, a sua preparação acarreta inúmeras desvantagens como o facto de envolver a realização de muitas pesagens de quantidades de matérias-primas, de quantidades equivalentes de pós resultantes da pulverização de comprimidos ou da abertura de cápsulas. Todas estas operações implicam um grande volume de trabalho podendo resultar daí, com facilidade, erros de pesagem. Assim, o rigor posológico não é assegurado já que a possibilidade de ocorrerem perdas de substância activa no decurso do processo de

administração é muito elevada. Outra desvantagem está relacionada com o comprometimento da estabilidade da substância activa por pulverização de comprimidos ou abertura de cápsulas, devido ao grande aumento da sua superfície de exposição. Se os comprimidos apresentarem revestimento e se este for gastroprotector, então, a pulverização não constitui uma opção tecnicamente correcta.

Assim, é peremptório o desenvolvimento da tecnologia dos medicamentos pediátricos, tendo em conta os princípios éticos. Para tal, são necessários incentivos à Indústria Farmacêutica. Face a isto, em 29 de Setembro de 2004, a Comissão Europeia lançou o projecto do regulamento europeu sobre medicamentos para uso pediátrico em que era exigido que o plano de investigação pediátrica descrevesse as medidas usadas para a adaptação da formulação do medicamento para tornar a sua administração mais aceitável, fácil, segura e/ou mais eficaz para os diversos subgrupos da população pediátrica. Desta forma, em 2004, a Comissão Europeia adoptou um quadro legislativo específico para medicamentos de uso pediátrico, sendo publicados, em 2006, os regulamentos (CE) nº 1901/2006 e (Comunidade Europeia, 2006; Standing e Tuleu, 2005). Também foi criado um Comité Pediátrico (EMEA, 2006) com a responsabilidade de realizar a avaliação científica e a aprovação dos planos de investigação pediátrica apresentados pela Indústria Farmacêutica. Destes incentivos são exemplo a prorrogação por seis meses da patente do medicamento, sempre que o pedido de autorização de introdução no mercado (AIM) inclua os resultados dos estudos realizados em conformidade com o plano de investigação pediátrica aprovado. No entanto, a prorrogação é concedida pela realização de estudos na população pediátrica e não pela demonstração da segurança e eficácia do medicamento nessa população e, assim, é concedida, mesmo nos casos em que a indicação pediátrica não seja autorizada. No caso dos medicamentos órfãos, a regulamentação europeia prevê o alargamento da patente de dez para doze anos (Botstein, 2000; Nahata, 1999; Roberts e Maldonado, 1996; Shacter e DeSantis, 1998).

1.1. Ajuste da terapêutica à idade

No conjunto dos medicamentos disponibilizados pela indústria farmacêutica é frequente a inexistência de produtos quer com as dosagens adequadas às necessidades da população pediátrica quer apresentados sob as formas farmacêuticas mais apropriadas

para administração em pediatria (Nahata, 1999). Por exemplo, o captopril apenas está disponível no mercado português sob a forma de comprimidos, nas dosagens de 12,5 mg, 25, 50 e 100 mg (INFARMED, 2010a). Mas, por exemplo, a dose indicada para um recém-nascido varia entre 0,1 e 0,2 mg/kg. Logo, para um peso corporal de 4 kg a dose a administrar está compreendida entre 0,4 e 0,8 mg. Como se denota, de um modo geral, os respectivos medicamentos existentes, não sendo indicados especificamente para uso pediátrico, apresentam-se com dosagens excessivas e sob formas farmacêuticas sólidas, nomeadamente comprimidos e cápsulas, o que dificulta a administração em pediatria, pelas dificuldades de deglutição de produtos sólidos (Nunn e Williams, 2005; Schell, 1992; Standing e Tuleu, 2005; Zenk, 1994). Dependendo da idade e formação, muitas crianças não conseguem engolir comprimidos inteiros ou cápsulas pelo que, muitas vezes, é necessário o esmagamento de comprimidos ou manipulação de formas farmacêuticas sólidas em suspensões ou pó (Czyzewski *et al*, 2000).

As crianças, relativamente aos adultos, representam um grupo vulnerável com diferenças anatómicas, fisiológicas e psicológicas o que dificulta a investigação sobre as necessidades específicas dessa faixa etária. Esta investigação também é comprometida pela ocorrência de alterações no desenvolvimento que afectam a biodisponibilidade, farmacocinética, farmacodinâmica e farmacogenómica. É também condicionada por factores não-biológicos, como o desenvolvimento motor e psicológico, a capacidade de coordenar, vontade de colaborar, o estado de saúde (doença aguda ou a crónica), contexto geográfico e sociocultural.

Assim, a idade pediátrica é comumente dividida nas suas subpopulações. Segundo a directriz sobre investigação clínica de medicamentos na população pediátrica, as subpopulações são: recém-nascidos prematuros; recém-nascidos a termo (0-27 dias); os lactentes e crianças pequenas (1 mês a 23 meses); crianças (2-11 anos) e os adolescentes (12 anos - 16 ou 18). A faixa etária dos 2 aos 11 anos pode ser subdividido em termos de habilidade da criança para aceitar e utilizar diferentes formas de dosagem, por exemplo, em pré-escolares (2-5 anos) e crianças em idade escolar (6-11 anos) (EMEA, 2001).

Nos recém-nascidos deve-se ter em conta alguns factores como: a idade gestacional aquando do nascimento e depois do nascimento; a imaturidade dos mecanismos de

clearance hepática e renal; ligação proteica; penetração dos medicamentos no Sistema Nervoso Central; quadros patológicos específicos deste grupo etário (exemplo: síndrome de stress respiratório do neonato); susceptibilidades características dos recém-nascidos pré-termo (exemplo: enterocolite necrosante); a maturação rápida e variável dos processos fisiológicos e farmacológicos e a absorção transdérmica de fármacos e de outros químicos.

Os volumes de distribuição dos fármacos são diferentes ao longo das várias subpopulações pediátricas devido às variações da composição corporal de água e de gordura e da razão área de superfície corporal/peso.

A barreira hemato-encefálica não está totalmente formada pelo que os fármacos e substâncias endógenas como a bilirrubina podem atravessá-la e causar toxicidade para o sistema nervoso central.

O sistema hepático nos recém-nascidos também se encontra imaturo. A imaturidade do sistema enzimático do fígado pode levar à acumulação de metabolitos activos que nas crianças maiores e nos adultos não são considerados clinicamente relevantes. Exemplo disto é o que acontece com a N-metilação da teofilina a cafeína.

A cafeína e a teofilina são frequentemente prescritas em neonatos e lactentes. Nos lactentes com idade superior a quatro meses a depuração plasmática de cafeína reflecte principalmente a actividade da desmetilação mediada pela CYP1A2 e aos seis meses de idade a sua taxa de eliminação pode exceder a do adulto (Kraus *et al*, 1987).

Ao observar o comportamento farmacocinético da teofilina verifica-se que com o avançar da idade a dose diária estimada para manter as concentrações plasmáticas equivalentes em várias idades pode variar de 4-24 mg /l. Contudo, deve-se ajustar a dose para cada subpopulação pois, por exemplo a dose recomendada para as crianças mais velhas pode levar a concentrações plasmáticas tóxicas nos recém-nascidos, tal como se verifica na Figura 1.

Como se denota, o processo de maturação dos diferentes sistemas enzimáticos ocorre a diferentes taxas e é variável de indivíduo para indivíduo. Assim, o conhecimento da sequência de maturação é peremptório aquando da prescrição de fármacos com

metabolização hepática, principalmente quando esta ocorre de forma extensa. Com este conhecimento podem-se evitar situações como a ocorrida com a administração do cloranfenicol em recém-nascidos e prematuros que desenvolviam a síndrome do bebé cinzento aquando do uso de doses inadequadas à idade. As várias isoformas da CYP são expressas de forma variável dentro da idade pediátrica. A CYP 3A7, isoforma expressa predominantemente no fígado fetal, pode proteger o feto por biotransformação do sulfato de dihidroepiandrosterona e do potencial teratogénico dos derivados do ácido retinóico. A CYP 3A7 tem uma actividade máxima depois do nascimento e diminui rapidamente para níveis indetectáveis na maioria dos adultos. Por sua vez, a CYP 2E1 e a CYP2D6 são detectadas horas após o nascimento, a CYP 3A4 e a CYP2C (CYP2C9 e CYP 2C19) aparecem durante a primeira semana de vida e a CYP1A2 é a última CYP hepática a aparecer, após 3 meses de vida (Hines e McCarver, 2002; McCarver e Hines, 2002).

Outro exemplo da variação da capacidade do sistema hepático é o facto das crianças maiores metabolizarem alguns fármacos, por exemplo o fenobarbital e a clindamicina, a velocidade mais rápida do que os adultos. Isto, pode dever-se ao facto da relação peso corporal/peso do fígado ser proporcionalmente maior na criança. É na metabolização do paracetamol que se encontra outra diferença, pois as crianças maiores e os adultos metabolizam-no por glucuronação enquanto os recém-nascidos metabolizam-no por sulfonação, uma via que está mais desenvolvida no nascimento do que a glucuronação (Balboa e Rueda, 2004; Fernández *et al*, 2007).

Nos recém-nascidos, a função renal está, igualmente, diminuída devido à sua imaturidade anatómica e fisiológica. Com o aumento da idade pediátrica, a partir da organogénia fetal, a função renal vai-se maturando até cerca dos 6-12 meses (Fernández *et al*, 2007).

Por volta dos 1/2 anos de idade a clearance de alguns fármacos, com base na proporção de mg/kg podem exceder os valores registados no adulto. Quando chegam à idade de criança, a maioria das vias de eliminação do fármaco, hepática e renal, estão maduras e muitas vezes excedem os valores dos adultos.

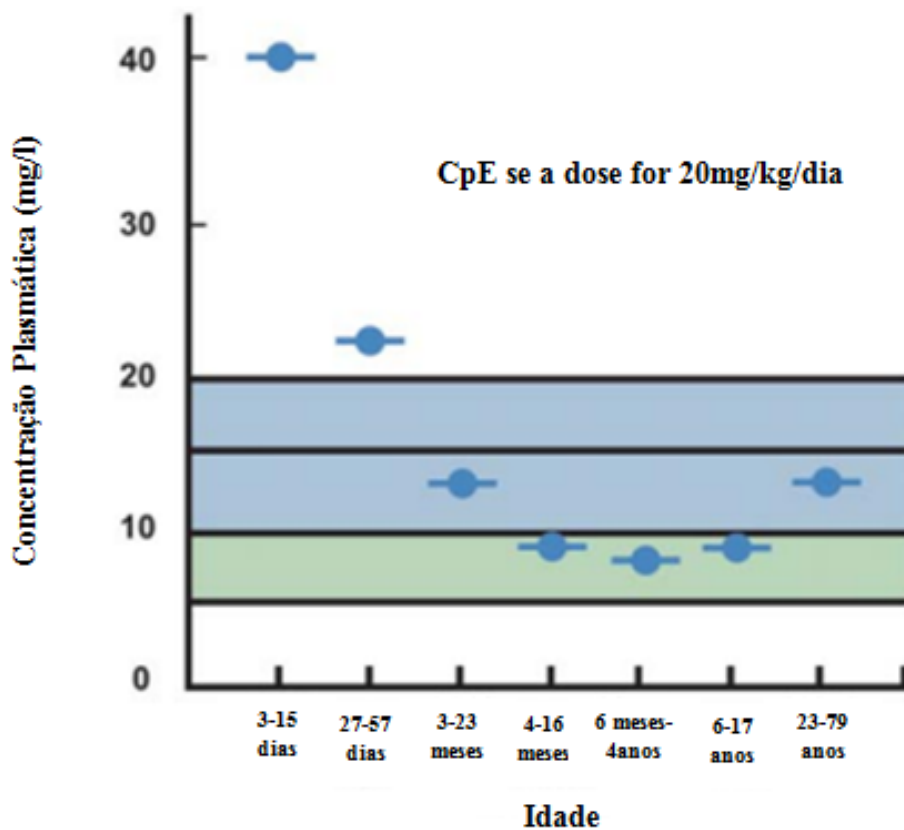


Figura 1 - Concentração plasmática estimada no estado estacionário se a dose for mantida em 20mg/kg/dia, atendendo à idade. As áreas sombreadas indicam níveis terapêuticos experimentais para produzir broncodilatação e actividade anti-apnéica. CpE – Concentração plasmática em equilíbrio. (adaptado de Balboa e Rueda, 2004).

Dos 28 dias aos 23 meses, os lactentes e crianças pequenas atravessam um período de maturação do sistema nervoso central e de desenvolvimento do sistema imunológico.

A adolescência é uma fase em que ocorre maturação sexual. Assim, nesta fase tem de se ter em atenção que os fármacos podem interferir com a acção das hormonas sexuais e impedirem o desenvolvimento. A adolescência é uma fase que se pauta por um rápido crescimento e desenvolvimento neurocognitivo contínuo, pelo que as preferências por vias de administração, sabores e formas farmacêuticas pode-se

alterar marcadamente (EMEA, 2001). Portanto, até à adolescência a escolha do medicamento óptimo para determinada criança também se prende com a acção de terceiros, como por exemplo dos pais. Pois, os recém-nascidos, bebés e crianças desenvolvem as suas capacidades cognitivas e motoras de forma gradual e o papel dos pais ou cuidadores torna-se influente na capacidade da criança tolerar ou administrar diferentes formas farmacêuticas (CHMP, 2006). A escolha das crianças por uma determinada forma farmacêutica é de extrema importância mas deve ter em conta a facilidade de administração pelos pais ou cuidadores. Actualmente, as crianças em idades pré-escolares frequentam creches ou infantários pelo que os educadores destas instituições tomam um papel fulcral no acompanhamento à terapêutica a seguir pelas crianças. Contudo, deve-se optar por evitar a necessidade de administração do fármaco durante o horário escolar, optando, se possível pelas preparações de acção mais longa. Contudo, as crianças não toleram a administração repetida de medicamentos desconfortáveis ou dolorosos ou stressantes e a exposição da criança a uma preparação farmacêutica com um gosto ou cheiro repugnante pode modificar a secreção dos sucos digestivos o que pode dificultar a administração do medicamento pela criança.

Na adolescência os jovens vão tornando-se responsáveis pela administração dos medicamentos.

Os jovens preferem administrar formas farmacêuticas mais cómodas de transportar, opção que é justificada pela ocorrência de muitas mudanças no estilo de vida.

Os pacientes pediátricos com deficiências físicas e/ou mentais graves são incapazes de expressar as suas preferências, a dor ou desconforto e de administrar os seus medicamentos. Estes casos podem exigir as sondas de alimentação pelo que os medicamentos podem ser líquidos ou preparações que possam ser manipuladas de modo a passarem nos tubos de pequeno diâmetro.

Assim, devido a todas estas diferenças deve-se ajustar a dose às necessidades específicas de cada paciente, nomeadamente à idade.

As doses de uma substância activa a administrar no tratamento de uma dada patologia devem ser estabelecidas de acordo com ensaios clínicos. Contudo, há dificuldades inerentes à população pediátrica em realizar estes ensaios. Estas dificuldades denotam-se, por exemplo, na complexidade de recrutamento dos doentes que geralmente suscita

questões de natureza ética e na necessidade dos estudos serem realizados nas diferentes sub-populações pediátricas devido à sua heterogeneidade (Permanand *et al*, 2007; Vale, 2006). No caso particular dos recém-nascidos, o número de colheitas de sangue necessárias pode, também, constituir um obstáculo à investigação. Para além disso, os produtos estudados nos ensaios clínicos devem ser concebidos especificamente para a administração em pediatria, o que implica uma atenção particular sobre aspectos que se tornam mais peremptórios em pediatria como o aroma, sabor, textura e a cor.

Devido à escassez destes ensaios, a dose a administrar em pediatria é, normalmente, calculada com base em equações matemáticas. Estas têm por base parâmetros como a idade, o peso corporal da criança e a dose usada no adulto (equação 1 e 2) (Lund, 1994). Alguns autores apregoam que é mais rigoroso calcular as doses pediátricas com base na superfície corporal (equação 3), enquanto outros referem que este método não apresenta vantagens relativamente ao cálculo baseado na idade e no peso corporal (Danish e Kottke, 1986; Lund, 1994).

Equação 1 – Regra de Young

$$\text{Dose a administrar} = \frac{\text{idade (anos)}}{\text{idade (anos)} + 12} \times \text{dose do adulto}$$

Equação 2 – Regra de Clark

$$\text{Dose a administrar} = \frac{\text{peso corporal (kg)}}{70} \times \text{dose do adulto}$$

Equação 3

$$\text{Dose a administrar} = \frac{\text{superfície corporal (m}^2\text{)}}{\text{superfície corporal do adulto (1,8 m}^2\text{)}} \times \text{dose do adulto}$$

O estabelecimento de doses pediátricas com base nas equações apresentadas deve constituir o último recurso (Johnson, 2008). Pois, nenhum método baseado na extrapolação é adequado para todos os grupos etários. O peso corporal pode não ter uma correspondência directa à idade da criança, até porque as crianças crescem a diferentes taxas e depende, também, do estado da doença, prematuridade ou obesidade (Costello *et*

al, 2007). Por sua vez, a avaliação da superfície corporal para determinação da dose a administrar é das mais correctas. Isto, porque este parâmetro é o que reflecte melhor a variação dos outputs cardíacos, necessidade de fluidos, a composição corporal e função renal (Costello *et al*, 2007). No entanto, a determinação de superfície pode implicar gastos consideráveis de tempo, quando se está a consultar uma criança, sendo um método de cálculo normalmente reservado para fármacos potentes com uma janela terapêutica pequena (Costello *et al*, 2007). Assim, o cálculo das doses baseado no peso corporal constitui a opção mais correcta para recém-nascidos e para crianças pequenas, enquanto o que tem por base a superfície corporal é mais adequado para crianças com mais idade (Johnson, 2008).

No desenvolvimento do medicamento para os pacientes pediátricos torna-se, como já foi referido, veemente a adaptação da forma farmacêutica à idade.

Para auxiliar a escolha da forma farmacêutica adequada à idade foi desenvolvida uma matriz que combina as diferentes faixas etárias, vias de administração e formas farmacêuticas e foi criada com base num questionário apresentado para cerca de 40 pessoas de vários países europeus. Nesta matriz o código usado foi:

Para as idades mais novas o código indica principalmente a aplicabilidade da via e da forma farmacêutica:

1. Não aplicável
2. Aplicável mas com problemas
3. Provavelmente aplicável mas não é o de preferência
4. Boa aplicação
5. Melhor e preferida

Com o aumento da idade quase todas as formas farmacêuticas podem ser aplicáveis pelo que as preferências dos pacientes se tornam mais importantes:

1. Não aceite
2. Aceite mas com reserva
3. Aceite
4. Mais aceite
5. Forma farmacêutica de eleição

Contudo, os pacientes pediátricos, também da mesma idade, têm diferentes formas de comportamento e de lidar com as diferentes formas farmacêuticas. A aceitação de uma determinada forma farmacêutica depende muito do humor da criança, da doença, dos factores culturais e/ou dos hábitos regionais.

As diferenças culturais têm impacto na escolha da forma farmacêutica e na aceitabilidade de diferentes vias de administração, visto que, por exemplo, a via rectal não é geralmente preferida no Reino Unido. A cultura pode influenciar igualmente a escolha da cor e do sabor pois, por exemplo, os americanos preferem o sabor a “chiclete” e “uva”, enquanto os Europeus preferem citrus e frutos vermelhos e os escandinavos a alcaçuz.

O facto de uma criança estar doente influencia a escolha da forma farmacêutica. Isto, porque quando está doente, de forma aguda, pode estar assustada e menos cooperativa, especialmente se apresentar febre ou dor. Assim, nestes casos prefere-se normalmente formas líquidas para evitar o engasgamento, mas deve-se ter em atenção que a criança pode cuspi-los. Caso ocorra vômito deve-se optar pela administração rectal ou injectável. As injeções regulares podem ser toleradas mas pode ser necessário acoplar técnicas de distração adequadas à idade e outros métodos de redução da dor.

A administração de medicamentos *per os* é a via de eleição em pediatria, caso seja possível de acordo com a situação clínica. Contudo, dependendo da sua idade e formação muitas crianças não conseguem engolir comprimidos inteiros ou cápsulas (Czyzewski *et al*, 2000).

Existe uma variedade de formas de farmacêutica para a via oral, tais como: soluções, pós, grânulos, comprimidos efervescentes, comprimidos mastigáveis, gomas, mini-comprimidos, grânulos modificados, comprimidos e cápsulas.

As formulações líquidas incluem soluções, xaropes, suspensões e emulsões e são as mais apropriadas principalmente para os pacientes pediátricos até aos 8 anos. Pois, a sua eficácia é apoiada por dados de ensaios clínicos, a dose é fácil de adaptar ao peso ou à área de superfície corporal, existem menos problemas com a deglutição e a informação de prescrição encontra-se mais disponível (Standing e Tuleu, 2005). O volume da dose é importante para a aceitabilidade de uma formulação líquida. Normalmente, os

volumes usados nas formulações líquidas para crianças com menos de 5 anos são volumes inferiores a 5 ml e para crianças com mais de 5 anos volumes inferiores a 10 ml. No entanto, normalmente, estas formulações exigem a utilização de mais excipientes em relação às formas farmacêuticas sólidas o que pode constituir uma desvantagem. Esta desvantagem está patente no facto dos excipientes não serem bem regulamentados na maioria dos países e alguns poderem ser prejudiciais para as crianças, tal como acontece com solventes como o propilenoglicol (Bigeard, 2000; Pawar e Kumar, 2002; Rabiú *et al*, 2004). A administração do propilenoglicol, num volume significativo, está associada a efeitos adversos sobre o sistema nervoso central, especialmente nos recém-nascidos e crianças (Arulanantham e Genel, 1978).

Os pacientes pediátricos abaixo dos 4 anos têm a maioria das vias metabólicas limitadas, nomeadamente aquela onde intervém a álcool desidrogenase, portanto pode ocorrer acumulação de propilenoglicol no corpo. Assim, não devem ser administrados medicamentos com propilenoglicol a doentes pediátricos com menos de 4 anos (Costello *et al*, 2007).

No entanto, ainda é usado nas preparações comerciais (amilorida, propranolol). Nos papéis medicamentosos, quando é necessário perfazer-se uma quantidade mínima, também se usa um diluente como a lactose ou o amido, o qual deve formar uma mistura homogénea com a substância activa (*Formulário Galénico Português*, 2001). A selecção do diluente deve ter em consideração o perfil fisiopatológico do doente, alergias e intolerâncias, e também, se for o caso, a natureza do diluente presente nos comprimidos ou nas cápsulas com que se vai preparar o medicamento manipulado. O uso de excipientes também é essencial para garantir a uniformidade da dose se o fármaco estiver em suspensão, para promover a estabilidade química e evitar crescimento microbiano durante o armazenamento e utilização.

Os comprimidos efervescentes, os granulados e os pós que são dissolvidos em água antes da administração são alternativos às formas farmacêuticas líquidas para substâncias com insuficiente estabilidade em meio aquoso. Estes também são mais fáceis de transportar do que as convencionais fórmulas líquidas.

Tabela 1 - Matriz de relação entre a idade e a via/forma farmacêutica (adaptado de CHMP, 2006) Legenda: FF – Forma Farmacêutica

Subpopulação pediátrica		Recém-nascidos	Lactentes e Crianças pequenas		Crianças		Adolescentes
Via	FF	Prematuro	0-27 dias	1-23 Meses	2-5 ano	6-11 anos	12-16/18 anos
Per os	Solução/Gotas	2	4	5	5	4	4
	Emulsão/Suspensão	2	3	4	5	4	4
	FF Efervescentes	2	4	5	5	4	4
	Pós e Multiparticulas	1	2	2	4	4	5
	Comprimidos	1	1	1	3	4	5
	Cápsulas	1	1	1	2	4	5
	FF Orodispersíveis	1	2	3	4	5	5
Nasal	Comprimidos Mastigáveis	1	1	1	3	5	5
	Solução	3	4	4	4	4	4
Rectal	FF Semisólidas	2	3	3	4	4	4
	Supositórios	4	5	5	4	3	2
	Enemas Rectais	5	4	4	3	3	2
Tópica e transdérmica	Cápsulas rectais	2	3	4	4	4	3
	Pomada/creme/gel	4	4	4	5	5	5
	Formas Líquidas	4	4	4	5	4	4
Parenteral	Patch Transdérmicos	1	2	2	4	4	5
	Soluções I.V.	5	4	4	4	4	3
	I.M.	3	3	3	4	4	3
	S.C.	4	4	4	4	4	3
Pulmonar	Sistemas de bomba	5	4	4	4	4	3
	Nebulizadores	2	3	4	5	4	3
	MDI/bomba expansora	1	3	4	5	4	4
Ocular	DPI	1	1	3	4	5	5
	Gotas	3	4	4	4	5	5
	FF semi-sólidas	2	3	4	4	4	4

Os produtos efervescentes devem ser sempre completamente dissolvidos antes da administração pelo que as crianças devem ser instruídas a só beberem a solução quando a efervescência tiver terminado. Para minimizar a possibilidade de ingestão de bicarbonato. Com estas operações de dissolução podem ser requeridos grandes volumes de diluente o que pode ser nefasto para as crianças.

Como os comprimidos efervescentes normalmente contêm concentrações elevadas de íons de sódio e/ou potássio, então podem não ser adequados à maioria dos pacientes, nomeadamente os que são insuficientes renais.

Os pós para uso oral permitem que o doseamento seja feito directamente na boca do paciente pediátrico e que se possa misturar a dose prescrita com uma pequena quantidade de alimentos moles que devem ser bem definidos ou com uma bebida antes da administração.

As formas orodispersíveis são fáceis de administrar, não necessitam de água adicional, a dispersão é rápida, são difíceis de cuspir e podem fornecer uma gama de doses adequadas para uso em crianças menores. Um inconveniente destas formas farmacêuticas revela-se na escassez de edulcorantes e aromatizantes para lhes incorporar.

Os comprimidos mastigáveis são uma forma de dosagem utilizada normalmente em crianças com 2 ou mais anos. Nos grupos etários mais jovens a administração deve ser supervisionada para garantir a total mastigação para reduzir o risco de inalação ou ingestão de fragmentos de comprimidos (Yeung e Wong, 2005). Os comprimidos mastigáveis devem ter uma desintegração suave e rápida.

As pastilhas elásticas, farmacêuticamente designadas como pastilhas moles são vantajosas pois são fáceis de administrar e de transportar e não necessita de água adicional. O uso de pastilhas elásticas aplica-se muitas vezes quando se quer mascarar o gosto desagradável de substâncias activas por adição de edulcorantes e aromas adicionados à goma de mascar. Deve ser determinado o tempo mínimo necessário para assegurar a libertação completa da dose. As formas farmacêuticas sólidas, como os comprimidos e cápsulas, apresentam uma maior estabilidade. Mas,

adversamente, nas sólidas é mais difícil de ajustar a dose. Contudo, esta desvantagem pode ser ultrapassada pelo uso de sistemas dispensadores.

Uma das principais vantagens das formas farmacêuticas sólidas é o facto de permitem o desenvolvimento de formulações de liberação modificada que é tecnicamente mais difícil para as formulações líquidas.

Na população pediátrica, outro factor preocupante são os erros na medicação. Os erros mais comuns são: os de dosagem; administração do medicamento errado e/ou pela via errada; frequência da administração inadequada; esquecimento de doses; alergias decorrentes da administração de medicamentos com constituintes aos quais as crianças desenvolvem alergias conhecidas e transcrição ou documentação relativa ao medicamento errada (Wong *et al*, 2004). Para avaliar estas ocorrências, na França foi feito um estudo baseado em questionários sobre o modo de preparação dos medicamentos nas suas instituições. Com isto, verificou-se que no ano de 1997 foram preparados 1.155.544 medicamentos para administração em crianças, em que destes 968.552 são cápsulas e 33.493 são formas orais líquidas o que se denota que não estão na forma farmacêutica mais apropriada (Fontan *et al*, 2000).

Contudo, aquando da adaptação das farmacêuticas deve-se atender a todas as exigências da classe pediátrica. Por exemplo, fizeram um estudo num hospital pediátrico de referência do Sistema Único de Saúde, em Fortaleza, Brasil, instituição com uma taxa média de ocupação de 111,7%, em que se fez uma análise de prescrições em que se tinha de fazer uma adaptação de formas farmacêuticas sólidas para líquidas e do seguimento do preparo desses medicamentos. Verificou-se que dos medicamentos mais prescritos em subdoses foram: espironolactona, captopril e furosemida; enquanto que os medicamentos mais prescritos em sobredoses foram: ácido fólico, carbamazepina, captopril, carbonato de cálcio e digoxina (Tabela 2). Neste estudo avaliou-se também a dosagem e, considerando-se o fraccionamento e a dissolução recomendados, verificou-se que em apenas 33,6% dos casos (40 de 119 medicamentos) a dosagem final correspondia ao preconizado na literatura. Em 77 casos as dosagens não corresponderam ao recomendado, sendo 22,7 % subdoses e 39,5 % sobredoses; em 5 casos não foram encontradas doses pediátricas. A maioria das sobredoses ocorreu entre os lactantes, afectando 49 crianças do grupo (55% do total de pacientes envolvidos na

observação). Em 90 casos (75,63% das 119 adaptações), o veículo indicado na prescrição era inadequado (Costa *et al.* 2009).

Assim, para evitar alguns erros e para aumentar a adesão das crianças ao tratamento, pode-se recorrer, por exemplo, à coloração dos medicamentos por intermédio de agentes correctivos da cor. Isto, porque a coloração dos medicamentos está relacionada com a boa aceitação destes por parte dos pacientes (Prista *et al.*, 2008). Por exemplo, as crianças são atraídas pelos produtos corados de vermelho, azul ou violeta. Mas a relação cor sabor é importante, pois a capacidade de reconhecer um sabor também pode ser afectada pela concentração do sabor da formulação e pela aparência do medicamento em si. Por exemplo, uma formulação com sabor a morango foi identificada como sendo de chocolate por causa da sua cor castanha (CHMP, 2006).

As cores têm efeito psicológico, criando ilusões ou associações no subconsciente o que afecta frequentemente a afectividade, a disposição psíquica e o comportamento perante uma terapêutica. Portanto, uma preparação com hortelã-pimenta deverá possuir sempre uma cor verde e uma de sabor a laranja deverá apresentar-se como amarela-alaranjada, entre outras relações. O uso de cores diferentes deverá estar reservado para produtos de sabor complexo e mal definido.

Assim sendo, uma forma farmacêutica obtida com o uso da gelatina é uma mais-valia uma vez que apresenta a cor, o sabor e a textura atractivos e cumpre os requisitos psicológicos de concordância entre cor e gosto, tão cativantes para o aumento da aderência da população pediátrica à terapêutica.

Os corantes podem também ser usados para facilitar a identificação do produto, especialmente no caso de substâncias tóxicas ou para mascarar uma cor desagradável de fármacos ou de produtos de degradação coloridos, que nem sempre afectam a utilização da preparação. Por outro lado, podem dificultar a apreciação visual fácil da qualidade da preparação.

Tabela 2 - Distribuição das doses prescritas dos medicamentos adaptados comparada às doses recomendadas na literatura (Total de 89 prescrições com adaptação) (adaptado de Costa *et al*, 2009)

Medicamento prescrito	Total de prescrições com adaptação (%)	N (%) de doses fora do padrão	Intensidade da sub ou sobredosagem (%)
Captopril	11	5 (45,45)	-3,47 a -80,77
		6 (54,54)	+2,89 a +50
Espironolactona	20	11(55)	-28,57 a -80,42
		3 (15)	+1,63 a +86,57
Furosemida	9	4 (44,44)	-50 a -53,85
		2 (22,22)	+263,63 a +277,36
Digoxina	6	1 (16,7)	- 17,69
		4 (66,7)	+6,83 a 1125
Hidroclorotiazida	2	1 (50)	+1,63
Prednisona	5	4 (80)	+8,7 a +100
Ácido fólico	11	11(100)	+25 a 200
Carbonato de cálcio	8	5 (62,5%)	+50 a + 500
Carbamazepina	9	7 (77,78)	+50 a +92,31
		1 (33,3)	+20,19
Prometazina	3	2 (66,67)	-20,89 a +47,92
		2 (100)	+38,27 a -40,48
Fenobarbital	2	2 (100)	+38,27 a -40,48
Dexametasona	5	1 (20)	-16,67
Isoniazida	3	1(33,3)	+4,21
Ranitidina	2	1(50)	+76,89
Ácido ursodesoxicólico	2	1(50)	+49,25

O medicamento deve estar na forma mais agradável possível e deve-se evitar a mistura deste com outros produtos, principalmente alimentos, para que a criança os ingira pois podem ocorrer incompatibilidades e porque a mistura de um medicamento desagradável com um alimento básico pode criar na população pediátrica uma marcada intolerância para esse alimento.

Para serem empregues nas preparações farmacêuticas, os corantes têm de respeitar certos requisitos como serem inócuos, desprovidos de actividade fisiológica, terem uma composição química definida, serem hidrossolúveis, terem uma grande capacidade de coloração em concentrações mínimas, serem estáveis a variações de pH, em presença de oxidantes e redutores, não possuírem odor e gosto desagradáveis e serem compatíveis com todas as substâncias que fazem parte da composição do produto a corar (Prista *et al*, 2008). Por exemplo, os corantes básicos são incompatíveis com as substâncias orgânicas que por ionização originem iões negativos de grande massa. Igualmente, os sabões, taninos e corantes ácidos, por exemplo, podem originar precipitados com os

corantes básicos, mas, por vezes, a reacção é relativamente lenta e, assim, esta incompatibilidade pode-se manifestar mais tarde. Do mesmo modo, os corantes ácidos podem ser precipitados por moléculas que por ionização originem grandes iões de carga positiva. Os derivados sódicos de muitos corantes ácidos e básicos que são hidrossolúveis podem ser insolubilizados se nas soluções existirem compostos capazes de os decomporem. Assim, em meio aquoso ácido os fenatos e sais sódicos de ácidos carboxílicos são facilmente precipitados. Tal decomposição depende do pH da solução, ocorrendo mesmo em presença de sais de ácidos fortes e bases fracas, como os sais minerais de alcalóides e de aminas. No entanto, os corantes ácidos sulfonados sob a forma de sais sódicos são mais resistentes a esta decomposição e permanecem estáveis em presença de ácidos orgânicos ou de sais minerais de bases orgânicas, devido à presença dos grupos sulfónicos.

Também se deve verificar a estabilidade do agente correctivo depois de incorporado na preparação e se interfere com a actividade fisiológica da preparação. Pois, por exemplo, os produtos mucilaginosos ao aumentar a viscosidade poderão diminuir a velocidade de absorção de um medicamento.

Na indústria farmacêutica, os corantes mais utilizados são os azo (por exemplo, a tartrazina), os derivados da quinolina (exemplo, amarelo de quinolina), do trifenilmetano (FD&C blue) e da xantina (eritrosina) (Pawar e Kumar, 2002).

Porém, os corantes não são recomendados em crianças, pois muitos corantes, principalmente os sintéticos, têm sido associados a reacções de hipersensibilidade e dermatológicas, a intolerância gastrointestinal, cancro, entre outras (American Academy of Pediatrics, 1997).

Assim, o sabor e o aroma são factores preponderantes na terapêutica pediátrica. Contudo, na feitura das formulações e na prescrição deve-se ter em atenção que o paladar varia com a idade (Ruff *et al*, 1991).

Para fazer o estudo para corrigir o gosto dos medicamentos são utilizados métodos estatísticos, como o de Wright e o de Purdum, que se baseiam em provas efectuadas por um júri com um número variável de elementos.

Wright, no desenvolvimento do seu método, determinou os poderes correctivos relativos de vários xaropes da USP para o gosto salgado do cloreto de amónio e do brometo de sódio e para o sabor amargo do sulfato de quinina. Com isto, estas substâncias são adicionadas aos correctivos nas quantidades de 1g%, 17g% e 0,1 g%, respectivamente.

Neste método as soluções são distribuídas, ao acaso, por séries de cinco amostras a provadores que são incumbidos de classificar as soluções por ordem das suas preferências, atribuindo 3 pontos à amostra escolhida em primeiro lugar, 2 pontos à segunda, 1 ponto à terceira e 0 às duas últimas escolhas. As preferências dos provadores são expressas em percentagem do número de pontos que seria obtido se o produto tivesse sido escolhido em primeiro lugar por todos os provadores.

Outro método existente é o de Purdum. Este compara as concentrações-limite que permitem avaliar um gosto ou aroma desagradáveis na ausência e na presença de um agente correctivo. Para tal, fazem-se duas séries de soluções de concentrações crescentes da substância a corrigir. Numa das séries adiciona-se o correctivo a estudar na proporção de 10%. Na primeira série de diluições procura-se a primeira em que se verifique um gosto diferente do da água destilada e na segunda série procura-se a primeira em que se verifique um gosto diferente do da água destilada adicionada de 10% do correctivo usado. O agente correctivo é submetido à apreciação de 30 provadores. A média dos poderes dissimulantes é obtida pela diferença entre cada uma das médias encontradas para as duas séries de diluições. Os erros-padrão inerentes aos ensaios efectuados com as diluições das duas séries são calculados pela equação 4.

$$e = \sqrt{\frac{d^2}{n(n-1)}} \quad \text{Equação 4}$$

e - erro-padrão

d – desvio de cada determinação efectuada por um provador

n – número de provadores que intervêm na prova

Por fim, verifica-se se a média obtida para o valor-limite da solução sem correctivo difere significativamente da obtida para a solução com correctivo (equação 5). O resultado tem significado quando o valor obtido na equação 5 for superior a 1,96 (Prista *et al*, 2008).

$$\frac{\bar{m}_1 - \bar{m}_2}{\sqrt{(e_1)^2 + (e_2)^2}} \quad \text{Equação 5}$$

\bar{m}_1 - Média dos resultados obtidos para a substância a corrigir (1^o série de diluições)

\bar{m}_2 - Média dos resultados obtidos para a substância a corrigir (2^o série de diluições)

e_1 – erro-padrão das determinações na 1^a série de diluições

e_2 – erro-padrão das determinações na 2^a série de diluições

O método de Purdum apenas procura determinar qual o melhor correctivo para a eliminação de um gosto desagradável sem ter em conta os gostos acessórios que o mesmo pode comunicar ao produto. No método de Wright o que se determina é uma impressão de conjunto dado pelo correctivo e este é escolhido em função do número de provadores a quem agrada mais. Daí que se podem obter resultados diferentes com os dois métodos.

O método de Purdum é o mais aconselhável quando a bibliografia é insuficiente para resolver convenientemente a correcção de medicamentos. Contudo, a escolha definitiva do mesmo é confirmada por uma das variantes do método de Wright para assegurar a probabilidade do medicamento ser favoravelmente aceite pela maioria dos doentes.

Nas formulações para uso pediátrico para melhorar a palatabilidade e mascarar sabores desagradáveis usam-se, comumente, agentes edulcorantes. As substâncias edulcorantes podem ser naturais ou sintéticas. As naturais mais empregues em Tecnologia Farmacêutica são os açúcares, os poliálcoois como o manitol, o sorbitol e o glicerol e os xaropes como o de ácido cítrico da USP XVII ou o de framboesa da USP XVI.

A sacarose e a glicose são predominantemente usadas como tal em soluções orais, bem como os xaropes de glicose ou combinações de ingredientes funcionais e edulcorantes de elevada intensidade.

A sacarose também é muito usada nos comprimidos mastigáveis que a podem conter em mais de 50%, enquanto que as formulações líquidas podem-na conter até 85%. O seu uso preferencial deve-se ao seu elevado poder edulcorante e às propriedades funcionais, pois é altamente solúvel em água, viscosificante, conservante em altas concentrações e melhora a textura. Todavia, o uso da sacarose tem sido relacionado com alguns efeitos adversos na saúde, tais como, o aparecimento de cárie dentária, em que as bactérias na boca convertem a sacarose para produzir ácidos que atacam o esmalte dentário; e risco aumentado de obesidade (sacarose tem um valor energético de 4 cal / g ou 17 kJ / g) caso seja administrada juntamente com uma dieta com elevado valor energético, segundo um efeito dose-dependente. As crianças com diabetes mellitus precisam de controlar o consumo de sacarose juntamente com a ingestão de hidratos de carbono. Também deve ser evitada por intolerantes à frutose, pois a sacarose é hidrolisada no intestino a frutose e glicose.

Para combater o aparecimento de cáries é recomendada a lavagem da boca depois de administrar uma formulação contendo sacarose, especialmente após a ingestão das formulações viscosas que podem ter um tempo de contacto prolongado na cavidade oral. Estes medicamentos devem ser administrados durante as refeições e antes de ir dormir para não estar tão prolongadamente em contacto com a superfície do dente e por ser um período em que há uma diminuição do fluxo salivar e dos reflexos da deglutição e movimentos musculares (Bigeard, 2000; Costa *et al*, 2004). Aqui, mais uma vez se denota que o papel dos pais e/ou educadores é fulcral pelo que se deve informá-los dos perigos dos medicamentos. Num estudo desenvolvido com mães verificou-se que há muitas, principalmente as com menor grau académico correspondendo, normalmente, a um grupo com menor acesso à informação, que adicionam açúcar aos medicamentos para melhorar o sabor (4,5% das mães com ensino superior, 24,0% das mães com escolaridade elementar e 18,2% das mães com o ensino secundário) e 40,5% das mães não adoptam qualquer acção após a administração do medicamento (Tabela 3) (Neves *et al*, 2007).

Apenas 28,8% das mães tinham uma rotina de higiene oral adequada para os seus filhos (Neves *et al*, 2007).

Por seu turno, o sorbitol, manitol, maltitol e xilitol são açúcar-álcoois e não contribuem para o aparecimento de cárie dentária nem para uma rápida elevação dos níveis de glicose sanguínea, porque estes são absorvidos mais lentamente do que os açúcares convencionais. Adversamente, podem ter um efeito laxante osmótico que pode reduzir a biodisponibilidade de alguns fármacos e a ingestão de grandes quantidades de polióis pode levar a dor abdominal, flatulência e a diarreia leve a grave. Quando se usa o manitol deve-se acoplar um tampão, pois o manitol apresenta tendência para perder um ião de hidrogénio em soluções aquosas. O manitol é usado como edulcorante em comprimidos mastigáveis pois proporciona uma sensação de frescura. O glicerol é frequentemente usado em formulações, mas o seu poder edulcorante é fraco. A lactose é outro agente edulcorante. O seu uso é limitado devido à possibilidade de ocorrência de intolerância (Gundend-However *et al*, 1970). Em lactentes e crianças pequenas esta intolerância pode estar associada a diarreia prolongada a severa, desidratação e acidose metabólica (American Academy of Pediatrics, 1997). Alternativamente, os edulcorantes artificiais podem ser usados para restringir a ingestão de açúcar ou em conjunto com açúcares e polióis para aumentar o grau de doçura. Estes edulcorantes artificiais têm a desvantagem de transmitir um sabor ligeiramente amargo e metálico.

O aspartame é uma substância edulcorante usada como substituto da sacarose visto que pode ser administrada a diabéticos e não tem um poder calórico relevante (1g – 4 kcal). O aspartame é um éster metílico de dois aminoácidos, o ácido aspártico e a fenilalanina, pelo que se deve advertir as crianças com fenilcetonúria. O uso do aspartame é limitado a temperaturas elevadas ou prolongadas e em solução, pois quebra e perde a sua doçura, mas também pode levar à produção de metabolitos tóxicos (metanol) e à ocorrência de reacções de hipersensibilidade. O aspartame tem um poder edulcorante cerca de 150 a 200 vezes superior ao da sacarose (Ruff *et al*, 1991). Deve-se ter em atenção a possibilidade de ocorrência da reactividade cruzada com as sulfonamidas.

Tabela 3 - Avaliação de questões sobre "O conhecimento das mães sobre o uso de medicamentos pediátricos", por nível de escolaridade das mães (adaptado de Garcia *et al*, 2010).

Questões		Nível educacional			
		Ensino Básico	Escola Secundária	Universidade	Total
O seu filho usa medicamentos com frequência?	Sim	43.4	52.9	66.7	51.4
	Não	56.6	47.1	33.3	48.6
Conduta quando as crianças recusam tomar um medicamento	Ignorar o tratamento proposto	4.0	-	-	1.9
	Contactar o médico	2.0	-	4.5	1.9
	Forçar a criança a tomá-lo	70.0	75.8	90.9	76.2
	Adicionar açúcar ao medicamento	24.0	18.2	4.5	18.1
	Outra	-	6.1	-	1.9
Acções depois da criança ter tomado o medicamento que continha açúcar	Escovar	7.5	17.6	20.8	13.5
	Escovar + pasta de dentes	34.0	20.6	29.2	28.8
	Lavar com água corrente	22.6	14.7	8.3	17.1
	Uso de pastilha elástica	-	2.9	-	0.9
	Nenhuma	37.7	44.1	41.7	40.5

O acessulfamato de potássio é estável ao calor em pH moderadamente ácido ou básico, mas instável a pH baixo.

A sacarina é pouco solúvel em água (1 parte em 400 parte de água a 20 °C) e o seu poder edulcorante manifesta-se lentamente. Assim, é frequentemente usada na forma de sal de sódio ou de cálcio que se dissolvem rapidamente em água. A sacarina sódica é estável dentro de uma vasta gama de temperaturas, mas na presença de ácidos reage quimicamente e, portanto não é compatível com os conservantes que exigem baixo pH. Mas, especialmente para restringir a ingestão de sódio na dieta, opta-se, por vezes, pelo sal de cálcio. A sacarina está aprovada para uso na Europa para crianças acima de 3 anos de idade.

O diidrochalconato de neohesperidina (NHDC) é um edulcorante artificial derivado de frutas cítricas. Tem um sabor muito doce e permanece estável a temperaturas elevadas e em condições ácidas ou básicas. Assim, pode ser usado em aplicações que requerem um longo período de vida útil. A União Europeia aprovou o uso do NHDC (E959), mas não foi aprovado como um edulcorante nos EUA, embora seja reconhecido como 'intensificador de sabor' seguro. O NHDC é conhecida por ter um forte efeito sinérgico quando utilizado em conjunto com outros edulcorantes artificiais, como com a sacarina, aspartame e acessulfamato de potássio, bem como álcoois de açúcar, como xilitol e como o ciclamato. O NHDC potencializa os efeitos dos edulcorantes em concentrações mais baixas do que seria necessário e, portanto são necessárias menores quantidades de outros edulcorantes o que afecta positivamente a relação custo / benefício. Ele é usado como edulcorante artificial em torno de 15-20 ppm, porque acima de 20 ppm pode produzir efeitos colaterais, como náuseas e enxaquecas.

Outra estratégia para mascarar sabores desagradáveis é o uso de agentes aromatizantes, especialmente se o fármaco tiver um sabor desagradável apesar do uso de edulcorantes. Os aromatizantes podem ser de origem natural (aromas naturais extraídos de frutas, de vegetais ou de óleos essenciais extraídos das fracções da planta) ou artificial.

Para seleccionar o sabor mais adequado para um medicamento pediátrico pode-se ter em conta as indicações dadas na Tabela 4.

Tabela 4 - Relação entre o aroma corrector e os gostos desagradáveis a corrigir e as doenças (adoptado de CHMP, 2006).

Agente correctivo (Aroma)	Sabor					Condição
	Ácido	Básico	Salgado	Doce	Amargo	
Alçaçuz		X			X	
Banana		X		X		D,F,A, I
Baunilha			X	X		
Caramelo		X	X	X		D,F,A, I
Cereia	X	X			X	D,F,A, I
Chocolate				X	X	
Framboesa					X	
Laranja	X		X			V, Di
Lima	X					V, Di
Limão	X		X			V, Di
Maracujá		X				
Morango	X				X	D,F,A, I
Pêssego		X			X	
Tangerina	X					V
Toranja			X		X	
Tutti-Fruti					X	
Uva				X		

Legenda:

D – Dor

F – Febre

A – Alergia

I – Infecção

V - Deficiência Vitamínicas

Di – Dispepsia (indigestion)

Nos produtos pediátricos não são aconselhados aromatizantes com álcool, pois o seu uso nos produtos na população pediátrica pode levar a intoxicação aguda com overdose acidental e a toxicidade crónica associada com o uso médico de rotina (American Academy of Pediatrics, 1997). Agudamente a co-administração de etanol com o fármaco pode alterar a adsorção e a metabolização do fármaco, resultando daí interações (Fiocchi *et al*, 1999).

Contudo, os medicamentos nunca devem ser referidos como doces, pois pode levar a uma administração inapropriada pelas crianças. Isto aconteceu com o Tessalon® (benzonatato) devido à sua aparência de rebuçado, visto que se tratava de uma cápsula redonda de gelatina cheia de líquido. A FDA identificou 31 casos de overdose associado ao benzonatato em crianças com uma idade média de 18 anos (faixa 1-66 anos) entre 1982 e Maio de 2010. Desses 31, 7 casos de ingestão acidental ocorreram com crianças menores de 10 anos. Desses sete casos, 5 apenas precisaram de ingerir 1 cápsula para se registar o óbito em crianças menores de 3 anos. O Tessalon®, aprovado pela FDA para o alívio sintomático da tosse em pacientes com mais de 10 anos devido às suas características organolépticas pode atrair, igualmente, crianças com menos de 10 anos, o que constitui um perigo até porque a segurança e a eficácia do benzonatato em crianças com menos de 10 anos ainda não foi determinada (FDA, 2010).

Contudo há outras formas de conseguir a correcção do gosto, como por modificação do modo de administrar o medicamento. Pode-se diluir o fármaco com gosto desagradável com água, sumos de frutos ou com água gasosa, pois o gás carbónico exerce uma anestesia ligeira e fugaz sobre as papilas gustativas. Outra técnica prende-se com o uso do frio e/ou calor, visto que estas atenuam as sensações gustativas. Para modificar o sabor desagradável do fármaco pode-se alterar a sua fórmula, até porque, por exemplo, o gosto açucarado deve-se aos grupos hidrofílicos, aminorados e halogenados, enquanto certos grupos fenólicos são responsáveis por um gosto ardente e a presença de um núcleo benzénico leva, em certos casos, a um gosto amargo. A modificação da fórmula química do fármaco também pode ser feita com vista à alteração da solubilidade que, por conseguinte, está relacionada com a alteração do gosto. Certos ácidos orgânicos dão conforme as bases com que estão combinados, produtos com solubilidades diferentes,

sendo os menos solúveis dotados de um gosto menos pronunciado. O mesmo se verifica com as bases.

Para além do sabor, da cor e do cheiro da preparação também é importante adequar a textura da formulação à idade pediátrica sem esquecer que a escolha de excipientes deve ser guiada por uma avaliação rigorosa dos riscos dos excipientes, a via de administração e da susceptibilidade do paciente.

Outra vertente importante nas preparações pediátricas é o rótulo. A rotulagem deve indicar claramente a composição do excipiente do medicamento para que os efeitos previsíveis prejudiciais possam ser evitados, especialmente em pacientes muito jovens.

Em suma, esta pesquisa por uma forma farmacêutica alternativa surgiu devido à escassez de medicamentos para uso pediátrico. Para tal, pretende-se que esta forma farmacêutica possibilite uma administração fácil; que leve ao incremento da adesão dos doentes à terapêutica e permita o ajuste, de um modo simples e rápido, das doses a administrar durante o tratamento, em função da evolução da patologia e do desenvolvimento da criança.

Parte II

2. Objectivo

O presente trabalho teve como objectivo primordial contribuir para o desenvolvimento de formulações adequadas à pediatria, viabilizando o acesso a uma variedade de formas farmacêuticas, doses e formulações com excipientes adequados, seguros e eficazes para a idade do paciente pediátrico.

A realização deste estudo permitiu também a feitura de um resumo das informações disponíveis sobre formulações pediátricas, de modo a auxiliar o desenvolvimento e o fabrico de uma nova forma farmacêutica que satisfaça as exigências da população pediátrica. Assim, pretendeu-se formular pastilhas com gelatina, utilizando metodologia facilmente aplicável em farmácia hospitalar ou comunitária e o estudo das suas características farmacotécnicas. Os fármacos utilizados foram o cloridrato de ranitidina e o de clindamicina.

2.1. Ranitidina

2.1.1. Definição

A Ranitidina é comercializada, geralmente, sob a forma do seu sal cloridrato de ranitidina em que 168 mg de cloridrato de ranitidina equivalem a 150 mg de ranitidina (Brunton, 2007).

O cloridrato de ranitidina contém, no mínimo, 98,5 por cento e, no equivalente a 101,0 por cento de cloridrato de N-[2-[[[5-[(dimetilamino)metil]furano-2il]metil]tio]-etil]-N'-metil-2-nitroeteno-1,1-diamina, calculado em relação a substância seca (Farmacopeia Portuguesa VII, 2001).

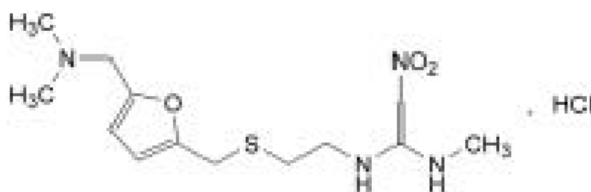


Figura 2 - Estrutura Química do Cloridrato de Ranitidina (Farmacopeia Portuguesa VII, 2001).

2.1.2. Características

O cloridrato de ranitidina afigura-se como um pó cristalino, branco ou amarelo pálido. A sua solubilidade em água é de 660 mg/ml. A sua solubilidade à temperatura ambiente e entre pH 1 e 7 é sempre superior a 550 mg/ml. Assim este fármaco é classificado como pertencente à classe dos altamente solúveis (Sweetman, 2006). No etanol tem uma solubilidade de 190 mg/ml (McEvoy, 2008). Portanto, o cloridrato de ranitidina é facilmente solúvel na água e no metanol, ligeiramente solúvel no etanol e muito pouco solúvel no cloreto de metileno. Nos sistemas de classificação biofarmacêuticos a ranitidina pertence à classe III por possuir uma elevada hidrossolubilidade e baixa permeabilidade (Kortejärvi *et al*, 2005). O coeficiente de partilha (água/*n*-octanol) deste

fármaco é de 0,2 para a forma ionizada e de 1,28 para a forma neutra (Carey *et al*, 1981).

Uma solução oral de cloridrato de ranitidina apresenta valores de pH de 6,7 – 7,5 e uma solução aquosa a 1% do mesmo tem um pH de 4,5 – 6,0 (McEvoy, 2008).

O cloridrato de ranitidina apresenta dois valores de pKa a 8,2 e a 2,7 (Carey *et al*, 1981).

As formas farmacêuticas sólidas e soluções de cloridrato de ranitidina devem ser acondicionadas em recipientes fechados e resistentes à acção da luz. Por exemplo, os comprimidos devem ser armazenados em local seco e com temperatura controlada. As cápsulas devem ser armazenadas entre os 2 e os 25 °C. Os comprimidos efervescentes e grânulos são armazenados entre os 2 a 30 °C, enquanto as soluções requerem os 4-25°C e devem estar protegidas do congelamento. As injeções devem ser armazenadas protegidas da luz entre os 4 e os 30 °C e protegidas do congelamento. Uma breve exposição da injeção a temperaturas até 40 °C não afecta adversamente a estabilidade do produto (United States Pharmacopeia 31, 2008). Dentro da faixa de pH de 5,0 a 6,6 não foi relatado nenhum efeito do pH sobre a estabilidade do cloridrato de ranitidina (Ferreira *et al*, 2004).

2.1.3. Farmacologia

A ranitidina é antagonista dos receptores H₂ pelo que inibe de forma competitiva, reversível e selectiva a interacção destes receptores com a histamina (United States Pharmacopeia 31, 2008). Deste modo, a ranitidina está indicada na úlcera péptica, esofagite de refluxo e na síndrome de Zollinger Ellison (INFARMED, 2010b). O bloqueio dos receptores H₂ das células parietais do estômago condiciona uma diminuição da secreção ácida e da concentração de ácido clorídrico no suco gástrico quer em condições basais, quer quando a secreção é estimulada pelos alimentos (Osswald *et al*, 2001).

A dose diária recomendada de cloridrato de ranitidina é de 300 mg. No caso da síndrome de Zollinger-Elison podem-se usar doses diárias até 900 mg sem relatos de efeitos secundários importantes (Brunton, 2007). Em Portugal, o cloridrato de ranitidina

só está comercialmente disponível na forma de comprimidos e de preparações injectáveis (Muller e Dessing, 1997).

2.1.4. Farmacocinética

Os antihistaminos H_2 são satisfatória e rapidamente absorvidos por via oral. A biodisponibilidade oral da ranitidina é de 50%.

O primeiro pico plasmático da ranitidina é obtido entre os trinta e sessenta minutos após a administração, verificando-se um segundo pico após três a quatro horas da primeira administração.

A ligação às proteínas plasmáticas ocorre em cerca de 15%. A ranitidina pode passar para o LCR, mas em pequenas quantidades (Lebert *et al*, 1981).

Após administração oral, cerca de 40 a 60% de ranitidina é metabolizada no fígado por oxidação em S e em N e por desmetilação. A excreção é essencialmente urinária e apenas 8 a 12% é excretada pela bile.

2.1.5. Contra-Indicações

A contra-indicação para o uso dos anti-histamínicos H_2 é a hipersensibilidade a estes fármacos. As reacções de hipersensibilidade a estes medicamentos traduzem-se habitualmente por urticária e só excepcionalmente há reacções mais graves.

Os anti-histamínicos H_2 em uso terapêutico passam para o leite materno em pequenas quantidades. No entanto, os recém-nascidos apresentam uma maior sensibilidade aos efeitos centrais dos anti-histamínicos H_2 pelo que se aconselha prudência no seu uso nas mulheres que amamentam (Osswald *et al*, 2001).

2.1.6. Reacções adversas

As reacções adversas com a ranitidina são de incidência muito rara. Porém, podem ocorrer durante o tratamento com estes compostos estados confusionais reversíveis como confusão mental, psicoses, depressão, ansiedade, alucinações e desorientação. Estes estados têm sido quase unicamente verificados com a utilização de doses elevadas

em doentes idosos com alterações circulatórias cerebrais ou em doentes com insuficiência hepática e/ou renal graves. Do mesmo modo, a ocorrência de cefaleias, de artralguas e de variados sinais dispépticos é rara.

2.1.7. Uso em pediatria

A ranitidina, em pediatria está indicada nos casos de esofagite de refluxo, úlcera gástrica e duodenais benignas e na profilaxia de úlceras duodenais. A dose autorizada é de 5-10mg/kg/dia. As formulações autorizadas para pediatria são cápsulas, comprimidos, comprimidos efervescentes, soluções orais, soluções para injeção I.V.. Contudo, há a necessidade de produzir formulações adequadas à idade, nomeadamente sem álcool para recém-nascidos (EMEA, 2006).

2.2. Clindamicina

2.2.1. Definição

Comercialmente, usa-se a clindamicina na forma de cloridrato. O cloridrato de clindamicina contém, no mínimo, 84,0 por cento e, no máximo, o equivalente a 93,0 % de metil-7-cloro-6,7,8-tridesoxi-6-[[[(1-metil-4-propil-2-pirolidini)carbonil]amino]-1-tio-L-treo- α -D-galacto-octopiranosídeo (Farmacopeia Portuguesa VII, 2001).

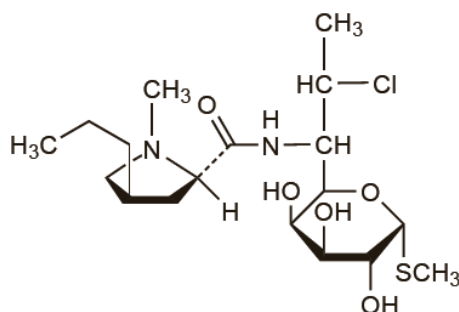


Figura 3 - Estrutura Química da clindamicina (Sweetman, 2006)

2.2.2. Características

O cloridrato de clindamicina apresenta-se como um pó cristalino branco ou quase branco, muito solúvel na água, pouco solúvel no álcool (Farmacopeia Portuguesa VII, 2001).

2.2.3. Farmacologia

A clindamicina, por inibição da síntese proteica, após fixação à subunidade 50 S dos ribossomas, apresenta uma acção bactericida (Osswald *et al*, 2001). Tem actividade antibacteriana contra cocos Gram positivos anaeróbios facultativos, anaeróbios estritos, *T. gondii*, *P. falciparum* e contra *P. carinii* (Sousa, 2006).

A clindamicina está indicada para uso nas infecções do tracto respiratório, da pele (*acne vulgaris*), tecidos moles e ósseo, nas infecções mistas (intrabdominais, pélvicas e

pulmonares) devido a anaeróbios estritos, usualmente associada a aminoglicosídeos-aminociclitolis (Osswald *et al*, 2001; Sousa, 2006).

2.2.4. Farmacocinética

A clindamicina é bem absorvida por via oral (Osswald *et al*, 2001). Normalmente, para administração oral usam-se 300 mg em intervalos de 6 horas, podendo variar de 150 mg a 450 mg, 4 vezes ao dia. Após ingestão destas 150 mg de e ao fim de 45-60 minutos atingem-se picos séricos com concentrações de 1,9-3,9µg/ml (Sousa, 2006).

A clindamicina liga-se fortemente às proteínas plasmáticas (93-94%) (Sousa, 2006).

O tempo de semi-vida deste fármaco é de 2-3h, exceptuando nos prematuros nos quais aumenta para 8h. Deve-se ter em conta, que nos insuficientes hepáticos, o tempo de semi-vida por aumentar até 5 vezes (Osswald *et al*, 2001).

A clindamicina sofre metabolização hepática, originando metabolitos como o sulfóxido de clindamicina e a N-desmetilclindamicina. Estes são excretados pela bÍlis e urina por filtração glomerular. É excretada também pelo leite materno. Cerca de 10% da dose administrada por via oral de clindamicina é excretada na urina na forma inalterada e cerca de 3,6% nas fezes (Sousa, 2006).

A clindamicina e os seus metabolitos têm circulação entero-hepática o que poderá contribuir para alterar a flora intestinal durante duas semanas (Osswald *et al*, 2001).

2.2.5. Contra-Indicações

Nas contra-indicações regista-se a hipersensibilidade grave à clindamicina (Osswald *et al*, 2001).

A clindamicina não deve ser administrada em doentes com diarreia (Osswald *et al*, 2001). Só deve ser usada em crianças com mais de 1 ano de idade e com precaução em grávidas, pois atravessa a barreira placentária (Osswald *et al*, 2001).. Contudo, não atravessa a barreira hematoencefálica, mesmo com as meninges inflamadas (Sousa, 2006).

2.2.6. Reacções adversas

A clindamicina pode causar, transitoriamente, efeitos hepatotóxicos, diarreia que pode ser grave e persistente, náuseas, vômitos, dores abdominais, colite pseudomembranosa, alterações do sabor devido à presença na cavidade bucal do fármaco eliminado pelas glândulas salivares e a reacções de hipersensibilidade (Osswald *et al*, 2001; Sousa, 2006).

A administração de clindamicina pode conduzir a uma elevação das enzimas hepáticas e icterícia, neutropenia, agranulocitose, eosinofilia e trombocitopenia (INFARMED, 2010b).

2.2.7. Uso em Pediatria

Em pediatria, a dose habitual é de 8 a 20 mg/kg/dia *per os*, optando-se por uma administração de 3 a 6 mg/kg de 6 em 6 horas (INFARMED, 2010; Sousa, 2006). Assim, em pediatria a dose mínima diária é de 37,5 mg em três tomas (Osswald *et al*, 2001).

Parte III

3. Desenvolvimento de pastilhas moles

3.1. Desenvolvimento de pastilhas moles contendo ranitidina

3.1.1. Material e Métodos

3.1.1.1. Reagentes

- Cloridrato de Ranitidina (Sigma-Aldrich, Alemanha)
- Pó de gelatina Royal[®] (Tabela 5) [Ingredientes da gelatina: açúcar, gelatina (11%), reguladores da acidez (ácido fumárico, citrato de sódio), aromas, corantes (E-163, E-160a), citrato ferroso, vitamina C e A. Pode conter vestígios de ovo, leite e trigo. Gelatina de origem suína.]
- Água destilada

Tabela 5 - Informação Nutricional da gelatina Royal[®] (11/02/2010)

Informação Nutricional		
	Por 100 g de gelatina preparada	
Valor energético	56 kcal	
Proteínas	1,4 g	
Hidratos de	12,5 g	
Carbono	Dos quais açúcares	12,5 g
Lípidos	0,0 g	
Fibras Alimentares	0 g	
Sódio	0,05 g	
Vitamina C	9,0 mg	
Vitamina A	120µg	
Ferro	2,1 mg	

3.1.1.2.Métodos

3.1.1.2.1. Preparação das pastilhas moles

As pastilhas são preparações farmacêuticas de consistência sólida destinadas a dissolverem-se -se lentamente na boca e são preparadas por moldagem de uma massa plástica constituída na maioria das vezes por mucilagens e ou açúcar associados a compostos medicamentosos (Prista *et al*, 2008).

As pastilhas preparadas foram identificadas como pertencentes ao grupo de pastilhas contendo gelatina (Prista *et al*, 2008).

As pastilhas são formas farmacêuticas que se adaptam bem aos doentes pediátricos. No seu desenvolvimento pretendeu-se obter uma formulação em que a sua frequência de administração fosse reduzida, que tivesse um impacto mínimo sobre o estilo de vida do paciente pediátrico, o mínimo de excipientes e que fossem atóxicos, de fácil administração e produção e que tivesse um custo reduzido e viabilidade comercial.

As pastilhas foram preparadas usando um preparado de gelatina. A gelatina foi obtida por dissolução do preparado numa mistura de água quente e fria. Dissolveram-se 5 g de cloridrato de ranitidina em 250 ml de água fria. Procedeu-se à dissolução do preparado de gelatina em 250 ml de água fervida, juntando estes à mistura anterior. Colocou-se esta em moldes tapados e, armazenou-se no frigorífico até arrefecimento completo, para adquirir consistência. Procedeu-se à preparação de placebos usando apenas gelatina.

As proteínas da gelatina, quando dissolvidas em água e arrefecidas, ligam-se entre si para formar uma rede tridimensional contínua. O espessamento da mistura devido à ocorrência de gelificação permite a manutenção da estabilidade numa gama variada de temperaturas. A quantidade de água/gelatina usada foi a suficiente para se obter a consistência desejada, pois não se pretendia um produto nem mole nem demasiadamente duro, mas com uma firmeza que permitisse suportar o seu próprio peso e se mantivesse estável.

3.1.1.3. Verificação das pastilhas

As pastilhas produzidas foram examinadas visualmente, nomeadamente para detectar irregularidades de coloração, pois a regularidade de aspecto e a homogeneidade da cor são características que se devem respeitar (Prista *et al*, 2008).

3.1.1.4. Uniformidade de teor

O ensaio de uniformidade de teor foi realizado segundo a Farmacopeia VII. Este ensaio baseia-se na determinação do teor individual em princípio activo das unidades que constituem a amostra, permitindo verificar se se encontram ou não dentro dos limites estabelecidos em relação ao teor médio da amostra. Tomaram-se ao acaso 10 unidades da amostra e doseou-se, individualmente, a substância activa, em cada uma.

3.1.1.5. Ensaio de dissolução

O ensaio de dissolução tem como objectivo a determinação da velocidade de dissolução dos princípios activos das formas farmacêuticas, pelo que é importante para compreender os mecanismos de libertação de fármacos a partir das pastilhas. O tempo que as pastilhas demoram a dissolverem-se condiciona, de certo modo, a sua actividade. As condições do ensaio foram as descritas na Farmacopeia Portuguesa VII. Os ensaios de dissolução foram realizados numa amostra de seis pastilhas usando as seguintes condições experimentais:

- Aparelho de dissolução Sotax AT7 smart
- Método da pá agitadora (Ph. Eur.)
- Líquido de dissolução: Solução de ácido clorídrico a 2M
- Volume do líquido de dissolução: 900 ml
- Velocidade de agitação das pás: 50 rpm
- Temperatura do líquido de dissolução: $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$

A intervalos pré-determinados, as amostras das pastilhas com ranitidina foram analisadas no espectrofotómetro UV/Visível nos 314 nm que corresponde a um pico de absorção da ranitidina. De seguida, a quantidade de ranitidina dissolvida foi determinada a partir da aplicação da equação 6.

$$M_t = (A_t \times i + b) \times V \quad (\text{Equação 6})$$

M_t – quantidade de fármaco dissolvido no tempo t

A_t – valor de absorvência lida no tempo t

V – volume do líquido de dissolução

b – ordenada na origem da curva de calibração

i – declive da curva de calibração

3.1.1.3. Uniformidade de massa

Para avaliar a uniformidade de massa das pastilhas preparadas pesaram-se 20 unidades retiradas ao acaso do mesmo lote e determinou-se a massa média. Segundo a Farmacopeia VII os limites são os descritos na Tabela 6.

Tabela 6 - Desvios limite da massa média (Farmacopeia Portuguesa VII, 2001)

Forma Farmacêutica	Massa média (mg)	Desvios limite da massa média (%)
Comprimidos não revestidos e comprimidos peliculados	até 80	10
	> 80 e < 250	7,5
	≥ 250	5
Cápsulas, granulados não revestidos e pós (em formas unitárias)	< 300	10
	≥ 300	7,5
Pós para uso parentérico (em formas unitárias)	>40	10
Supositórios e óvulos	Sem distinção de massa	5

3.1.1.6. Controlo Microbiológico

O controlo microbiológico foi feito para avaliar a qualidade microbiológica da preparação farmacêutica produzida. Este controlo é imperioso na preparação produzida pois as pastilhas são facilmente alteráveis pela humidade e a gelatina é facilmente invadida por microrganismos e pode originar incompatibilidades quando associada aos taninos e a certos catiões pesados.

Como se destina à administração por via oral e possui matérias-primas de origem vegetal e animal faz-se a contagem de germes aeróbios viáveis totais. No máximo, podem estar presentes 10^4 bactérias e 10^2 fungos e leveduras por grama ou mililitro. Pesquisam-se, também enterobactérias e outras bactérias gram-negativas. No máximo, permite-se a presença de 10^2 bactérias por grama ou por mililitro. Nesta preparação têm de estar ausentes as Salmonelas (10 g ou 10 ml), *Escherichia coli* (1 g ou 1 ml) e *Staphylococcus aureus* (1 g ou 1 ml).

3.2. Desenvolvimento de pastilhas moles contendo clindamicina

3.2.1. Material e Métodos

3.2.1.1. Reagentes

- Cloridrato de Clindamicina (Sigma-Aldrich, Alemanha)
- Pó de gelatina Royal[®] (Tabela 5) (Ingredientes da gelatina: açúcar, gelatina (11%), reguladores da acidez (ácido fumárico, citrato de sódio), aromas, corantes (E-163, E-160a), citrato ferroso, vitamina C e A. Pode conter vestígios de ovo, leite e trigo. Gelatina de origem suína.)
- Água destilada

3.2.1.2. Métodos

3.2.1.2.1. Preparação das pastilhas moles

De acordo com o descrito em 3.1.1.2.1.

3.2.1.2.2. Verificação das Pastilhas

De acordo com o descrito em 3.1.1.2.2.

3.2.1.2.3. Uniformidade de teor

De acordo com o descrito em 3.1.1.2.3.

3.2.1.2.4. Ensaio de dissolução

De acordo com o descrito em 3.1.1.2.4.

3.2.1.2.5. Uniformidade de massa

De acordo com o descrito em 3.1.1.2.5.

3.2.1.2.6. Controlo Microbiológico

De acordo com o descrito em 3.1.1.2.6.

Parte IV

4. Resultados e Discussão

4.1. Resultados e discussão sobre o desenvolvimento das pastilhas moles com ranitidina

4.1.1. Verificação das Pastilhas

As pastilhas produzidas não apresentam irregularidades de coloração, tendo um aspecto homogéneo.

4.1.2. Uniformidade de teor

Tabela 7 - Uniformidade de Teor com pastilhas de cloridrato de ranitidina

Amostra	Quantidade da Substância Activa (g)	Quantidade de Amostra (g)	$\% = \frac{P. a. (g)}{Amostra (g)} \times 100$
1	0,1000	10,0010	0,9999
2	0,1052	10,0005	1,0520
3	0,1030	10,0015	1,0298
4	0,1000	10,0050	0,9995
5	0,1050	10,0002	1,0500
6	0,1220	10,0021	1,2197
7	0,1001	10,0030	1,0007
8	0,0999	10,0048	0,9985
9	0,1000	10,0002	0,1000
10	0,1000	10,0007	0,9999
Média	0,10352	10,0019	0,945

O valor médio obtido foi de 0,945%, estando dentro dos limites da Farmacopeia VII, pois a preparação satisfaz ao ensaio se o teor individual de uma só unidade não se afasta dos limites de 75 e 125 por cento do teor médio e o teor individual de mais de 3 unidades não se afasta dos limites de 85 e 115 por cento do teor médio (Ensaio para as cápsulas, pós não destinados a uso parentérico, granulados, supositórios e óvulos).

4.1.3. Ensaio de dissolução

As pastilhas dissolveram-se num curto espaço de tempo (20 min) e a velocidade de dissolução foi satisfatória (quantidade dissolvida = $90,7 \pm 2,0\%$; 20 min).

4.1.4. Uniformidade de Massa

Tabela 8 - Uniformidade de Massa nas pastilhas com cloridrato de ranitidina

Amostra	Massa Média (g)	DP	DPR (%)
1	0,1000	0,0050	4,8759
2	0,1052		
3	0,1030		
4	0,1000		
5	0,1050		
6	0,1220		
7	0,1001		
8	0,0999		
9	0,1000		
10	0,1000		
11	0,1025		
12	0,1010		
13	0,1056		
14	0,1004		
15	0,1000		
16	0,1012		
17	0,1007		
18	0,1006		
19	0,1032		
20	0,1005		
Média	0,106235		

Os resultados obtidos são uniformes e satisfatórios. Apesar de não haver limites específicos para as pastilhas, os resultados obtidos estão dentro dos limites impostos pela Farmacopeia VII para todas as formas farmacêuticas especificadas.

4.1.5. Controle Microbiológico

O controle microbiológico foi feito ao dia 3 e 7 após o dia de preparação das pastilhas, de acordo com as normas ISO referidas na Tabela 9.

Tabela 9 - Controle Microbiológico das pastilhas moles de Ranitidina

	Método	Resultado	
		Dia 3	Dia 7
Bolores	ISO 21527-1:2008	< 1.0 X 10 ² ufc/g	< 1.0 X 10 ² ufc/g
Leveduras	ISO 21527-1:2008	< 1.0 X 10 ² ufc/g	< 1.0 X 10 ² ufc/g
Microrganismos a 30°C	ISO 4833:2003	< 1.0 X 10 ¹ ufc/g	< 1.0 X 10 ¹ ufc/g

4.1.6. Validação do método analítico para a quantificação da concentração de ranitidina por espectrofotometria no UV/Vis.

Aquando do desenvolvimento de uma nova forma farmacêutica efectua-se o estudo das características de libertação do fármaco a partir do sistema terapêutico, doseando a substância activa de modo a que reflecta a quantidade de fármaco libertada ao longo do tempo. Este método analítico de doseamento foi validado para assegurar a fiabilidade dos resultados obtidos. Esta validação foi feita de acordo com as exigências da ICH – International Conference on Harmonisation (ICH, 1998) (Tabela 10).

Para quantificar a concentração da ranitidina usou-se a espectrofotometria no UV nos 314 nm, visto que este valor corresponde a 1 máximo da absorvância da ranitidina. Após obtenção dos valores de absorvância, construiu-se a curva de calibração da qual se obteve a recta de regressão linear e assim se converteu esse valor de absorvância em quantidade de ranitidina dissolvida.

Material

Matéria-Primas

Ranitidina Padrão (Sigma –Aldrich, Alemanha)

Methocell K 100M (Colorcon, Reino Unido)

Carbopol 716 (Noveon Inc, Reino Unido)

Líquido de dissolução

Aparelhagem

Potenciómetro (Methrohm 691, Suíça)

Balança de precisão (Mettler Todelo AG204, Suíça)

Espectrofotómetro (Perkin Elmer, Lambda 950, Estados Unidos da América)

Aparelho de dissolução FP8 com pó agitado (Sotax, AT7, Reino Unido)

Software UV WinLab (Perkin Elmer, Estados Unidos da América)

Tabela 10 - Requisitos para a validação de métodos analíticos (adaptado de ICH, 1998)

Características		Procedimento Analítico		
		Identificação	Impurezas	Doseamento
			Quantificação	Limite
Exactidão		-	+	-
Precisão	Repetibilidade	-	+	-
	Precisão intermédia	-	+	-
Especificidade		+	+	+
Limite detecção		-	-	+
Limite quantificação		-	+	-
Linearidade		-	+	-
Amplitude		-	+	-

4.1.6.1. Estudo da resposta do detector

a) Avaliação da linearidade da resposta do detector

Para avaliar a capacidade que o método analítico tem em proporcionar resultados directamente proporcionais à quantidade de analito, dentro de uma amplitude previamente definida, fez-se o estudo da linearidade da resposta do detector. Assim, usaram-se 5 padrões em diferentes concentrações em que o coeficiente de regressão linear R^2 deveria ser superior ou igual a 0,999 (Hartmann *et al*, 1998). Assim, prepararam-se soluções de ranitidina no meio de dissolução em diferentes concentrações: 25 mg/l, 50 mg/l, 100 mg/l, 150 mg/l, 200 mg/l, 250 mg/l, 300 mg/l e 350 mg/l. Cada uma destas soluções padrão foi feita de um modo independente e analisada em triplicado, calculando-se a média das respectivas leituras da absorvância. De seguida, construiu-se o gráfico resposta em absorvância do detector vs concentração analito e calculou-se o respectivo coeficiente de determinação R^2 , os valores da ordenada na origem e o declive da recta de regressão para avaliar a linearidade do método. Este requisito ficou validado através da curva de calibração, onde a interpolação de qualquer valor de absorvância da amostra se situou dentro da gama de concentração analisada ($R^2 \geq 0,999$).

b) Estudo da exactidão de resposta do detector

O estudo da exactidão de resposta do detector é relevante pois indica a capacidade que o método analítico possui de proporcionar resultados o mais próximo possível do verdadeiro e reflecte um erro sistemático. A exactidão do método foi calculada através da seguinte equação 7.

$$E = \left[\sum_{i=1}^n \left[\left(\frac{Li}{Ti} \right) \times 100 \right] / n \right] \quad \text{Equação 7}$$

Legenda:

Li – valor lido obtido a partir da curva de calibração de cada um dos n padrões utilizados

Ti – valor teórico obtido a partir da curva de calibração de cada um dos n padrões utilizados

Tabela 11 – Cálculo da Exactidão

Padrão (mg/l)	Valor lido	Valor teórico	Exactidão (%)
50	0,198	0,100	198,00
100	0,296	0,200	148,00
150	0,397	0,300	132,30
200	0,495	0,400	123,75
300	0,594	0,500	118,80

Exactidão média= 144,18%

c) Estudo da precisão de resposta do detector

A precisão de um método é outro parâmetro que se deve ser alvo de estudo. Esta corresponde à avaliação do grau de desvio existente numa série de medições obtidas a partir de diversas amostras colhidas numa amostra homogênea do produto.

A repetibilidade avalia a precisão obtida nas mesmas condições operatórias num curto intervalo de tempo. A precisão intermédia avalia a precisão obtida no mesmo laboratório em diferentes dias, diferentes analistas e diferentes equipamentos. A reprodutibilidade foi verificada analisando dez vezes a mesma solução padrão de ranitidina numa concentração correspondente a 150mg/l. na Tabela seguinte apresentam-se os resultados correspondentes ao estudo de precisão em termos de repetibilidade.

A precisão intermédia do método foi avaliada analisando a resposta do detector em dias diferentes através de uma solução de 150 mg/l de ranitidina nos meios de dissolução utilizados. Em cada dia analisou-se 5 vezes cada solução, sendo os resultados comparados estatisticamente com o objectivo de averiguar a existência de diferenças significativas entre eles.

Tabela 12 - Resultados do estudo de precisão em termos de repetibilidade

Leitura	Abs	DP	Coefficiente de variação (%)
1	0,296	0,000001433	0,000484
2	0,295		
3	0,297		
4	0,296		
5	0,294		
6	0,297		
7	0,297		
8	0,298		
9	0,296		
10	0,295		
Média	0,2961		

d) Estudo da amplitude

A amplitude é o intervalo entre a menor e a maior concentração do analito presente na amostra para o qual já se demonstrou que o procedimento analítico apresenta um nível adequado de exactidão, precisão e linearidade. Para avaliar este parâmetro, com vista à sua utilização de uma gama de 0 a 120% da concentração máxima prevista.

e) Estudo da especificidade

A especificidade corresponde à capacidade de um método avaliar se modo inequívoco, o analito na presença de outras substâncias, nomeadamente excipientes. Para analisar a especificidade do método de doseamento em validação estudou-se no meio de dissolução a influência dos excipientes utilizados nas diferentes formulações desenvolvidas tendo-se verificado que nenhum dos excipientes ensaiados interfere na determinação quantitativa da ranitidina.

A espectrofotometria UV/Vis revelou ser um método analítico e eficaz para dosear a ranitidina no meio de dissolução usado. Os estudos efectuados a 314 nm demonstraram existir uma boa exactidão, precisão, linearidade e especificidade na gama de concentrações utilizadas. Portanto, considera-se que o método estudado pode ser usado para dosear a ranitidina no seu desenvolvimento da forma farmacêutica planificada.

4.2. Resultados e discussão sobre o desenvolvimento das pastilhas moles com clindamicina

4.2.1. Verificação das pastilhas

As pastilhas preparadas apresentaram uma cor regular, possuindo uma cor homogénea.

4.2.2. Uniformidade de teor

Tabela 13 - Uniformidade de teor nas pastilhas contendo clindamicina

Amostra	Quantidade de Substância Activa (g)	Quantidade de Amostra (g)	$\% = \frac{\text{P. a. (g)}}{\text{Amostra (g)}} \times 100$
1	0,2002	20,0001	1,0
2	0,2010	20,0020	1,0
3	0,2000	20,0102	1,0
4	0,2001	20,0030	1,0
5	0,2030	20,0005	1,0
6	0,2005	20,0012	1,0
7	0,2003	20,0036	1,0
8	0,1999	20,0007	1,0
9	0,2010	20,0001	1,0
10	0,2003	20,0000	1,0
Média	0,20063	20,00214	1,0

O valor médio obtido foi de 1,0%, estando dentro dos limites da Farmacopeia VII.

4.2.3. Ensaio de dissolução

As pastilhas moles com clindamicina dissolveram-se rapidamente, em 20 min, e a velocidade de dissolução foi satisfatória (quantidade dissolvida = $90,7 \pm 2,0\%$; 20 min).

4.2.4. Uniformidade de Massa

Tabela 14 - Uniformidade de massa para pastilhas com clindamicina

	Massa (g)	DP	DPR
1	0,2002	0,0000018605	0,000927%
2	0,2010		
3	0,2000		
4	0,2001		
5	0,2030		
6	0,2005		
7	0,2003		
8	0,1999		
9	0,2010		
10	0,2003		
11	0,2050		
12	0,2032		
13	0,2001		
14	0,2010		
15	0,1998		
16	0,2000		
17	0,2004		
18	0,1999		
19	0,2000		
20	0,2002		
Média	0,2008		

Os resultados obtidos são uniformes e satisfatórios. Todas as preparações estão dentro dos limites impostos pela Farmacopeia VII.

4.2.5. Controle Microbiológico

O controlo microbiológico foi feito ao dia 3 e 7 após o dia de preparação das pastilhas, de acordo com as normas ISO referidas na Tabela 15.

Tabela 15 - Controlo Microbiológico das pastilhas com clindamicina

	Método	Resultado	
		Dia 3	Dia 7
Bolores	ISO 21527-1:2008	< 1.0 X 10 ² ufc/g	< 1.0 X 10 ² ufc/g
Leveduras	ISO 21527-1:2008	< 1.0 X 10 ² ufc/g	< 1.0 X 10 ² ufc/g
Microrganismos a 30°C	ISO 4833:2003	< 1.0 X 10 ¹ ufc/g	< 1.0 X 10 ¹ ufc/g

Os resultados obtidos são satisfatórios pois encontram-se dentro dos limites propostos pela Farmacopeia Portuguesa VII.

4.2.6. Validação da metodologia analítica para a quantificação da concentração de cloridrato de clindamicina por espectrofotometria no UV/Vis.

De acordo com o descrito em 4.1.6.

Para quantificar a concentração do cloridrato de clindamicina usou-se a espectrofotometria no UV nos 210 nm (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2009). Após obtenção dos valores de absorvância, construiu-se a curva de calibração da qual se obteve a recta de regressão linear e assim se converteu esse valor de absorvância em quantidade de ranitidina dissolvida.

Material

Matéria-Primas

Cloridrato de clindamicina Padrão (Sigma-Aldrich, Alemanha)

Methocell K 100M (Colorcon, Reino Unido)

Carbopol 716 (Noveon Inc, Reino Unido)

Líquido de dissolução

Aparelhagem

Potenciômetro (Methrohm 691, Suíça)

Balança de precisão (Mettler Todelo AG204, Suíça)

Espectrofotômetro (Perkin Elmer, Lambda 950, Estados Unidos da América)

Aparelho de dissolução FP8 com pó agitado (Sotax, AT7, Reino Unido)

Software UV WinLab (Perkin Elmer, Estados Unidos da América)

4.2.6.1. Estudo da resposta do detector

De acordo com o descrito em 4.1.6.1.

Tabela 16 - Cálculo da exactidão

Padrão (mg/l)	Valor lido	Valor teórico	Exactidão
50	0,074	0,075	98,67
100	0,148	0,150	98,67
150	0,223	0,225	99,11
200	0,299	0,300	96,67
300	0,447	0,450	99,33

Exactidão média= 99,09%

A precisão intermédia do método foi avaliada analisando a resposta do detector em dias diferentes através de uma solução de 150 mg/l de ranitidina nos meios de dissolução utilizados. Em cada dia analisou-se 5 vezes cada solução, sendo os resultados comparados estatisticamente com o objectivo de averiguar a existência de diferenças significativas entre eles.

Foi verificado que nenhum dos excipientes ensaiados interfere na determinação quantitativa da clindamicina.

A espectrofotometria UV/Vis revelou ser um método analítico e eficaz para dosear o cloridrato de clindamicina no meio de dissolução usado. Os estudos efectuados a 210 *nm* demonstraram uma boa exactidão, precisão, linearidade e especificidade na gama de concentrações utilizadas. Portanto, considera-se que o método estudado pode ser usado para dosear o cloridrato de clindamicina no seu desenvolvimento da forma farmacêutica planificada.

Tabela 17 - Resultados do estudo de precisão em termos de repetibilidade

Leitura	Abs	DP
1	0,223	0,0011013
2	0,220	
3	0,225	
4	0,224	
5	0,119	
6	0,226	
7	0,225	
8	0,226	
9	0,223	
10	0,222	
Média	0,2133	

Parte V

5. Conclusão

Os estudos de formulação originaram pastilhas com características farmacotécnicas adequadas ao uso pediátrico, designadamente, uniformidade de massa e de teor, tempos de dissolução curtos (20 minutos), velocidade de dissolução (quantidade dissolvida = $90,7 \pm 2,0\%$; 20 minutos) e características microbiológicas aceitáveis.

As pastilhas de gelatina são bastante promissoras. Podem-se acoplar diversas estratégias para melhorar alguns parâmetros, tornando-a mais eficaz.

Estas pastilhas são úteis para veicular fármacos para administrar em pediatria, pois combinam as características organolépticas atractivas com o facto de permitir uma administração fácil, ultrapassando a dificuldade de deglutição nesta população alvo.

A grande desvantagem destas preparações é que a gelatina é muito vulnerável a contaminação bacteriana, pelo que o tempo de validade destas é curto. Contudo, as pastilhas preparadas demonstraram qualidade microbiológica até pelo menos sete dias.

A simplicidade de produção, quer na farmácia hospitalar quer na comunitária, das pastilhas com gelatina é uma mais valia. Para as produzir usa-se uma técnica de fácil execução que permite preparar pastilhas que apresentam propriedades farmacotécnicas adequadas e que cumprem as especificações da Farmacopeia Portuguesa VII.

O conhecimento acerca da aceitação de diferentes formas farmacêuticas por parte da classe pediátrica, dos volumes de administração, posologia, sabor e sobre a aceitação e segurança dos excipientes em relação à idade e ao estado de desenvolvimento da criança são limitados. Assim, o desenvolvimento de formulações pediátricas adequadas às várias sub-populações é um desafio para os cientistas farmacêuticos.

No futuro, os incentivos que têm vindo a ser disponibilizados à indústria farmacêutica europeia deverão contribuir para aumentar o número de medicamentos pediátricos produzidos industrialmente. Contudo, não é expectável que estes venham a preencher todas as necessidades terapêuticas em Pediatria, muitas das quais continuarão a ser resolvidas através do recurso à prescrição e preparação de medicamentos manipulados. Como medida adicional, a indústria poderia também colocar à disposição as substâncias activas qualificadas a fim de melhorar a qualidade das preparações extemporâneas.

Na terapêutica deve-se considerar as diferenças a nível da sensibilidade a determinadas formas, diferenças na tolerância, necessidade de dosificar os fármacos segundo a idade, o peso, a superfície corporal e o estado nutricional, assim como as dificuldades de algumas vias de administração de medicamentos.

Parte VI

6. Referências Bibliográficas

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2009). Consulta Pública nº 23, de 13 de Maio de 2009. [Em Linha]. Disponível em <http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/CP/CP%5B26608-1-0%5D.PDF> [Consultado em 19/09/2011]

American Academy of Pediatrics - Committee on Drugs(1997). “Inactive” Ingredients in Pharmaceutical Products: Update (Subject Review). *Pediatrics*, 99 (2), pp.268-278.

Arulanantham, K. e Genel, M. (1978). Central nervous system toxicity associated with ingestion of propylene glycol. *Journal of Pediatrics*, 93, pp. 515-516.

Balboa, F. e Rueda, S. (2004). Características farmacocinéticas de los fármacos en la edad pediátrica. *Actualidade n Farmacología y Terapéutica*, pp. 89-98.

Barbosa, C. e Pinto, S. (2000). Medicamentos manipulados: Que perspectivas? *Farmácia Portuguesa*, 123, pp. 54-60.

Bigeard, L. (2000). The Role of medication and sugars in pediatric dental patients. *Dental Clinics of North America*,44(3), pp. 443-456.

Botstein, P. (2000). Needs and new policies for medicines for children: The FDA, United States incentives, and international doings. *Drug information journal*, 34, pp. 203-205.

Brunton, L. *et al.* (2007). *The Goodman & Gilman's manual of pharmacology and therapeutics*. McGraw-Hill Medical.

Carey, P., Martin, L. e Owen, P. (1981). Determination of ranitidine and its metabolites in human urine by reversed-phase ion-pair high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 225(1), pp. 161-168.

Comunidade Europeia. (2006). Regulamento nº 1901/2006 relativo a medicamentos para uso pediátrico.

CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use. (2006). *Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population*. The European Medicines Agency.

Conroy, S. *et al.* (2000). Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *British Medical Journal*, 320(7227), pp. 79-82.

Conselho da União Europeia. (2001). Resolução do Conselho de 14 de Dezembro de 2000 relativa aos medicamentos pediátricos, 2001/C17/01, 19-01-01.

Costa, C., Almeida, I., Raymundo, M. e Fett, R. (2004). Análise do pH endógeno, da acidez e da concentração da sacarose de medicamentos pediátricos. *Revista Odontologia Ciência*, 19(44), pp. 164-169.

Costa, P., Lima, J. e Coelho, H. (2009). Prescrição e preparo de medicamentos sem formulação adequada para crianças: um estudo de base hospitalar. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 45.

Costello, I. *et al.* (2007). *Paediatric drug handling*. London, Pharmaceutical Press, ULLA Postgraduate pharmacy series.

Czyzewski, D., Runyan, D. e Lopez, M. (2000). Teaching and maintaining pill swallowing in HIV-infected children. *AIDS Read*, 10, pp. 88-94.

Danish, M. e Kottke, M. (1986). Pediatric and geriatric aspects of pharmaceuticals. In: Banker, G. e Rhodes, C. (Ed.). *Modern pharmaceuticals*. (4^a Ed). New York, Banker.

Esteban, M. *et al.* (2006). Formulaciones orales acuosas: una administración más segura para pediatría. *Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos*, 16(4), pp. 15-28.

EMA- European Medicines Agency. (2001). *ICH topic E 11 Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population: Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population (CPMP/ICH/2711/99)*. London.

EMA – European Medicines Agency. (2006). Comité Pediátrico. [Em Linha]. Disponível em

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000265.jsp&murl=menus/about_us/about_us.jsp&mid=WC0b01ac0580028e9d
[Consultado em 18/12/2010].

Farmacopeia Portuguesa VII. (2001). Lisboa, INFARMED, Ministério da Saúde.

Fernández, R., Romero, C. e Atienza, J. (2007) Atención farmacéutica en pediatría. *In*: Carranza, J. (Ed.). *Manual de farmacia clínica y atención farmacêutica*. Madrid, Elsevier, pp.363-380.

Ferreira, M., Bahia, M. e Costa, P. (2004). Stability of ranitidine hydrochloride in different aqueous solutions. *European Journal of Hospital Pharmacy*, 10, pp.60-63.

Fiocchi, A., Riva, E. e Giovannini, M. (1999). Ethanolin medicines and other products intended for children: Commentary on a medical paradox. *Nutrition Research*, 19(3), pp. 373-379.

FDA-Food and Drug Administration. (2010). FDA drug safety communication: Death resulting from overdose after accidental ingestion of Tessalon (benzonatate) by children under 10 years of age. [Em Linha]. Disponível em <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm236651.htm> [Consultado em 18/12/2010].

Fontan, J., Combeau, D. e Brion, F. (2000). Les préparations pédiatriques dans les hôpitaux français. *Archives de Pédiatrie*, 7(8), pp. 825-832.

Formulário Galénico Português. (2001). Lisboa: Centro Tecnológico do Medicamento e Associação Nacional das Farmácias.

Garcia, A. *et al.* (2010). Pediatric medicines and their relationship to dental caries. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 46(1).

Gundend-However, E., Dahlquist, A. e Jarnum, S. (1970). The clinical significance of lactose malabsorption. *The American Journal of Gastroenterology*, 53, pp.460-471.

Hartmann, C. *et al* (1998), Validation of bioanalytical chromatographic methods. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 17(2), pp. 193-218.

ICH – International Conference on Harmonisation Validation of analytical procedures : definitions and terminology. pp. 119-125 of Rules 1998 (3A) - 3AQ14a Validation of Analytical Procedures: Definitions and Terminology Replaces: CPMP/ICH/381/95 (Adopted by TGA as III/5626/94 April 1996) Published: TGA Internet site 12 February 2002 Status: Replaced by CPMP/ICH/381/95.

INFARMED. (2010), [Em Linha]. Disponível em <http://www.infarmed.pt/infomed/inicio.php> [Consultado em 20/06/2011] a).

INFARMED. (2010), [Em Linha]. Prontuário Terapêutico 9. Disponível em <http://www.infarmed.pt/prontuario/index.php> [Consultado em 20/02/2011] b).

Johnson, T. (2008). The problems in scaling adult drug doses to children. *Archives of Disease in Childhood*, 93(3), pp. 207-211.

Kortejärvi, H. *et al* (2005). Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Ranitidine hydrochloride. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 94(8), pp. 1617-1625.

Kraus, D. *et al* (1987). Alterations in Theophylline (T) Metabolism During the First Year of Life. *Pediatric Research*, 21(4), pp. 237.

Lebert, P. *et al* (1981). Ranitidine kinetics and dynamics. II. Intravenous dose studies and comparison with cimetidine. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 30(4), pp. 545-550.

Lund, W. (1994). *Paediatric preparation* (12 Ed.). London, The Pharmaceutical Press.

Hines, R. e McCarver, D. (2002). The ontogeny of human drug-metabolizing enzymes: phase I oxidative enzymes. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 300, pp. 355-360.

McCarver, D. e Hines, R. (2002). The ontogeny of human drug-metabolizing enzymes: phase II conjugation enzymes and regulatory mechanisms. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 300, pp. 361-366.

McEvoy, G. (2008). *AHFS drug information*. Bethesda MD, American Society of Health System Pharmacists, Inc.

Muller, N. e Dessing, R. (1997). *European drug index*. Germany, Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart.

Nahata, M. (1999). Lack of pediatric drug formulations. *Pediatrics*, 104(3), pp. 607-609.

Neves, B., Pierro, V. e Maia, L. (2007). Percepções e atitudes de responsáveis por crianças frente ao uso de medicamentos infantis e sua relação com cárie e erosão dentária. *Ciência & Saúde Coletiva*, 12, pp. 1295-1300.

Nunn, T. e Williams, J. (2005). Formulation of medicines for children. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 59, pp. 674-676.

Osswald, W. *et al* (2001). *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas* (4ªEd.). Porto, Porto Editora.

Pawar, S. e Kumar, A. (2002). Issues in the formulation of drugs for oral use in children: Role of excipients. *Pediatric Drugs*, 4(6), pp. 371-379.

Permanand, G., Mossialos, E, e McKee, M. (2007). The EU's new paediatric medicines legislation: serving children's needs? *Archives of Disease in Childhood*, 92(9), pp. 808-811.

Ph. Eur. – European Pharmacopoeia. (2011). (7ª Ed.), European directorate for the quality of medicines & healthcare.

Pinto, S. (2006). *Desenvolvimento galénico de um veículo para a preparação extemporânea de suspensões de benzoato de metronidazol*. Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto.

Prista, L. *et al* (2008). *Tecnologia farmacêutica Vol. II* (6ªEd.). Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian.

Rabiu, F., Forsey, P. e Patel, S. (2004). Preservatives can produce harmful effects in paediatric drug preparations. *Pharmacy Practice*, pp. 101-108.

- Roberts, R. e Maldonado, S. (1996). FDA center for drug evaluation and research (CDER) pediatric plan and new regulations. *Drug Information Journal*, 30, pp. 1125-1127.
- Ruff, M., Schotik, D. e Bass, J. (1991). Antimicrobial drug suspensions: a blind comparison of taste of fourteen common pediatric drugs. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 10, pp. 30-33.
- Schell, K. (1992). Compliance issues and extemporaneous preparation of medications for pediatric patients. *Journal of Pharmacy Technology*, 8(4), pp. 158-161.
- Shacter, E. e DeSantis, P. (1998). Labelling of drug and biologic products for pediatric use. *Drug Information Journal*, 32, pp. 299-303.
- Sousa, J. (2006). *Manual de antibióticos antibacterianos*, (2ªEd.). Porto, Fundação Fernando Pessoa.
- Standing, J. e Tuleu, C. (2005). Paediatric formulations - Getting to the heart of the problem. *International Journal of Pharmaceutics*, 300(1-2), pp. 56-66.
- Sweetman, S. (2006). *Martindale: The complete drug reference* (35ªEd.). London, Pharmaceutical Press.
- United States Pharmacopeia 31. (2008). *The United States pharmacopeial convention*. Rockville.
- Vale, M. (2006). Medicamentos para as crianças. *Acta Pediátrica Portuguesa*, 37(6), pp. 231-235.
- Wong, I. *et al* (2004). Incidence and nature of dosing errors in paediatric medications: A systematic review. *Drug Safety*, 27(9), pp. 661-670.
- Yeung, V. e Wong, I. (2005). When Do Children Convert from Liquid Antiretroviral to Solid Formulations? *Pharmacy World & Science*, 27(5), pp. 399-402.
- Zenk, K. (1994). Challenges in providing pharmaceutical care to pediatric patients. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 51(5), pp. 688-694.