

**Universidade de Lisboa**

**Faculdade de Farmácia**



# **Administração Oral de Formas Farmacêuticas Inovadoras em Pediatria**

**Bárbara Sofia Rodrigues Lavradorinho**

Monografia orientada pela Professora Doutora Joana Marques Marto,  
Professora Auxiliar da Faculdade de Farmácia da Universidade de  
Lisboa e coorientada pela Dra. Filipa Cosme Silva, Farmacêutica  
Assistente no Hospital de Santa Maria

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

**2021**



**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia**



# **Administração Oral de Formas Farmacêuticas Inovadoras em Pediatria**

**Bárbara Sofia Rodrigues Lavradorinho**

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas  
apresentado à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pela Professora Doutora Joana Marques Marto  
Professora Auxiliar da Faculdade de Farmácia da Universidade de  
Lisboa e coorientada pela Dra. Filipa Cosme Silva, Farmacêutica  
Assistente no Hospital de Santa Maria

**2021**

## Resumo

A população pediátrica, que inclui indivíduos desde o nascimento até aos dezassete anos e 364 dias de idade, é uma população muito heterogénea, em diferentes estádios de desenvolvimento e, por isso, requer medicamentos formulados à sua medida. Para garantir a terapêutica adequada a todas as crianças, podem ser necessárias diferentes doses, formas farmacêuticas e vias de administração. No entanto, apesar da enorme diversidade de medicamentos que se encontram atualmente disponíveis no mercado, poucos têm indicação para utilização nesta população. Por conseguinte, o recurso à prescrição de medicamentos em regime *off-label* e a preparação de medicamentos manipulados são duas alternativas bastante comuns para tentar atender às necessidades terapêuticas deste grupo populacional.

Deste modo, apesar de bastante desafiante, a principal solução para maximizar o sucesso terapêutico em Pediatria passa pelo desenvolvimento de formas farmacêuticas flexíveis e adaptadas às diferentes subpopulações, tendo em conta as suas particularidades, de modo a assegurar uma boa adesão à terapêutica e uma segurança adequada. Nos últimos anos, devido à implementação das novas iniciativas regulamentares, tem-se verificado um maior interesse por parte da Indústria Farmacêutica no aumento do arsenal terapêutico pediátrico, através do desenvolvimento de alternativas mais inovadoras que vão ao encontro das necessidades e preferências das crianças, nomeadamente, novas formas farmacêuticas sólidas, como os sistemas multiparticulares, os sistemas orodispersíveis e os minicomprimidos, assim como novos dispositivos de acondicionamento primário e de administração e tentativa de implementação de novas tecnologias que permitem a obtenção de medicamentos com as características desejadas.

Neste contexto, a presente monografia faz uma revisão sobre as diferentes formas farmacêuticas para administração oral em Pediatria que foram surgindo ao longo do tempo, desde as clássicas até às inovadoras, as tecnologias associadas ao seu desenvolvimento e os novos sistemas de administração, que se apresentam como alternativas promissoras para enriquecer o mercado de especialidades farmacêuticas e do medicamento manipulado para utilização nesta população especial. Além disso, também é realizada uma reflexão sobre quais os próximos passos que, num futuro próximo, permitirão alcançar um aumento e otimização das abordagens terapêuticas adequadas para a população pediátrica e que vão ao encontro das novas tendências da tecnologia farmacêutica.

**Palavras-chave:** pediatria, medicamentos pediátricos, formas farmacêuticas, adesão à terapêutica, indústria farmacêutica.

## Abstract

The paediatric population, which includes individuals from birth to seventeen years and 364 days of old, is a very heterogeneous population, which is in constant growth and development, and, therefore, requires medicines tailored to them. To ensure adequate treatment of all children, different doses, dosage forms and routes of administration may be required. However, despite the diversity of medicines available on the market, few are indicated for use in this population. Consequently, the prescription of *off-label* medicines and the preparation of compounded drugs are two fairly common alternatives used as way to meet the paediatric therapeutical needs.

Thus, despite being very challenging, the main solution to maximize therapeutical success in Paediatrics is the development of flexible dosage forms adapted to different subpopulations, bearing in mind their particularities, in order to ensure a better compliance and acceptable safety. In recent years, due to the implementation of the new regulatory initiatives, there has been a greater interest from the Pharmaceutical Industry in increasing the pediatric therapeutical arsenal, through the development of more innovative approaches that meet the needs and preferences of children, namely, new solid dosage forms, such as multi-particulate systems, orodispersible systems and mini-tablets, and novel administration and primary container-closure systems and the study of new technologies that allow the development of medicines with the desired characteristics.

In this context, the present monograph reviews the different dosage forms available for oral administration in Paediatrics that have emerged over time, from the most classic to the most innovative, the technologies associated to their development and the new administration devices, which are promising alternatives to enrich the market of paediatric medicines. In addition, there is also a reflection on the next steps which, in the near future, will make it possible to achieve an increase and optimisation of therapeutic approaches suitable for the paediatric population and that will meet the new trends in pharmaceutical technology.

**Keywords:** paediatrics, paediatric medicines, dosage forms, patient compliance, pharmaceutical industry

# Agradecimentos

*“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.”*

Ricardo Reis

Esta monografia encerra uma etapa muito importante do meu percurso enquanto estudante do MICE e futura Profissional de Saúde, e, por isso, estou extremamente grata a todos que, direta ou indiretamente, a tornaram possível.

Em primeiro lugar, não poderia deixar de agradecer à Professora Doutora Joana Marto e à Dra. Filipa Cosme por toda a disponibilidade e apoio prestado ao longo do desenvolvimento desta monografia. Obrigada por todo o tempo dedicado, pelos conselhos e dúvidas esclarecidas.

Em segundo lugar, deixo um agradecimento à Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, por ter tornado possível a minha formação académica e por ter sido a minha segunda casa ao longo destes últimos cinco anos.

Aos meus amigos, um agradecimento especial por me terem acompanhado ao longo desta etapa, por todos os momentos, memórias partilhadas e palavras encorajadoras nos momentos mais difíceis. Sem dúvida que estes cinco anos não teriam sido tão bons sem vocês ao meu lado.

Por fim, o agradecimento mais importante: a toda a minha família. Aos meus pais, por serem sempre tão motivadores. Obrigado por todo o apoio incondicional, todos os ensinamentos transmitidos, por nunca me deixarem desistir e por acreditarem sempre nas minhas capacidades, mesmo quando eu não o faço. Sem vocês nada disto teria sido possível. À minha avó que, infelizmente, não chegou a ver o final do meu percurso, mas que sei que está muito orgulhosa.

*Obrigada.*

# Abreviaturas

**3DP:** Impressão Tridimensional

**ADME:** Absorção, Distribuição, Metabolismo e Eliminação

**DLP:** Processamento de Luz Digital

**DTs:** Comprimidos Dispersíveis

**EMA:** Agência Europeia do Medicamento

**EUA:** Estados Unidos da América

**EuPFI:** *European Paediatric Formulation Initiative*

**FDA:** *Food and Drug Administration*

**FDM:** Moldagem de Deposição Fundida

**HMP:** *Hot Melt Pneumatic*

**HPC:** Hiprolose

**HPMC:** Hipromelose

**MPs:** Sistemas Multiparticulares

**MSUD:** *Maple Syrup Urine Disease*

**ODFs:** Películas Orodispersíveis

**ODMTs:** Minicomprimidos Orodispersíveis

**ODTs:** Comprimidos Orodispersíveis

**PEG:** Polietilenoglicol

**PLA:** Ácido Polilático

**PVA:** Álcool Polivinílico

**QR code:** Código de Resposta Rápida

**RCM:** Resumo das Características do Medicamento

**SLS:** Sinterização Seletiva a Laser

**sMTS:** Dispensador Inteligente de Minicomprimidos

**SSE:** Extrusão Semi-sólida

**UE:** União Europeia

# Índice

Resumo .....	2
Abstract .....	3
Agradecimentos.....	4
Abreviaturas.....	5
Índice de Figuras .....	8
Índice de Tabelas .....	9
Introdução .....	10
Materiais e Métodos.....	13
1. Particularidades Farmacoterapêuticas da População Pediátrica.....	14
1.1. Características Farmacocinéticas e Farmacodinâmicas.....	15
1.1.1. Farmacocinética na População Pediátrica .....	15
1.1.2. Farmacodinâmica na População Pediátrica .....	17
2. Desafios Existentes no Desenvolvimento de Formas Farmacêuticas Pediátricas.....	18
2.1. Principais Barreiras .....	18
2.2. Medicamentos Manipulados e Utilização <i>Off-Label</i> .....	20
2.3. Alternativas para Melhorar a Adesão à Terapêutica.....	22
2.4. Formas Farmacêuticas: Como Selecionar? .....	23
3. O Mercado de Formulações Oraís Pediátricas: Contexto Atual .....	25
3.1. Contexto Internacional e Nacional.....	25
3.2. Formas Farmacêuticas Líquidas.....	27
3.3. Formas Farmacêuticas Sólidas.....	31
3.3.1. Comprimidos Dispersíveis .....	31
3.3.1.1. Exemplos de Tecnologias de Comprimidos Dispersíveis.....	31
3.3.2. Pastilhas .....	32
3.3.3. Comprimidos Orodispersíveis .....	34
3.3.3.1. Tecnologia FlashDose® .....	35
3.3.3.2. Tecnologia Pharmaburst® .....	36
3.3.3.3. Tecnologia Wowtab®.....	36
3.3.3.4. Tecnologia Oraquick®.....	37
3.3.3.5. Tecnologias Orasolv® e Durasolv® .....	37
3.3.4. Liofilizados Oraís .....	38
3.3.4.1. Exemplos de Tecnologias de Liofilizados Oraís.....	39

3.3.5. Películas Orodispersíveis .....	40
3.3.5.1. Exemplos de Tecnologias de Películas Orodispersíveis .....	40
3.3.6. Multipartículas .....	41
3.3.6.1. Tecnologia SODAS® .....	42
3.3.6.2. Tecnologia MicroPX™ .....	43
3.3.6.3. Tecnologia Microcoat™ .....	43
3.3.6.4. Tecnologia Vismon® .....	44
3.3.7. Minicomprimidos.....	44
3.4. Novos Dispositivos de Acondicionamento e de Dispensa .....	45
4. Perspetivas Futuras.....	49
4.1. A Próxima Etapa das Especialidades Farmacêuticas para Uso Pediátrico	49
4.1.1. Impressão 3D.....	49
4.2. Os Objetivos a Alcançar: Um Desafio para o Século XXI.....	53
Conclusão .....	55
Referências Bibliográficas .....	57

# Índice de Figuras

Figura 1 - Principais problemas na prática da farmacoterapia pediátrica, adaptado de (31).	19
Figura 2 - Opções disponíveis para a administração oral de medicamentos em crianças com dificuldade de deglutição de comprimidos e cápsulas (FF: forma farmacêutica), adaptado de (12).	21
Figura 3 - Exemplos de formulações e dispositivos para administração oral de medicamentos adequados à idade, que surgiram entre 1995 e 2015. Triângulos verdes acima: formas farmacêuticas e dispositivos comercializados; triângulos azuis abaixo: formas farmacêuticas e dispositivos não comercializados, adaptado de (14).	25
Figura 4 - Frequência dos diferentes tipos de formulações orais pediátricas identificadas entre 2007 e meados de 2018. As multipartículas incluem as <i>sprinkle capsules</i> , os pós para administração oral, os grânulos para administração oral e os minicomprimidos para manipulação, adaptado de (15).	26
Figura 5 - Ilustração esquemática do dispositivo “ <i>nipple shield</i> ” (esquerda) e imagem de um dispositivo protótipo, incluindo a inserção para administração do fármaco (direita), adaptado de (14).	28
Figura 6 - Tecnologia Parvulet <sup>®</sup> , retirado de (34).	31
Figura 7 – Ibuprofeno incorporado num núcleo de mel, coberto com chocolate – principais etapas do processo de fabrico, adaptado de (48).	34
Figura 8 - Diagrama de fluxo da tecnologia FlashDose <sup>®</sup> , adaptado de (6).	36
Figura 9 - Películas orodispersíveis (dimensão de 6 cm <sup>2</sup> ), retirado de (73).	40
Figura 10 - Ilustração esquemática da tecnologia SODAS <sup>®</sup> , adaptado de (31).	43
Figura 11 - (A) Seringa oral e adaptador de frasco do sistema Sympfiny <sup>™</sup> ; (B) esquema da utilização da seringa oral: conexão da seringa ao adaptador de frasco e dispensa de uma dose, retirado de (92).	46
Figura 12 – Sistema XStraw <sup>®</sup> , adaptado de (14,15).	47
Figura 13 - <i>Smart Mini Tablet Dispenser</i> , retirado de (34).	48
Figura 14 - Sistema Medibottle <sup>®</sup> , retirado de (96).	48
Figura 15 - Exemplos das formas farmacêuticas pediátricas inovadoras produzidas por impressão 3D; a) comprimidos mastigáveis com o <i>design</i> das guloseimas Starmix <sup>®</sup> , com indometacina como substância ativa; b) comprimidos mastigáveis semelhantes a Lego <sup>™</sup> com paracetamol e ibuprofeno como substâncias ativas; c) formas farmacêuticas para administração oral à base chocolate com paracetamol e ibuprofeno como fármacos; d) gomas medicamentosas de lamotrigina com várias cores e formatos apelativos para a população pediátrica, adaptado de (57,103,104,105).	52

# Índice de Tabelas

Tabela 1 - Classificação das várias subpopulações pediátricas, de acordo com a FDA e a EMA, adaptado de (10).....	14
Tabela 2 - Preferências dos vários subgrupos da população pediátrica pelas formas farmacêuticas orais, adaptado de (6, 26).....	24
Tabela 3 - Principais requisitos das formas farmacêuticas pediátricas, adaptado de (14, 41). .....	24
Tabela 4 – Exemplos de substâncias ativas com aprovação para utilização pediátrica em Portugal, e as respetivas formas farmacêuticas orais sólidas (51).....	27
Tabela 5 – Formas farmacêuticas líquidas de libertação modificada para administração oral – exemplos de medicamentos aprovados para utilização em Pediatria e de medicamentos com ensaios clínicos concluídos em processo de aprovação pela FDA, adaptado de (31). .....	30

# Introdução

Tal como descrito na Convenção sobre os Direitos da Criança adotada pela Assembleia das Nações Unidas a 20 de novembro de 1989, a criança é definida como *“todo o ser humano menor de 18 anos, salvo se, nos termos da lei que lhe for aplicável, atingir a maioridade mais cedo”*. (1)

A população pediátrica, apesar de ser o futuro da humanidade, representa apenas cerca de 26% da população total e devido ao facto de se caracterizar pela sua grande heterogeneidade, apresentando diferentes características entre si e encontrando-se em constante crescimento e desenvolvimento físico e psicológico, é incorreto afirmar que as crianças são *“adultos em miniatura”*. As crianças diferem dos adultos não só no tamanho e/ou área de superfície corporal, mas também em diferentes aspetos fisiológicos, farmacocinéticos e farmacodinâmicos, podendo apresentar respostas bastante diferentes tanto às substâncias ativas como aos excipientes, representando, deste modo, um grupo vulnerável que requer medicamentos formulados à sua medida. (2,3,4)

Durante muitos anos, as crianças foram e ainda continuam a ser descritas como *“órfãos terapêuticos”*, visto que a investigação medicinal, regulamentação e desenvolvimento de formulações eram dirigidas principalmente para os adultos, verificando-se uma evidente escassez de medicamentos apropriados para os doentes pediátricos, no que se refere tanto à forma farmacêutica como à dosagem. O desenvolvimento de medicamentos adequados para a população pediátrica altamente heterogénea é um grande desafio, requerendo, não só, uma compreensão das suas necessidades e preferências pelas diferentes formas farmacêuticas, sabores e texturas dos medicamentos, mas também, uma compreensão das diferenças físicas e bioquímicas entre as crianças e adultos. (5,6,7)

Uma das razões para a disponibilidade de formas farmacêuticas adequadas para os doentes pediátricos no mercado ser bastante limitada deve-se à insuficiente realização de ensaios clínicos neste grupo populacional, não só devido ao levantamento de questões éticas associadas à sua realização, mas também ao custo inerente, que reduz os benefícios económicos da Indústria Farmacêutica e, portanto, o seu interesse em efetuá-los. Apesar destes obstáculos desafiantes, a realização de ensaios clínicos na população pediátrica é de extrema importância e tem sido incentivada através de agências regulamentares a nível mundial, uma vez que permite o estabelecimento da dose mais adequada, da segurança e da eficácia dos medicamentos neste grupo populacional. (3,8,9)

Embora se tenha observado um avanço no que concerne à regulamentação e iniciativas para aumentar o desenvolvimento de medicamentos apropriados para os doentes pediátricos, ainda se verifica uma escassez de especialidades farmacêuticas adequadas particularmente a esta população especial e, como, consequência, por vezes é necessário recorrer-se à

prescrição de medicamentos em regime *off-label*. Apesar de comum, esta prática tem vários riscos associados, uma vez que não foram realizados estudos para a utilização do medicamento nesta população e, conseqüentemente, não há dados quanto à sua segurança e eficácia. (6,7,10,11)

Deste modo, pode-se constatar que o recurso a especialidades farmacêuticas inadequadas para a população pediátrica pode levar a problemas que não se verificam nos adultos, tais como a dificuldade de deglutição de certas formas farmacêuticas nos grupos etários mais jovens, problemas de segurança de determinados excipientes utilizados em formulações para adultos e problemas de adesão devido a características organolépticas desagradáveis, tornando-se essencial encontrar a forma farmacêutica e a dose mais adequadas de modo a satisfazer as necessidades particulares deste grupo populacional. (4)

Outra alternativa bastante comum para tentar colmatar esta lacuna terapêutica consiste no recurso a medicamentos manipulados, sendo que a sua preparação nas Farmácias Comunitárias e Hospitalares permite obter medicamentos adaptados às necessidades individuais de cada doente. Através da preparação de fórmulas magistrais ou officinais é possível obter-se doses apropriadas para doentes pediátricos a partir de medicamentos utilizados em adultos, por exemplo, a preparação de uma forma farmacêutica líquida a partir de uma sólida, uma vez que, as formas farmacêuticas líquidas, especialmente as soluções e as suspensões, são bastante vantajosas para uso pediátrico. No entanto, esta prática também acarreta alguns riscos, nomeadamente alterações na biodisponibilidade da substância ativa, variabilidade de dose ou problemas de estabilidade. (7,10,12)

A principal solução para maximizar o sucesso terapêutico nestes doentes passa por conceber formas farmacêuticas flexíveis e adequadas às diferentes subpopulações pediátricas, que permitam fornecer doses variáveis consoante a idade ou peso da criança, que tenham uma segurança aceitável e estejam adaptadas tanto ao constante desenvolvimento verificado no grupo etário, como à sua capacidade para tomar os medicamentos. (13)

Ao longo dos últimos anos, como resultado da nova regulamentação e das iniciativas de investigação foi possível verificar-se algum progresso no desenvolvimento de especialidades farmacêuticas pediátricas por parte da Indústria Farmacêutica, apostando-se cada vez mais em formas farmacêuticas sólidas, com um foco especial em formas farmacêuticas inovadoras e adaptadas aos doentes pediátricos, tais como os minicomprimidos, os comprimidos mastigáveis, os sistemas orodispersíveis e alguns sistemas multiparticulares, permitindo uma maior flexibilidade de dose, uma administração mais fácil e uma maior aceitação por parte da população-alvo, fatores imprescindíveis para maximizar o sucesso da terapêutica em Pediatria. (4,14,15,16)

O trabalho desenvolvido nesta monografia visa abordar as principais particularidades farmacoterapêuticas que caracterizam a população pediátrica, as grandes barreiras e desafios que condicionam o desenvolvimento de formas farmacêuticas adequadas para os doentes pediátricos, as principais especialidades farmacêuticas para administração oral clássicas e inovadoras que existem atualmente no mercado, assim como os novos dispositivos de dispensa e acondicionamento e algumas tecnologias mais recentes e bastante promissoras que permitem desenvolver novas preparações orais sólidas com as características ideais para esta população tão especial, como por exemplo a impressão 3D de medicamentos. Por fim, fazer uma reflexão sobre quais os passos e objetivos que ainda é necessário alcançar de modo a maximizar o sucesso terapêutico neste grupo populacional, que apresenta necessidades bastante particulares e personalizadas.

## **Materiais e Métodos**

Para a elaboração desta monografia foi realizada uma pesquisa em diversas fontes, com o objetivo de recolher informação apropriada e fidedigna. Toda a pesquisa foi realizada entre dezembro de 2020 e junho de 2021 e foram utilizadas plataformas de dados, como o *Pubmed* pertencente ao *National Center for Biotechnology Information*, *Google Scholar* e *Infomed*. Além disso, também foram consultados livros e *websites*, particularmente o da *European Medicines Agency*, para aceder a *guidelines* e documentos pertinentes, e o de algumas empresas farmacêuticas.

A pesquisa inicial teve como propósito a obtenção de uma visão global sobre o tema da presente monografia, através da recolha de vários artigos científicos adequados. Posteriormente, a pesquisa foi sendo aprofundada e direcionada de acordo com os temas alusivos aos diferentes tópicos do índice, através da utilização de fontes mais específicas.

Os dados bibliográficos foram selecionados de acordo com o ano de publicação, prestígio e relevância do seu conteúdo para a presente monografia, dando-se uma especial importância a artigos mais recentes. Além disso, teve-se também em conta o idioma em que estavam escritos, sendo que foram selecionados artigos escritos em inglês ou português. Os artigos onde foi realizada a pesquisa datam desde 1991 a 2021.

Para a pesquisa da informação foram utilizadas, principalmente, as seguintes palavras-chave: “*innovative paediatric dosage forms*”, “*paediatric dosage forms*”, “*paediatric oral formulations*”, “*age-appropriate paediatric dosage forms*”, “*challenges in paediatric drug formulations*”, “*challenges in paediatric medicines*”, “*paediatric oral drug delivery*”, “*strategies for drug administration in paediatrics*”, “*development of new paediatric dosage forms*”.

# 1. Particularidades Farmacoterapêuticas da População Pediátrica

A população pediátrica é uma população bastante especial e vulnerável, que passa por diversas mudanças fisiológicas ao longo do seu rápido desenvolvimento e crescimento que vão interferir não só com a farmacocinética, mas também com a segurança e eficácia da terapêutica farmacológica em Pediatria. Desta forma, é incorreto afirmar que as crianças são “adultos pequenos” e tratá-las como tal, uma vez que estas apresentam várias diferenças, nomeadamente no que se refere a aspetos psicológicos, cognitivos, comportamentais, processos de farmacocinética e farmacodinâmica, preferências em relação às várias características organoléticas, potenciais vias de administração e toxicidade aos vários medicamentos. (4,8,17,18)

As crianças não diferem só dos adultos, apresentando também alguma variabilidade entre si, sendo, por isso, divididas em diferentes subpopulações com base na idade. Embora cada subpopulação não se apresente totalmente homogênea, os seus elementos apresentam características semelhantes a nível do crescimento e do desenvolvimento. Na *Tabela 1* é possível observar-se a classificação das várias subpopulações pediátricas de acordo com a *Food and Drug Administration (FDA)* e a Agência Europeia do Medicamento (*EMA*, do inglês *European Medicines Agency*). (8,12)

**Tabela 1 - Classificação das várias subpopulações pediátricas, de acordo com a FDA e a EMA, adaptado de (10).**

	FDA	EMA
<b>Intrauterino</b>	da concepção até ao nascimento	-
<b>Recém-nascido</b>	do nascimento até 1 mês	pré-termo: <37 semanas de gestação; termo: 0 a 27 dias
<b>Lactente</b>	1 mês a 2 anos	28 dias a 23 meses
<b>Criança</b>	2 anos até ao início da puberdade	2 anos a 11 anos
<b>Adolescente</b>	da puberdade até ao início da idade adulta	12 anos a 16 ou 18 anos (varia consoante a região)

Esta estratificação etária é bastante relevante pois, devido às rápidas e importantes alterações físicas e fisiológicas que se verificam ao longo do período contínuo de crescimento

e desenvolvimento deste grupo populacional, podem ocorrer diversas variações ao nível da absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos fármacos, havendo, por isso, uma evidente necessidade de conceber medicamentos flexíveis e adequados aos diferentes grupos da população pediátrica altamente heterogénea. (4,7,18,19)

## **1.1. Caraterísticas Farmacocinéticas e Farmacodinâmicas**

O desenvolvimento de formulações apropriadas para a população pediátrica é um processo complexo, uma vez que há uma grande necessidade de compreender as alterações que ocorrem durante a fase de crescimento e desenvolvimento ao longo de toda a infância e o impacto que as mesmas têm na resposta aos vários medicamentos. Desta forma, a determinação precisa de uma dose segura e eficaz de um medicamento prescrito a cada uma das subpopulações pediátricas depende da compreensão do perfil farmacocinético e farmacodinâmico desse medicamento em particular, bem como das caraterísticas clínicas do doente pediátrico. (7,8,20,21)

### **1.1.1. Farmacocinética na População Pediátrica**

Os sistemas e funções fisiológicas dos recém-nascidos são ainda bastante imaturos e vão-se desenvolvendo progressivamente ao longo do tempo, de forma não linear e altamente dinâmica, sendo que podem ser observadas várias mudanças ao longo deste processo de maturação, por exemplo, na motilidade e função gastrointestinal, tamanho e composição corporal, atividades dos transportadores e enzimas metabólicas e função renal, que vão resultar numa vasta variabilidade inter-individual na farmacocinética da população pediátrica. (18)

A farmacocinética está relacionada com a forma como o organismo altera os processos de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação (ADME) de um determinado medicamento, que em Pediatria apresenta diferenças significativas em relação à população adulta. Uma perceção dessas diferenças na ADME e do seu impacto é muito relevante para garantir uma terapêutica apropriada para a população pediátrica. (20,22)

No caso da absorção, o estômago dos recém-nascidos é relativamente aclorídrico e, por isso, a absorção de fármacos lábeis aos ácidos (como a penicilina) estará aumentada, enquanto a absorção de fármacos que sejam ácidos fracos (como o fenobarbital) estará diminuída. Tendo em conta que o esvaziamento gástrico e a motilidade intestinal são determinantes para a taxa de absorção no intestino delgado (principal local de absorção de fármacos), sugere-se que no período neonatal, o tempo de esvaziamento gástrico é prolongado em relação ao dos adultos, o que poderá diminuir a absorção de fármacos a nível intestinal. Outros fatores como a redução da área de superfície de absorção e do tempo de

trânsito intestinal também poderão ser responsáveis pela diminuição da absorção de alguns medicamentos a nível do intestino nos recém-nascidos em comparação com as crianças e os adultos. (20,22,23,24,25)

Relativamente à distribuição, esta é condicionada por diversos fatores, nomeadamente pela composição corporal e pela ligação às proteínas plasmáticas. Tendo em conta que a proporção de água corporal/ kg de massa corporal é elevada nas primeiras semanas de vida e diminui gradualmente, enquanto a proporção de gordura corporal é baixa (especialmente nos recém-nascidos pré-termo) e aumenta até que a proporção máxima seja atingida por volta do primeiro ano de idade, os fármacos muito solúveis em água (como a gentamicina) terão maior volume de distribuição nos recém-nascidos em comparação com as crianças mais velhas e os adultos, enquanto os fármacos lipofílicos (como o diazepam) terão menor volume de distribuição. Por outro lado, a ligação dos fármacos às proteínas plasmáticas tende a ser reduzida nos recém-nascidos e bebés. Esta diminuição da ligação às proteínas plasmáticas deve-se não apenas à redução da quantidade total de proteínas plasmáticas, mas também à afinidade da ligação ser reduzida e às altas concentrações de substratos endógenos competidores (como a bilirrubina e os ácidos gordos livres), o que vai resultar numa maior quantidade de fármacos de elevada ligação às proteínas plasmáticas livres no plasma, com consequente aumento do seu volume de distribuição. (20,22,24,26)

No que concerne ao metabolismo dos fármacos, o fígado é o principal local onde o mesmo ocorre, envolvendo reações de fase I (como a oxidação e a redução) e reações de fase II (como a conjugação com o ácido glucorónico e a sulfatação). Por um lado, devido ao fígado ocupar uma percentagem relativamente elevada de volume corporal, a *clearance* dos fármacos metabolizados pelo fígado é geralmente maior nas crianças do que nos adultos. Por outro lado, as enzimas envolvidas nas reações de fase I e de fase II são geralmente imaturas logo após o nascimento, atingindo a sua maturidade em taxas diferentes, levando a que o metabolismo dos fármacos possa variar de forma considerável, tanto quantitativa como qualitativamente. (3,23,26)

Por fim, a eliminação dos fármacos e dos seus metabolitos ocorre predominantemente por via renal, sendo a sua eficácia dependente de 3 processos: filtração glomerular, secreção e reabsorção tubular, que se apresentam imaturos durante o primeiro ano após o nascimento. A filtração glomerular é responsável pela excreção de um grande número de fármacos solúveis em água (como a gentamicina), sendo que a taxa de filtração glomerular aumenta rapidamente durante as primeiras semanas de vida e atinge os valores do adulto entre os 3 a 5 meses de idade. Por outro lado, a secreção e reabsorção tubular vão amadurecendo a taxas muito mais lentas, atingindo os valores observados nos adultos até aos 2 anos de idade. (20,22,23,24,26)

### **1.1.2. Farmacodinâmica na População Pediátrica**

A farmacodinâmica estuda a resposta fisiológica e biológica ao fármaco por parte do organismo. Porém, ao contrário do conhecimento que se tem sobre as alterações farmacocinéticas relacionadas com a idade, pouco se sabe acerca do desenvolvimento dos recetores e como o processo de maturação afeta a interação fármaco-recetor na população pediátrica. (22,24,27)

Clinicamente, estão descritos alguns exemplos de alterações na farmacodinâmica durante o desenvolvimento, nomeadamente uma maior incidência de hepatotoxicidade em bebés associada ao ácido valpróico, uma maior incidência de ganho de peso em adolescentes associada ao uso de antipsicóticos atípicos e alterações no perfil concentração *versus* efeito da varfarina em crianças com doença cardíaca congénita. (20)

## 2. Desafios Existentes no Desenvolvimento de Formas Farmacêuticas Pediátricas

### 2.1. Principais Barreiras

O desenvolvimento de uma formulação adequada a um determinado grupo etário é uma tarefa muito desafiante devido à ampla gama de aspetos clínicos e farmacêuticos que devem ser considerados de forma a garantir a qualidade, segurança e eficácia do produto final. Em particular, o desenvolvimento de formulações pediátricas é ainda mais complexo devido às necessidades adicionais desta população relativamente aos adultos. (14)

A EMA define na “*Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use*”, sobre o desenvolvimento farmacêutico, que um medicamento pediátrico é adequado à idade como aquele “*cujo design farmacêutico o torna adequado para uso no(s) grupo(s) etário(s)-alvo*”, sendo abrangidos pelo *design* farmacêutico fatores como a composição, forma farmacêutica, dosagem e embalagem. (16) (28)

Atualmente, existe uma grande limitação no que toca a medicamentos projetados e desenvolvidos especificamente para a população pediátrica, sendo, as crianças, inclusive, ainda consideradas “*órfãos terapêuticos*”, visto que muitos medicamentos dos quais poderiam beneficiar não se encontram disponíveis em doses e/ou formas farmacêuticas adequadas. (3,29,30)

Na *Figura 1* são apresentados os principais problemas associados à terapêutica em Pediatria que contribuem para a escassez de medicamentos específicos para esta faixa etária. (31)

Tal como já referido, as crianças não podem ser tratadas da mesma forma que os adultos no momento da seleção terapêutica. Desta forma, a população pediátrica requer formas farmacêuticas orais distintas, devido, em grande parte, às diferenças verificadas na capacidade de deglutição, preferências de sabor e necessidades de dosagem. No entanto, a grande maioria dos medicamentos é concebida para os adultos sob a forma de comprimidos e cápsulas que, geralmente, não são adequados para as crianças devido ao seu tamanho inapropriado (principalmente para os grupos etários mais jovens), à sua palatabilidade pobre e à sua dosagem inadequada, o que muitas vezes resulta numa falta de adesão e falha terapêutica. (32)



**Figura 1 - Principais problemas na prática da farmacoterapia pediátrica, adaptado de (31).**

Outro fator essencial a ter em conta é o facto de as diferentes subpopulações pediátricas apresentarem necessidades e preferências individuais e, conseqüentemente, os atributos desejados para as especialidades farmacêuticas adaptadas aos diferentes grupos etários terem de ser bastante variados de forma a permitir a administração da dose correta, de forma fácil e “amigável” para a criança. No entanto, não é viável para a Indústria Farmacêutica produzir tal diversidade de medicamentos, portanto, a solução passa pela obtenção de uma forma farmacêutica flexível para as diferentes subpopulações, o que torna este processo ainda mais difícil e desafiante. (33,34,35)

A escassez na realização de ensaios clínicos na população pediátrica devido a questões éticas (como por exemplo os obstáculos existentes na obtenção de consentimento informado) e a falta de interesse económico e comercial por parte da Indústria Farmacêutica constituem também importantes limitações no processo de investigação e desenvolvimento de medicamentos adequados para este grupo populacional. Assim, de forma a superar estas barreiras, foram implementadas várias medidas e iniciativas globais por parte de agências regulamentares, especialmente da União Europeia (UE) e dos Estados Unidos da América (EUA), com o principal objetivo de aumentar a segurança e a eficácia da terapêutica pediátrica através do aumento da qualidade dos ensaios clínicos realizados nas diferentes faixas etárias. (4,6,8,25)

As primeiras iniciativas regulamentares foram implementadas pela FDA no final do século XX. Posteriormente, a EMA publicou o Regulamento Pediátrico (Regulamento CE nº 1901/2006), que impulsionou uma colaboração mais estreita entre as duas agências regulamentares. Juntamente com a legislação implementada, surgiram formas farmacêuticas mais adaptadas à população pediátrica, aumentando a disponibilidade de medicamentos aprovados para uso em Pediatria. De acordo com a EMA, devido à implementação do Regulamento Pediátrico, entre 2007 e 2016, foram autorizados, a nível da UE, 267 novos medicamentos pediátricos e 43 novas formas farmacêuticas adequadas para esta população. (2,36)

Um exemplo de uma outra importante iniciativa foi a fundação da *European Paediatric Formulation Initiative* (EuPFI) em 2007, que tem como missão identificar os principais problemas e desafios existentes na terapêutica pediátrica, bem como promover e facilitar a preparação de medicamentos mais eficazes e seguros para as crianças. Desde a sua fundação, o número de membros e o alcance da EuPFI tem crescido de forma acentuada, continuando a desenvolver-se e a evoluir no sentido de atender às necessidades e ambições contínuas da investigação e desenvolvimento de medicamentos para uso pediátrico. (13)

## **2.2. Medicamentos Manipulados e Utilização *Off-Label***

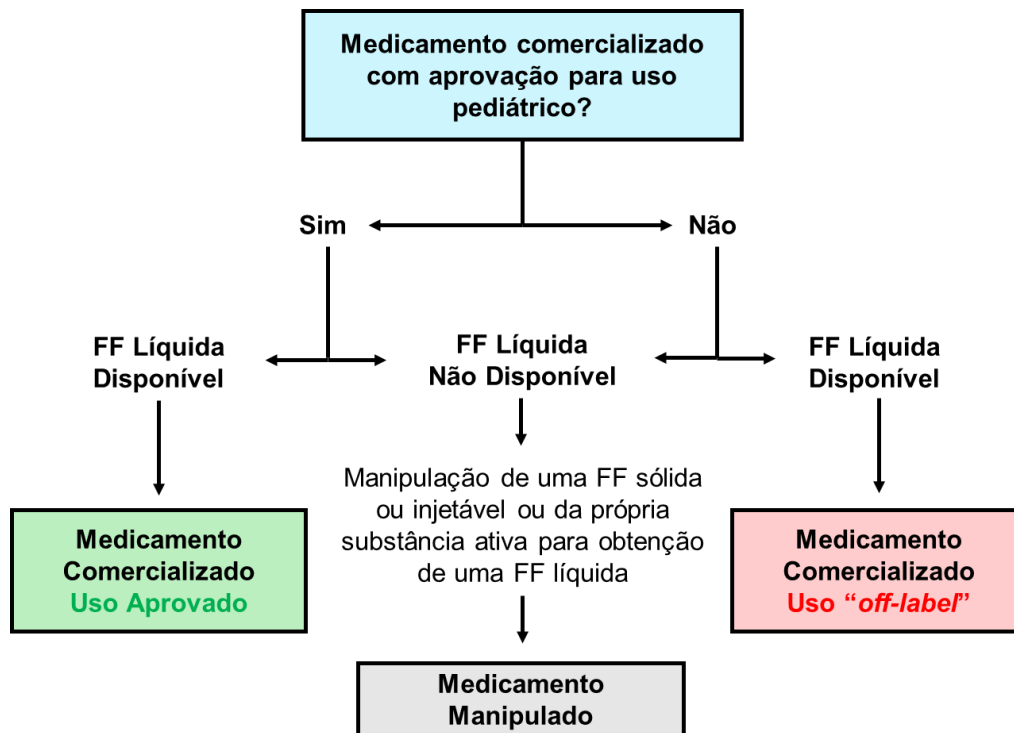
Tal como já referido, a escassez de medicamentos específicos para utilização pediátrica ainda é uma realidade mundial e, quanto mais jovem é a criança, pior a situação. Assim, de forma a responder à falta de medicamentos existentes no mercado para crianças e, consequentemente, às suas necessidades, é comum a prescrição de medicamentos em regime *off-label*. Esta designação refere-se à utilização de um medicamento aprovado em circunstâncias não descritas no Resumo das Características do Medicamento (RCM), relativamente à idade do doente, indicação terapêutica, dosagem, forma farmacêutica ou via de administração. (34,37,38)

Em termos estatísticos, a tendência é bastante generalizada: estima-se que na UE, 45% a 60% de todos os medicamentos são prescritos às crianças em regime *off-label* e nos EUA 2/3 dos medicamentos são usados em Pediatria nestas condições; em todo o mundo essa proporção chega a 3/4. No entanto, esta prática levou a uma redução no grau de segurança terapêutica, estando muitas vezes associada a um aumento da incidência de reações adversas, uma vez que não foram realizados estudos para comprovar eficácia e segurança destes medicamentos nesta população em particular. (2,4)

A preparação de medicamentos manipulados nas Farmácias Comunitárias e Hospitalares também assume um papel de grande destaque na terapêutica pediátrica, como forma de colmatar as lacunas existentes, uma vez que permite uma maior personalização da

terapêutica (os medicamentos são concebidos à medida de cada doente, segundo as suas características particulares), promove uma maior adesão à mesma e possibilita uma melhoria na prestação de cuidados de saúde. (6,12,35,39)

Na *Figura 2* apresenta-se o fluxograma proposto por Standing e Tuleu, com as opções disponíveis quando se pretende administrar em crianças uma dada substância ativa por via oral, sob a forma de um medicamento líquido. (12)



**Figura 2 - Opções disponíveis para a administração oral de medicamentos em crianças com dificuldade de deglutição de comprimidos e cápsulas (FF: forma farmacêutica), adaptado de (12).**

As formas farmacêuticas orais líquidas constituem as preparações galénicas mais comuns em Pediatria, já que, para além de facilitarem a administração, apresentam uma grande flexibilidade, permitindo ajustar, de um modo simples e rápido, as doses a administrar durante o tratamento, em função da evolução da patologia e do desenvolvimento da criança, o que é particularmente relevante nos casos de terapêuticas prolongadas. No entanto, também podem ser utilizadas outras formas farmacêuticas mais atrativas para as crianças como as pastilhas duras (em forma de rebuçados ou chupa-chupas), pastilhas moles (gomas), gelados medicamentosos, entre outros. (12,34)

As estratégias mais comuns de manipulação de medicamentos incluem o fracionamento de formas farmacêuticas sólidas e preparação de papéis medicamentosos, a

preparação de formas farmacêuticas líquidas a partir de especialidades farmacêuticas (por exemplo, através da dispersão do conteúdo de cápsulas ou de comprimidos em veículos aquosos apropriados ou bebidas) e a diluição de formas líquidas injetáveis. (6,23,38,40)

Contudo, esta alteração física pode eventualmente ter implicações na segurança e eficácia da terapêutica, uma vez que irá modificar não só a farmacocinética do medicamento, com conseqüente variação na quantidade disponível a ser absorvida e na sua biodisponibilidade, mas também na estabilidade física, química e microbiana da formulação e na precisão com a qual a dose desejada é obtida. Os perigos inerentes a esta prática são bem conhecidos e, como tal, a manipulação de medicamentos para utilização neste grupo populacional deve ser superada pelo desenvolvimento e autorização de formulações pediátricas estrategicamente projetadas. (2,4,40,41)

### **2.3. Alternativas para Melhorar a Adesão à Terapêutica**

A adesão à terapêutica por parte da população pediátrica pode ser bastante problemática. A dor, o desconforto e a sobrecarga desnecessária nas crianças durante a administração do medicamento são fatores que devem ser minimizados para garantir uma adesão adequada à terapêutica instituída. Desta forma, a aceitabilidade e as preferências da formulação são aspetos importantes a ter em conta para alcançar os resultados pretendidos do tratamento. (4,42,43,44)

A via de administração oral é a preferida, quer por parte dos doentes pediátricos, quer por parte dos cuidadores devido à sua conveniência e as formas farmacêuticas líquidas são as de primeira escolha dentro das formas farmacêuticas para administração oral, no entanto, estas apresentam problemas relacionados com a estabilidade e, sobretudo, com a palatabilidade, levando, muitas vezes à rejeição do medicamento por parte das crianças. (3,6,45)

A palatabilidade dos medicamentos orais é crucial para a adesão dos doentes pediátricos aos regimes terapêuticos e deve ser considerada no início do desenvolvimento farmacêutico. Esta pode ser melhorada através da co-administração com alimentos ou bebidas ou da adição de certos excipientes à formulação, nomeadamente edulcorantes e aromatizantes, no entanto, estes podem não ser suficientes para mascarar o sabor desagradável de certas substâncias ativas e torna-se necessário recorrer a técnicas mais complexas, como a microencapsulação ou a aplicação de revestimentos com polímeros. (3,6,28,46,47,48,49)

Outras formas de tornar os medicamentos mais apelativos é através da adição de corantes devidamente autorizados, uma vez que as crianças têm preferência por formas farmacêuticas coloridas ou da preparação de formas farmacêuticas mais “atraentes” para as crianças (*candy-like paediatric forms*). Contudo, os excipientes são uma preocupação importante nas

formulações pediátricas, uma vez que há uma limitação na informação referente à sua segurança nesta população, sendo frequente surgirem reações adversas e hipersensibilidade associadas ao uso de corantes, edulcorantes, conservantes antimicrobianos e alguns solventes. Desta forma, para além da aceitabilidade da forma farmacêutica, é muito importante ter em consideração outros aspetos, particularmente a toxicidade dos excipientes e sua adequação em cada formulação. (2,3,6,26)

## **2.4. Formas Farmacêuticas: Como Selecionar?**

É essencial que os medicamentos pediátricos sejam formulados de acordo com a idade, o tamanho, a condição fisiológica e os requisitos de tratamento do doente pediátrico. Para garantir o tratamento adequado de todas as crianças, podem ser necessárias diferentes vias de administração, formas farmacêuticas e dosagens. (4)

A via oral é a via de administração preferida para as crianças, sendo que as formas farmacêuticas orais são geralmente bem aceites em todas as faixas etárias se administradas de uma forma adequada, que permita uma dosagem precisa e flexível. (50)

As formas farmacêuticas líquidas para administração oral são a opção de preferência para as crianças que não conseguem deglutir comprimidos e cápsulas, oferecendo vantagens exclusivas, como a flexibilidade de dose e a facilidade de deglutição. No entanto, nos últimos anos, têm sido cada vez mais reconhecidas as desvantagens destas formas farmacêuticas, nomeadamente o desafio em mascarar o sabor desagradável de alguns fármacos, os problemas de estabilidade, o maior risco de erros na medição da dose e o uso de vários excipientes (particularmente os conservantes). Assim, embora os medicamentos líquidos tenham sido historicamente considerados o “*gold standart*” em Pediatria, o aparecimento de tecnologias inovadoras de veiculação de fármacos levou a uma mudança de paradigma em direção à pesquisa e ao desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas flexíveis para administração oral nesta população heterogénea, oferecendo vantagens em termos de estabilidade, facilidade de transporte e de administração e precisão de dosagem. (2,41,45)

Na *Tabela 2* apresenta-se uma visão geral das preferências das crianças dos vários grupos etários pelas diferentes formas farmacêuticas para administração oral. (3)

Mais recentemente, têm sido desenvolvidas formas farmacêuticas sólidas mais inovadoras, como os minicomprimidos, que, devido ao seu tamanho reduzido, permitem uma administração simultânea de várias unidades, sem comprometer a deglutição, possibilitando uma maior flexibilidade de dosagem à semelhança dos medicamentos líquidos. No entanto, é sempre importante avaliar as capacidades da criança (e não necessariamente a idade cronológica) para que se escolha a forma farmacêutica mais adequada. (2)

**Tabela 2 - Preferências dos vários subgrupos da população pediátrica pelas formas farmacêuticas orais, adaptado de (6, 26).**

Forma Farmacêutica	Recém-nascido (Pré-termo)	Recém-nascido (Termo) (0d-28d)	Lactentes e bebês (1m-2a)	Crianças (Pré-escolar) (2-5a)	Crianças (Escolar) (6-11a)	Adolescentes (12-16/18a)
<b>Solução/Gotas</b>	2	4	5	5	4	4
<b>Emulsão/Suspensão</b>	2	3	4	5	4	4
<b>FF Efervescentes</b>	2	4	5	5	4	4
<b>Pós/Multipartículas</b>	1	2	2	4	4	5
<b>Comprimidos</b>	1	1	1	3	4	5
<b>Cápsulas</b>	1	1	1	2	4	5
<b>FF Orodispersíveis</b>	1	2	3	4	5	5
<b>Pastilhas</b>	1	1	1	3	5	5

1- não aplicável; 2- aplicável com problemas; 3- provavelmente aplicável, mas não é o mais indicado; 4- boa aplicabilidade; 5- a melhor; FF – Formas Farmacêuticas; d- dias; m- mês; a- anos.

Na *Tabela 3* estão identificadas as características ideais que as formas farmacêuticas para administração pediátrica devem apresentar.

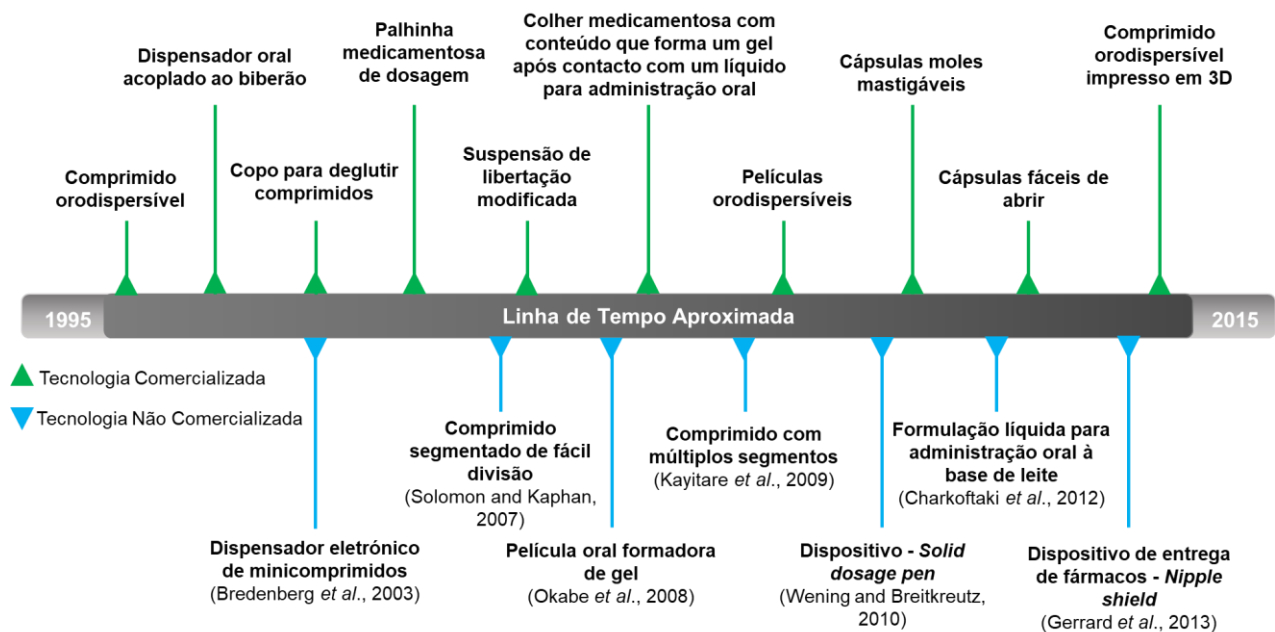
**Tabela 3 - Principais requisitos das formas farmacêuticas pediátricas, adaptado de (14, 41).**

Benefício/Risco	Critério	Requisitos
<b>Eficácia/Aceitabilidade</b>	Dosagem	Flexibilidade
		Tamanho/volume aceitável
	Preparação/Administração	Fácil, conveniente e segura
	Adesão	Impacto mínimo na qualidade de vida do doente
		Caraterísticas organoléticas agradáveis
<b>Segurança do Doente</b>	Biodisponibilidade	Adequada
	Excipientes	Adequados para Pediatria e não tóxicos
	Estabilidade	Estável
	Erros de Medicação	Risco mínimo
<b>Acesso do Doente</b>	Fabrico	Processo robusto
		Viabilidade comercial
	Acessibilidade	Viabilidade económica
		Baixo impacto ambiental

# O Mercado de Formulações Orais Pediátricas: Contexto Atual

## 2.5. Contexto Internacional e Nacional

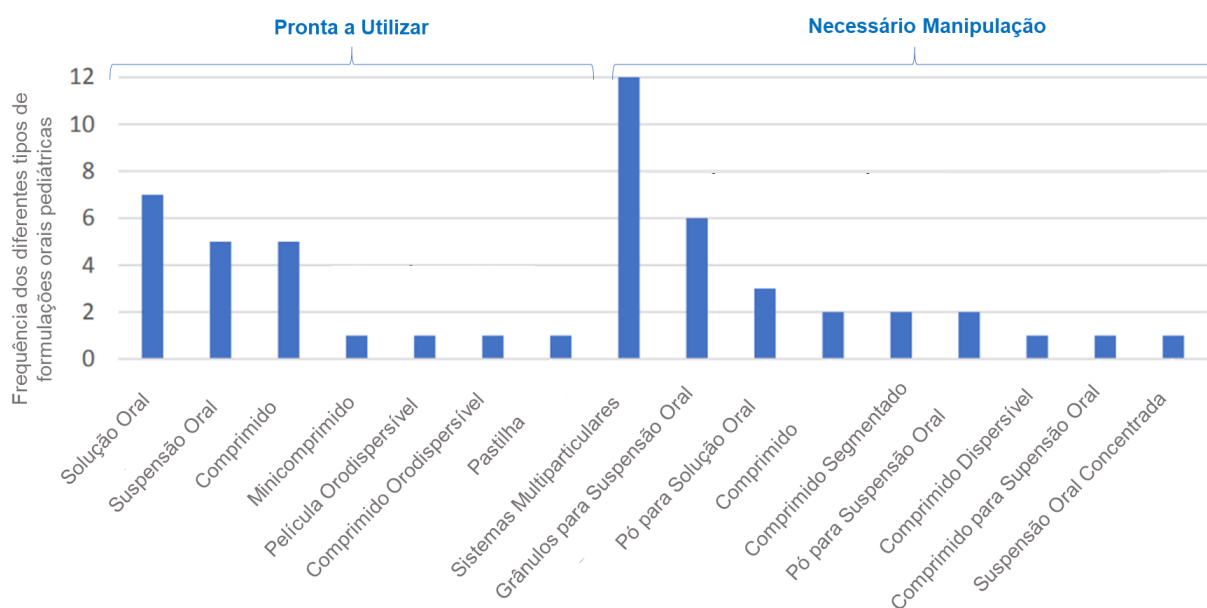
Tal como já referido, nos últimos anos tem-se verificado um foco crescente no desenvolvimento de novas tecnologias para a preparação de formulações adequadas à população pediátrica, apoiado pelas alterações na estrutura regulamentar. Na *Figura 3* estão ilustrados alguns exemplos de novas tecnologias que surgiram entre 1995 e 2015. (14)



**Figura 3 - Exemplos de formulações e dispositivos para administração oral de medicamentos adequados à idade, que surgiram entre 1995 e 2015. Triângulos verdes acima: formas farmacêuticas e dispositivos comercializados; triângulos azuis abaixo: formas farmacêuticas e dispositivos não comercializados, adaptado de (14).**

A nível do mercado internacional, verifica-se que existe alguma variedade de medicamentos orais para uso pediátrico, com diferentes formas farmacêuticas e dosagens adaptáveis às várias subpopulações. No gráfico apresentado na *Figura 4* encontram-se representadas as diferentes formulações pediátricas para administração oral identificadas entre 2007 e meados de 2018, que se encontram disponíveis internacionalmente, sendo que foram identificadas 16 tipos de formulações orais pediátricas, das quais 7 são prontas a usar

e 9 requerem manipulação e 51 novas formulações orais pediátricas, das quais 21 são prontas a usar e 30 requerem manipulação. (15)



**Figura 4 - Frequência dos diferentes tipos de formulações orais pediátricas identificadas entre 2007 e meados de 2018. As multipartículas incluem as *sprinkle capsules*, os pós para administração oral, os grânulos para administração oral e os minicomprimidos para manipulação, adaptado de (15).**

Já a nível do mercado nacional, é possível verificar que há uma grande limitação no que respeita a formas farmacêuticas sólidas orais inovadoras com aprovação em Pediatria. As que existem atualmente correspondem a comprimidos dispersíveis ou para mastigar, comprimidos orodispersíveis, comprimidos bucais, comprimidos para chupar, granulados de libertação modificada, granulados orodispersíveis, pastilhas e liofilizados orais, sendo que a grande maioria dos medicamentos para administração oral com indicação pediátrica correspondem a formas farmacêuticas líquidas. Na *Tabela 4* estão representados alguns exemplos de substâncias ativas com aprovação para utilização pediátrica em Portugal, com as diferentes apresentações. (51)

**Tabela 4 – Exemplos de substâncias ativas com aprovação para utilização pediátrica em Portugal, e as respetivas formas farmacêuticas orais sólidas (51)**

<b>Forma Farmacêutica</b>	<b>Substância Ativa</b>
<b>Comprimidos dispersíveis ou para mastigar</b>	Aciclovir (800 mg)
	Ibuprofeno (200 mg)
	Domperidona (10 mg)
	Lamotrigina (2 mg; 5 mg; 25 mg)
<b>Comprimidos Orodispersíveis</b>	Bilastina (10 mg)
	Desloratadina (2,5 mg; 5 mg)
	Ebastina (10 mg; 20 mg)
<b>Comprimidos Bucais</b>	Cloreto de dequalínio + Benzocaína + Tripsina (0,25 mg + 1,5 mg + 400 U)
<b>Comprimidos para Chupar</b>	Cetirizina (10 mg)
	Carbonato de di-hidróxido de alumínio e sódio (340 mg)
<b>Granulados de Libertação Modificada</b>	Ácido Valpróico (50 mg; 100 mg)
	Messalazina (2000 mg; 4000 mg)
<b>Granulados Orodispersíveis</b>	Paracetamol (500 mg)
<b>Pastilhas</b>	Dextrometorfano (10,5 mg)
	Fluriprofeno (8,75 mg)
	Benzidamina (3 mg)
<b>Liofilizados Orais</b>	Desmopressina (0,06 mg; 0,12 mg)
	Ebastina (10 mg)

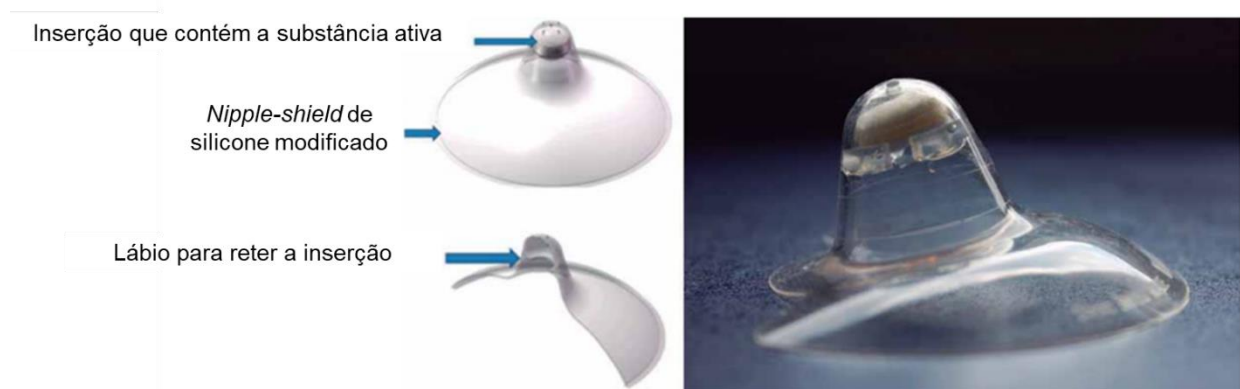
## **2.6. Formas Farmacêuticas Líquidas**

As formas farmacêuticas líquidas (gotas, soluções e suspensões) são as mais populares, sendo indicadas para crianças de todas as idades. Uma grande vantagem destas formas farmacêuticas é o facto de fornecerem uma grande flexibilidade de dosagem, sendo possível usar uma única formulação numa ampla faixa etária (incluindo os recém-nascidos). No

entanto, o volume utilizado deve ser aceitável para o doente e o dispositivo de dosagem deve ser adequado para o propósito. (7,26,31,50)

Recentemente, têm sido efetuados vários trabalhos no sentido de explorar novos veículos apropriados para formulações pediátricas com palatabilidade melhorada. O leite é um exemplo de um veículo que tem sido estudado, tendo demonstrado potencial para solubilizar os fármacos, enquanto mantém a estabilidade do veículo emulsionado. (14)

A utilização do leite como veículo para administração de fármacos foi também o impulsionador para o desenvolvimento de um dispositivo de administração, o “*nipple shield*” (Figura 5), projetado de forma a possuir uma inserção carregada de fármaco, que liberta a substância ativa no leite durante a amamentação. Apesar de bastante promissor, este dispositivo ainda não se encontra disponível no mercado. (14)



**Figura 5 - Ilustração esquemática do dispositivo “*nipple shield*” (esquerda) e imagem de um dispositivo protótipo, incluindo a inserção para administração do fármaco (direita), adaptado de (14).**

Uma importante limitação associada à utilização das formas farmacêuticas líquidas é a escassez de formulações de libertação modificada, resultando na necessidade de administração de múltiplas doses várias vezes ao dia. Têm sido estudadas várias abordagens para o desenvolvimento de líquidos de libertação modificada, nomeadamente, a formação de complexos fármaco/resina, a formação de gel *in situ*, a microencapsulação e as micropartículas de libertação modificada. Apesar deste tipo de formulações ser bastante promissor para utilização nesta população, atualmente o número de formas farmacêuticas líquidas de libertação modificada disponíveis no mercado com indicação pediátrica é limitado. (14,31)

A utilização de resinas de troca iónica para obtenção de complexos com o fármaco é uma das técnicas que permitem a obtenção de formas farmacêuticas líquidas de libertação modificada. Atualmente, as resinas mais utilizadas são as resinas de troca catiónica com um

grupo ácido sulfúrico livre na matriz cruzada de poliestireno e as resinas de troca aniônica com grupos amino. Alguns exemplos de formulações aprovadas em Pediatria, a nível do mercado internacional, que utilizam esta técnica são a Dyanavel XR<sup>®</sup> (TrisPharma, Estados Unidos), Quilivant XR<sup>®</sup> (Pfizer, Estados Unidos) e Delsym<sup>®</sup> (Reckitt Benckiser LLC., Reino Unido). A Dyanavel XR<sup>®</sup> utiliza uma resina de troca iônica, onde o fármaco (anfetamina) é ligado à resina de sulfato de poliestireno de sódio através de uma reação de ligação iônica. Esta formulação contém componentes de libertação imediata e de libertação prolongada, como complexos revestidos com polímeros independentes do pH: povidona e acetato de polivinilo. (31)

Outro método para obtenção de formas farmacêuticas líquidas de libertação prolongada consiste na técnica de *spray-drying*. Através desta técnica, é possível a formação de micropartículas (microesferas e microcápsulas), onde o fármaco é incorporado num invólucro polimérico, e, em seguida, suspenso no veículo líquido. Esta técnica possibilita a obtenção do perfil de dissolução desejado, melhora a estabilidade do fármaco e permite mascarar o sabor desagradável de algumas substâncias ativas. Dependendo dos polímeros utilizados no processo, é possível obter-se micropartículas com vários tamanhos e diferentes características. O medicamento Zmax<sup>®</sup> (Pfizer, Estados Unidos) é um exemplo de uma suspensão oral de libertação prolongada constituída por microsferas de azitromicina. (31)

Através da formação de gel *in situ*, também é possível a obtenção de fármacos com perfil de libertação modificada sob formas farmacêuticas líquidas. Características como a solubilidade ou propriedades de gelificação dos polímeros são cruciais para a obtenção do perfil de libertação modificada desejado e exemplos de polímeros utilizados nesta técnica são a pectina, o quitosano, a hipromelose, o carbómero e o ácido algínico. Esta técnica é utilizada na tecnologia SABER<sup>™</sup> (Durect Corporation, Estados Unidos), onde o gel biodegradável aparece inicialmente na forma de fluido de baixa viscosidade. Após a sua administração, a viscosidade aumenta, formando um gel adesivo e o fármaco adquire um perfil de libertação modificada. Uma outra tecnologia onde se utiliza a técnica de formação de gel *in situ* é a ORADUR<sup>™</sup> (Durect Corporation, Estados Unidos). No entanto, as formulações baseadas nestas duas tecnologias, apesar de já terem concluído os ensaios clínicos (fase 3), ainda não foram aprovadas para comercialização. (31)

Na *Tabela 5* apresenta-se um resumo com alguns exemplos de medicamentos sob formas farmacêuticas líquidas de libertação modificada, aprovados para utilização pediátrica e em processo de aprovação pela FDA.

**Tabela 5 – Formas farmacêuticas líquidas de liberação modificada para administração oral – exemplos de medicamentos aprovados para utilização em Pediatria e de medicamentos com ensaios clínicos concluídos em processo de aprovação pela FDA, adaptado de (31).**

Medicamento	Fármaco	Forma Farmacêutica	Resina/Polímero + Técnica de Liberação Modificada	Indicação
Delsym® (Reckitt Benckiser LLC., Reino Unido)	Dextrometorfano (30 mg/5 mL)	Suspensão de liberação prolongada	Resina de troca iônica (complexo fármaco/polímero)	Tosse (crianças ≥ 4 anos)
Dyanavel XR® (TrisPharma, Estados Unidos)	Anfetamina (2,5 mg/mL)	Suspensão de liberação prolongada	Polistireno sulfonato de sódio (complexo fármaco/polímero)	Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (crianças ≥ 6 anos)
Quilivant XR® (Pfizer, Estados Unidos)	Metilfenidato (5mg/mL)	Suspensão de liberação prolongada	Polistireno sulfonato de sódio (complexo fármaco/polímero)	Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (crianças ≥ 6 anos)
Zmax® (Pfizer, Estados Unidos)	Azitromicina (2g/60 mL)	Suspensão de liberação prolongada	Behenato de glicerilo e Poloxamer 407 (microesferas)	Infeções bacterianas (crianças ≥ 6 meses)
Sob processo de aprovação pela FDA	Bupivacaína	Sem dados disponíveis	SABER™ (formação de gel <i>in situ</i> )	Anestesia local
Sob processo de aprovação pela FDA (Remoxy®)	Oxicodona	Sem dados disponíveis	ORADUR™ (formação de gel <i>in situ</i> )	Dor

## 2.7. Formas Farmacêuticas Sólidas

### 2.7.1. Comprimidos Dispersíveis

Os comprimidos dispersíveis (DTs) são comprimidos não revestidos ou comprimidos revestidos por película, que se desintegram num volume de água reduzido (ou noutro líquido apropriado) em 3 minutos, produzindo uma dispersão homogénea. (34,41)

Os DTs são geralmente mais estáveis que os líquidos, são menos volumosos e não requerem conservantes. No entanto, são mais suscetíveis à humidade e, portanto, podem necessitar de ser acondicionados em embalagens adequadas. Como estas preparações encontram-se na forma líquida antes da administração, é essencial garantir uma palatabilidade aceitável. Além disso, os DTs têm uma flexibilidade de dose limitada, embora possibilitem uma dosagem precisa em doentes com dificuldades de deglutição e sejam simples e fáceis de preparar e de administrar. (34,41)

#### 2.7.1.1. Exemplos de Tecnologias de Comprimidos Dispersíveis

Estas formas farmacêuticas são comumente preparadas por compressão direta, embora a granulação ou a moldagem possam ser utilizadas. (34)

Embora não seja uma tecnologia de um comprimido dispersível convencional, a tecnologia Parvulet® (Adare Pharmaceuticals™, Estados Unidos) (*Figura 6*) permite a conversão de um comprimido ou de multipartículas num semi-sólido tipo gel, através da ativação com água. Para administrar o produto, o comprimido pode ser colocado numa colher e adiciona-se um determinado volume de água, formando um gel para administração imediata. (34,52,53)



**Figura 6 - Tecnologia Parvulet®, retirado de (34).**

De forma permitir a obtenção de uma gelificação adequada, são utilizados excipientes tradicionais, como os derivados da celulose, alginatos e gomas, que têm como função o aumento da viscosidade, e excipientes co-processados, como o Pharmaburst® 500 (SPI Pharma, Estados Unidos) (manitol, dióxido de silício, sorbitol e crospovidona), o F-Melt® Tipo

M (Fuji Chemical Industries Co., Ltd., Japão) (manitol, xilitol, crospovidona, celulose microcristalina e aluminometasilicato de magnésio) e o Prosolv SMCC 50 (JRS Pharma, Alemanha) (celulose microcristalina, dióxido de silício coloidal e sílica coloidal), que funcionam como desintegrantes na formulação. (52)

### 2.7.2. Pastilhas

As formas farmacêuticas mastigáveis incluem as pastilhas duras e as pastilhas moles (também conhecidas como gomas) e são projetadas para se dissolverem ou desintegrarem lentamente na boca, com ou sem mastigação. São frequentemente utilizadas quando a substância ativa se destina a atuar de forma localizada, na cavidade bucal ou na garganta, ou de forma sistêmica, permitindo a formulação de vários fármacos, como antiácidos, antibióticos, anticonvulsivantes, analgésicos, antiasmáticos, entre outros. (6,54,55,56,57)

Estas formas farmacêuticas são bastante atrativas para a população pediátrica devido às suas propriedades organolépticas e, de acordo com os dados disponíveis, são seguras e bem toleradas pelas crianças a partir dos 2 anos de idade. Os adoçantes, tanto naturais como sintéticos, são excipientes geralmente utilizados nas formulações das pastilhas de forma a mascarar os sabores desagradáveis dos fármacos e facilitar a adesão à terapêutica. No entanto, têm como desvantagens não apresentarem maior flexibilidade de dosagem em relação aos comprimidos convencionais e haver um maior risco de uso indevido, podendo a criança confundir estes medicamentos com guloseimas. (26,54,58)

As pastilhas duras podem apresentar-se com um aplicador bucal integrado (formando os vulgarmente designados “chupa-chupas”) e as pastilhas moles podem apresentar várias formas adaptadas à população pediátrica. (6)

Estas formas farmacêuticas podem ser preparadas por moldagem (gelatina e/ou uma base fundida de sacarose ou sorbitol) ou pela compressão de comprimidos à base de açúcar.

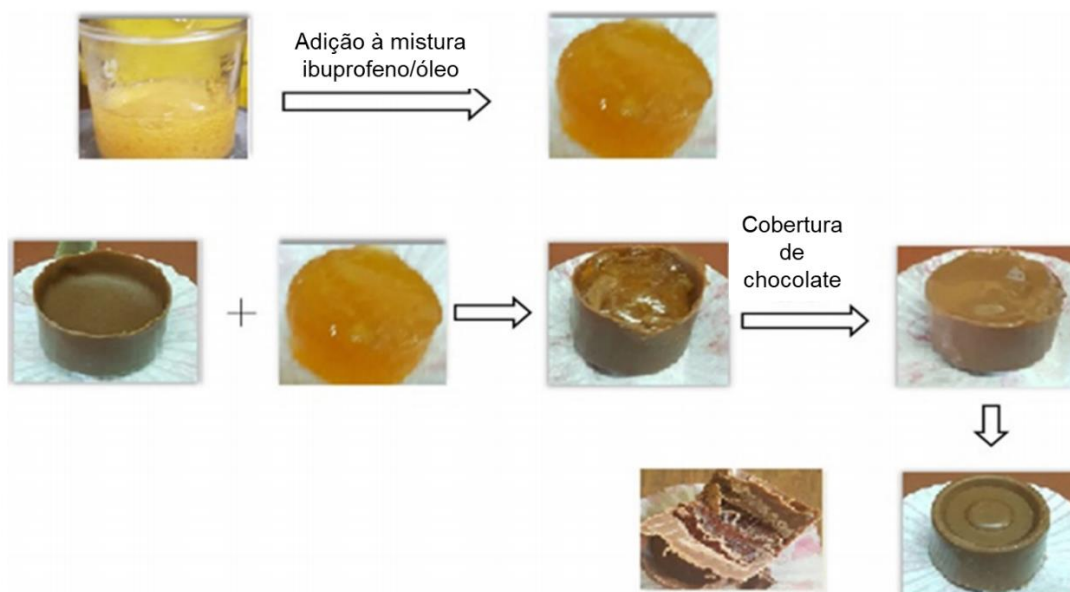
As pastilhas duras (*hard lozenges* ou “chupa-chupas”) são constituídas por uma mistura de açúcares e outros carboidratos, sujeitos a aquecimento para formar uma estrutura amorfa, e, posteriormente colocados em moldes. Apesar de serem produzidas a partir de preparações aquosas, como os xaropes, a água que inicialmente se encontra presente na mistura sofre ebulição durante o processo de fabrico, fazendo com que estas preparações tenham um teor de humidade baixo (entre 0,5 e 1,5%). Têm como principais desvantagens o facto de não ser possível incorporarem fármacos termolábeis, devido à utilização de altas temperaturas durante a sua preparação e a possibilidade de adquirirem uma textura granulada, processo que depende do tipo de açúcar utilizado e da sua concentração na formulação (a melhor combinação que permite evitar este fenómeno parece ser 55-65% de sacarose e cerca de 35-45% de xarope de milho). Os excipientes utilizados na sua preparação, como o sorbitol e

açúcar, têm efeitos demulcentes, que ajudam a aliviar o desconforto causado pela tosse e dor de garganta, sendo que estas formas farmacêuticas são projetadas para se dissolverem lentamente na cavidade bucal, ao longo de 10-15 minutos. (59,60)

As pastilhas moles (*soft lozenges*) são normalmente constituídas por bases de polietilenoglicol (PEG), chocolate ou uma base combinada de açúcar-goma arábica e, após aquecimento, são colocadas em moldes. Algumas formulações de pastilhas contêm goma arábica e sílica gel, sendo que a goma arábica é utilizada para adicionar textura e suavidade à pastilha e a sílica gel é utilizada como agente de suspensão para evitar que os materiais se depositem no fundo da cavidade do molde durante o processo de arrefecimento. Estas formas farmacêuticas podem ser coloridas e aromatizadas e destinam-se a ser mastigadas ou a dissolverem-se lentamente na cavidade oral, dependendo do efeito pretendido do fármaco incorporado. (59,61)

Por último, os *chewable lozenges* estão no mercado há vários anos e são bastante populares na população pediátrica devido à sua forma semelhante a gomas. Apresentam sabores frutados e ligeiramente ácidos, provenientes da adição de ácido cítrico, que tem como função mascarar o sabor amargo da glicerina. A maioria das formulações é constituída por glicerina, gelatina e água. Como as gomas destinam-se a ser mastigadas, geralmente incorporam fármacos que são absorvidos de forma sistémica. (59,62)

Num estudo recente, foi desenvolvida uma forma farmacêutica mastigável inovadora com o propósito de aumentar a palatabilidade das substâncias ativas, que consistiu num núcleo composto por mel e ágar, com textura de goma de mascar, onde as substâncias ativas (ibuprofeno e/ou vitaminas A e E) foram encapsuladas, coberto com uma camada de chocolate de leite. Esta nova formulação demonstrou um enorme potencial, constituindo, assim, uma alternativa inovadora facilitadora da administração de fármacos com sabor desagradável às crianças, de forma “amigável” e mais apelativa. Na *Figura 7* encontra-se representada uma ilustração com as principais etapas de fabrico desta formulação inovadora. (48)



**Figura 7 – Ibuprofeno incorporado num núcleo de mel, coberto com chocolate – principais etapas do processo de fabrico, adaptado de (48).**

### 2.7.3. Comprimidos Orodispersíveis

Os comprimidos orodispersíveis (ODTs) são projetados para se dissolverem e/ou desintegrarem na cavidade oral, em segundos, sem necessidade de adição de água e de deglutir o comprimido inteiro. Estas formas farmacêuticas oferecem grandes vantagens, nomeadamente a sua rápida absorção, o aumento da biodisponibilidade do fármaco, a facilidade de deglutição e a maior adesão à terapêutica. (33,63,64,65)

Os ODTs são aceitáveis em crianças a partir dos 2 anos de idade e como podem permanecer em contacto com a mucosa oral até 1 minuto, geralmente necessitam da adição de adoçantes e/ou aromatizantes na formulação de forma a garantir um sabor agradável. (34)

Existem várias técnicas de preparação destes comprimidos, incluindo compressão direta, moldagem, extrusão de massa e, mais recentemente, a impressão 3D que proporcionou o desenvolvimento uma nova plataforma de ODTs mais inovadora, a tecnologia ZipDose® (Aprecia Pharmaceuticals, Estados Unidos), que permite a preparação de “comprimidos tipo-esponja” com elevada concentração de fármaco (até 1000 mg) e desintegração muito rápida na cavidade oral (<10 segundos), como é o caso do Spritam® (Aprecia Pharmaceuticals, Estados Unidos), aprovado pela FDA em 2015. (14)

Os ODTs podem adquirir diversas características, dependendo do tipo de processo tecnológico a partir do qual são obtidos.

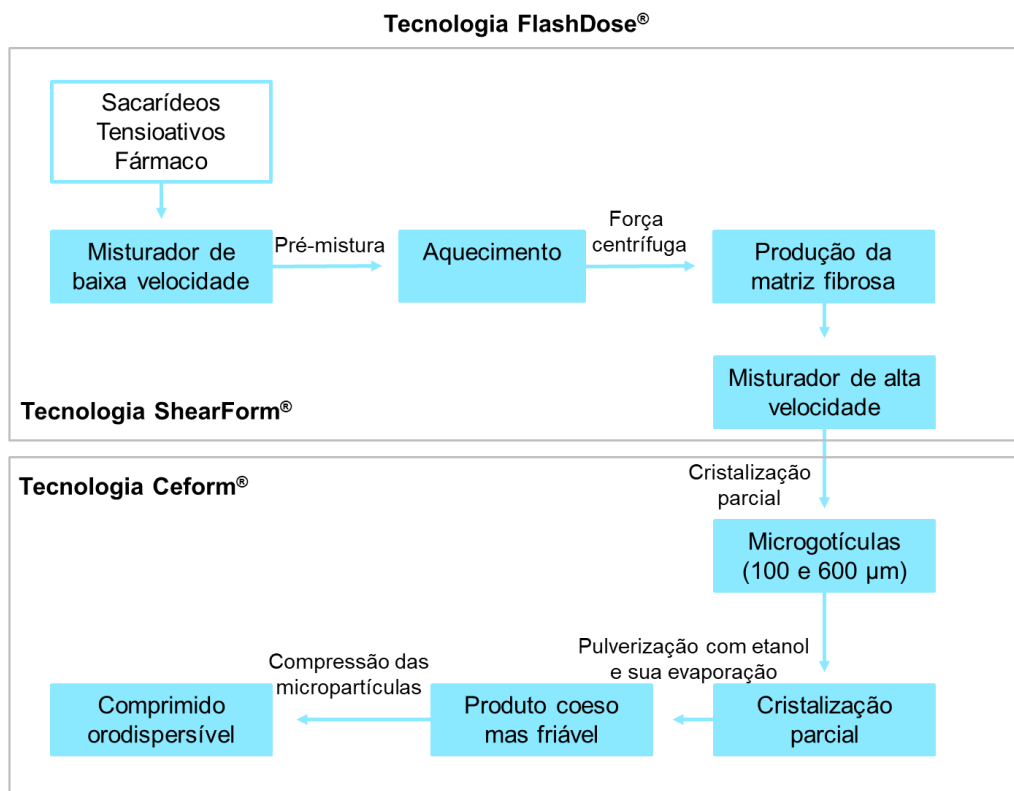
### 2.7.3.1. Tecnologia FlashDose®

Através da associação da tecnologia Shearform® com a tecnologia Ceform®, a tecnologia FlashDose® permite a formação de comprimidos orodispersíveis de natureza altamente porosa e sabor agradável devido à rápida solubilização dos açúcares constituintes na presença de saliva (*Figura 8*). As 3 tecnologias foram desenvolvidas pela Fuisz Technology Ltd, Estados Unidos. (66)

A tecnologia Shearform® é utilizada na preparação de uma matriz conhecida como “*floss*”, produzida a partir de uma combinação de excipientes isoladamente ou com os fármacos. A matriz fibrosa do *floss* (constituída por polissacarídeos ou açúcares, como a sacarose, a dextrose, a frutose e a lactose) é semelhante às fibras do algodão doce e é formada a partir de um mecanismo de rotação exclusivo, que envolve a ação simultânea da fusão instantânea e da força centrífuga. A sacarose necessita de uma temperatura de 82-130°C para ser transformada em fibras, enquanto que outros polissacarídeos, como as polimaltodextrinas e a polidextrose, necessitam de uma temperatura 30-40% mais baixa do que a sacarose, portanto, estes são utilizados para a incorporação de fármacos termolábeis na formulação. Para a formação do *floss*, é adicionado cerca de 1% de tensoativo à mistura, que funciona como um intensificador da cristalização, de forma a manter a estrutura e integridade das fibras do *floss*. Além disso, o tensoativo ajuda na conversão de açúcares amorfos em açúcares cristalinos. (66,67,68,69)

Por outro lado, através da tecnologia Ceform® formam-se microesferas uniformes de tamanho muito reduzido a partir da matriz fibrosa obtida. Posteriormente, o “*floss*”, de natureza amorfa, é parcialmente recristalizado (através da pulverização com etanol e posterior evaporação), para conferir boas propriedades de fluxo e de compressibilidade, e sujeito à compressão. (66,69,70)

Exemplos de medicamentos lançados no mercado, com base nesta tecnologia, são o Nurofen Meltlet (Reckitt, Reino Unido) (ibuprofeno) e o Ralivia FlashDose® (Biovail Corporation, Canadá) (tramadol HCl).



**Figura 8 - Diagrama de fluxo da tecnologia FlashDose®, adaptado de (6).**

### 2.7.3.2. Tecnologia Pharmaburst®

A tecnologia Pharmaburst® (SPI Pharma, Estados Unidos) utiliza excipientes co-processados, como o Pharmaburst® 500 (manitol, dióxido de silício, sorbitol e crospovidona) para desenvolver ODTs que se dissolvem entre 30-40 segundos na cavidade oral. O processo de fabrico envolve a mistura a seco do fármaco, aromas e de um lubrificante, seguida de compressão, originando comprimidos com resistência suficiente para que possam ser acondicionados em *blisters*. Esta foi a primeira tecnologia de compressão direta de ODTs a surgir no mercado. Alguns exemplos de medicamentos lançados pela SPI Pharma, com base nesta tecnologia, são os ODTs de mirtazapina, montelukaste, diclofenac e ondasetrom. (67,71)

### 2.7.3.3. Tecnologia Wowtab®

A tecnologia Wowtab® (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Japão), em que a sigla “WOW” significa “*Without Water*”, consiste na combinação de açúcares de baixa moldabilidade, isto é, açúcares que apresentam características de rápida dissolução e baixa compressibilidade (ex. lactose, manitol e glucose), com açúcares de alta moldabilidade, ou seja, açúcares que apresentam uma dureza adequada à compressão e um elevado tempo de desintegração *in*

vivo (ex. maltose e sorbitol), de modo a obter comprimidos de dureza adequada e desagregação muito rápida na mucosa oral (1-40 segundos). (66,67,69)

Os açúcares de baixa moldabilidade ajudam na rápida desagregação, enquanto que os açúcares de alta moldabilidade conferem boas propriedades de ligação à formulação. A substância ativa é primeiramente misturada com os açúcares de baixa moldabilidade e posteriormente granulada, num granulador de leite fluido, com os açúcares de alta moldabilidade. Por fim, a mistura resultante é sujeita a compressão. (72)

O eritritol foi considerado o melhor açúcar para este tipo de formulações, uma vez que apresenta uma desintegração rápida, que não é afetada pela dureza do comprimido. (67)

Exemplos de medicamentos disponíveis no mercado, com base nesta tecnologia são o Benadryl® Fastmelt Tablet (Pfizer, Estados Unidos) (cloridrato de difenidramina) e o Gaster® D (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Japão) (famotidina).

#### **2.7.3.4. Tecnologia Oraquick®**

A tecnologia Oraquick® (K.V. Pharmaceuticals, Estados Unidos) é baseada numa técnica patenteada de mascaramento de sabor, designada *MicroMask*, que consiste na incorporação do fármaco em microesferas, que conferem proteção e têm resistência mecânica suficiente para serem sujeitas a compressão. Este processo não requer nenhum solvente e, portanto, a produção é mais rápida e eficiente e é adequado para fármacos sensíveis ao calor. (67,68,72)

A tecnologia Oraquick® possibilita a obtenção de ODTs com sabor bastante agradável, resistência mecânica significativa e dissolução muito rápida na cavidade oral. (72)

Os ODTs são preparados através da dissolução do açúcar (sacarose, manitol, sorbitol, xilose, dextrose, frutose ou manose) e da proteína (albumina ou gelatina) num solvente adequado, como a água. A solução da matriz é sujeita a *spray-drying* para originar grânulos altamente porosos, sendo a porosidade dos grânulos resultantes depende da quantidade de solvente usado no processo. Estes grânulos são, então, misturados com o fármaco e com os outros excipientes do comprimido e sujeitos a compressão de baixa pressão. Posteriormente, os comprimidos são submetidos a uma etapa de sinterização, de forma a atingirem uma resistência mecânica significativa. (66)

O Hyoscyamine Sulfate® ODT (K.V. Pharmaceuticals, Estados Unidos) é um exemplo de um medicamento, com base nesta tecnologia, que está disponível no mercado.

#### **2.7.3.5. Tecnologias Orasolv® e Durasolv®**

A tecnologia Orasolv® (Cima Labs, Inc., Estados Unidos) utiliza o conceito de efervescência para a preparação de comprimidos com tempo de desagregação muito curto (<1 minuto) na mucosa oral. O revestimento das partículas do fármaco e a efervescência são

duas técnicas utilizadas simultaneamente para mascarar o sabor dos ODTs obtidos através desta tecnologia. (72,73)

Na formulação destes ODTs são usados agentes desintegrantes efervescentes, que incluem um ácido efervescente (como o ácido málico ou o ácido cítrico) e uma base efervescente (como o carbonato de sódio ou o bicarbonato de potássio), que, ao entrarem em contacto com soluções aquosas, sofrem uma reação, resultando na formação de dióxido de carbono. (66)

Trata-se de uma tecnologia de compressão direta, que envolve baixas forças de compressão, originando ODTs muito friáveis e com baixa resistência mecânica, que, por essa razão, devem ser embalados num sistema de acondicionamento especial. O Zolmig Repimelt® (AstraZeneca, Reino Unido) (zolmitriptano) e o Tempra Quicklets® (Bristol-Myers Squibb, Estados Unidos) (paracetamol) são dois exemplos de ODTs com base nesta tecnologia, disponíveis no mercado. (63,66,72)

A Durasolv® é uma tecnologia de segunda geração desenvolvida pela Cima Labs, Inc., de forma semelhante à Orasolv®, que permite a obtenção de ODTs mais robustos e com maior resistência mecânica devido ao uso de forças de compressão mais elevadas durante o processo de fabrico. Desta forma, os comprimidos podem ser acondicionados em embalagens convencionais, como *blisters*. Esta tecnologia é mais apropriada para comprimidos que requerem baixas doses de fármaco, visto que a formulação é submetida a altas pressões durante o processo de compressão e o sabor desagradável do fármaco é exposto às papilas gustativas do paciente. Outra desvantagem desta tecnologia é os ODTs terem um tempo de desintegração ligeiramente mais longo na cavidade oral. (66,68,72)

Os principais excipientes utilizados na formulação destes comprimidos são diluentes, como a dextrose, o manitol, o sorbitol, a lactose e a sacarose, e um lubrificante. Os excipientes são partículas finas que fornecem uma grande área de superfície para melhorar a taxa de dissolução. Os desintegrantes são evitados na formulação, mas os agentes de absorção como carbopol, gomas (goma arábica e xantana) e hidroxialquilceluloses (hidroxietilcelulose e hidroxipropilmetilcelulose) são adicionados para auxiliar a entrada de água no comprimido. (66)

Um exemplo de um medicamento baseado nesta tecnologia de ODTs, que se encontra disponível no mercado é o Zolmig ZMT® (AstraZeneca, Reino Unido) (zolmitriptano). (63,72)

#### **2.7.4. Liofilizados Oraís**

Os liofilizados orais são obtidos a partir de uma solução ou suspensão congelada que contém a substância ativa e excipientes formadores de matriz. Os liofilizados são muito porosos e desintegram-se muito rapidamente na mucosa oral (geralmente em menos de 10s).

No entanto, são mais frágeis e sensíveis à humidade comparativamente aos ODTs fabricados por compressão direta. (14,34)

#### **2.7.4.1. Exemplos de Tecnologias de Liofilizados Orais**

A Zydis<sup>®</sup> (Catalent Pharma Solutions, Estados Unidos) é uma das tecnologias mais conhecidas que estão envolvidas na obtenção de formas farmacêuticas orodispersíveis. Trata-se de uma tecnologia única, na qual o fármaco é aprisionado ou dissolvido no interior de uma matriz de dissolução rápida. A matriz pode ser constituída por vários excipientes, como a gelatina, o dextrano e alginatos, que conferem resistência durante o manuseamento, e sacarídeos, como manitol ou o sorbitol, cuja função é conferir cristalinidade e dureza ao liofilizado. A formulação também contém edulcorantes, aromatizantes e um conservante, como um parabeno, para conferir estabilidade à suspensão do fármaco antes da etapa de liofilização. O ajuste do pH da suspensão é feito com ácido cítrico. O processo de fabrico envolve a preparação de uma solução ou dispersão com o fármaco e os diferentes excipientes constituintes da matriz, que é introduzida nas cavidades do *blister* e sujeita a liofilização (ou *spray-drying*). O liofilizado obtido desintegra-se instantaneamente na cavidade bucal, não requerendo a administração de água para auxiliar na deglutição. Além disso, como a concentração final de água no liofilizado é muito baixa, evitando o crescimento microbiano, a formulação final tem boas características conservantes. (63,66,67,69,72)

Os fármacos ideais para produzir liofilizados com a tecnologia Zydis<sup>®</sup> são aqueles que apresentam baixa solubilidade em água e boa estabilidade aquosa na suspensão. Para fármacos solúveis em água, a sua concentração máxima na formulação não pode ser muito elevada (aproximadamente 60 mg). O principal problema dos fármacos solúveis em água é a formação de uma mistura eutética, que resulta na depressão do ponto de solidificação e na formação de sólidos brilhantes durante a solidificação, levando ao colapso da estrutura de suporte durante a sublimação. Este problema pode ser resolvido através da adição de um agente formador de cristais, como o manitol. O manitol confere não só cristalinidade, como também rigidez à estrutura amorfa. Outra forma de prevenir o colapso da estrutura é a complexação do fármaco solúvel com uma resina de troca iónica, sendo que estas ajudam também a mascarar o sabor desagradável das substâncias ativas. (66)

O Claritin Reditab<sup>®</sup> (Bayer, Alemanha) (loratadina) é um exemplo de um medicamento lançado no mercado, com base nesta tecnologia.

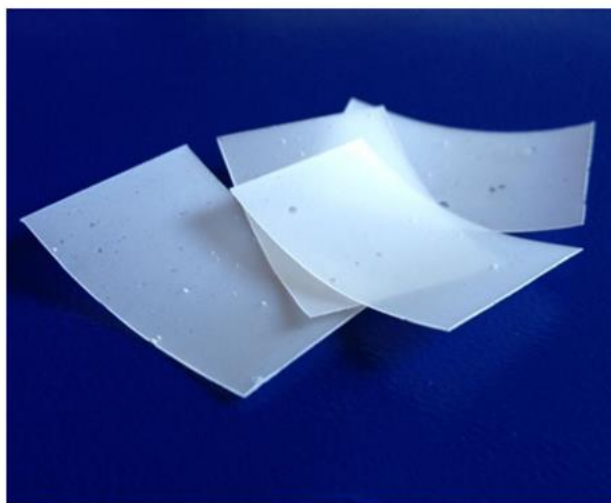
Duas outras tecnologias cujo processo envolve também a obtenção de liofilizados orais são a Lyoc<sup>®</sup> (Farmalyoc, França) e a Quicksolv<sup>®</sup> (Janssen Pharmaceutica, Estados Unidos). (34)

### 2.7.5. Películas Orodispersíveis

As películas orodispersíveis (ODFs) (*Figura 9*), são constituídas por matrizes poliméricas solúveis em água, nas quais o fármaco é incorporado, e são desenvolvidas com o objetivo de se desintegrar rapidamente na cavidade oral. (54,74)

Estas formas farmacêuticas para além de serem atrativas para a população pediátrica, também têm a grande vantagem de permitir uma grande flexibilidade de dosagem, já que podem ser alcançadas diferentes doses ao cortar as películas de acordo com o tamanho necessário. Além disso, também é possível englobar fármacos com o sabor mascarado e/ou com o perfil de libertação modificado. Porém, têm como desvantagem a capacidade de incorporar quantidades limitadas de fármaco, devido às suas dimensões reduzidas. (34,54,75)

As películas orodispersíveis podem ser fabricadas pelo método da fusão do solvente, *hot-melt-extrusion*, *electrospinning* e *ink-jet printing*. Recentemente, foi estudada uma tecnologia de impressão 3D, a *hot melt pneumatic* (HMP) *3D printing*, que permitiu o desenvolvimento de películas orodispersíveis de aripirazol, produzidas com um *Quick Response code* (QR code). Estas películas apresentam um grande potencial para serem utilizadas como medicina de precisão, uma vez que, após a leitura do QR code, através de um *smartphone*, os pacientes podem ter acesso a informações personalizadas relativas ao medicamento (nome do medicamento, dose, informação relevante sobre o paciente, detalhes do prescritor, etc.), de uma forma rápida e prática. (54,76)



**Figura 9 - Películas orodispersíveis (dimensão de 6 cm<sup>2</sup>) , retirado de (73).**

#### 2.7.5.1. Exemplos de Tecnologias de Películas Orodispersíveis

A tecnologia Bio-FX<sup>®</sup> Fast-Onset (NAL Pharma, China) consiste na produção de películas orodispersíveis formuladas com um sistema potenciador de absorção, o Bio-FX<sup>®</sup>, que

aumenta a absorção dos fármacos através da mucosa oral, melhorando significativamente a sua biodisponibilidade oral, visto que permite evitar o metabolismo de primeira passagem e a degradação gastrointestinal. Esta tecnologia também incorpora um sistema especial que melhora a palatabilidade do medicamento. Atualmente, ainda não existem medicamentos disponíveis no mercado com esta tecnologia para utilização na população pediátrica. (77,78)

A tecnologia Rapidfilm® (tesa Labtec, Alemanha) possibilita a obtenção de películas orodispersíveis de rápida dissolução, constituídas por polímeros hidrossolúveis, não mucoadesivos, podendo ser compostas por uma única camada ou por multicamadas. A sua formulação é baseada numa mistura de PVA-amido plastificado com um PEG de peso molecular médio, permitindo a sua rápida dissolução quando entra em contacto com a mucosa oral. Estas películas podem incorporar até 30 mg de fármaco. O ondasetrom Rapidfilm® (SciClone Pharmaceuticals, Inc., Estados Unidos), o Setofilm® (Norgine, Holanda) e o Ondissolve™ (Takeda, Canadá) são exemplos de películas orais disponíveis no mercado, com indicação para utilização em Pediatria. (78)

#### **2.7.6. Multipartículas**

Os sistemas multiparticulares (MPs) consistem em pequenas formas farmacêuticas sólidas de múltiplas unidades e incluem os grânulos, pós, *pellets* e *micropellets* (partículas esféricas com tamanho inferior a 500 µm, que permitem o encapsulamento completo de fármacos com sabor desagradável). Estas formas farmacêuticas podem ser acondicionadas em embalagens de dose unitária, como saquetas ou cápsulas para abertura, ou em recipientes multidoses e são muito versáteis em termos de administração, uma vez que podem ser reconstituídas em água para produzir suspensões, misturadas com alimentos ou bebidas ou administradas diretamente na boca. Além disso, também podem ser processadas para produzir outras formas farmacêuticas sólidas, como comprimidos, cápsulas, minicomprimidos e preparações orodispersíveis. (34,41,50,54,79)

As multipartículas oferecem uma grande flexibilidade de dosagem devido ao seu tamanho reduzido e são adequadas para obtenção de sistemas de libertação controlada de fármacos e mascaramento de sabor através de tecnologias de *film-coating*, o que contribui bastante para melhorar a adesão à terapêutica. Outra grande vantagem é a possibilidade da redução do número de administrações ao longo do dia, através da combinação de multipartículas com diferentes substâncias ativas e/ou diferentes perfis de libertação do fármaco na mesma forma farmacêutica, melhorando significativamente a biodisponibilidade. (34,54)

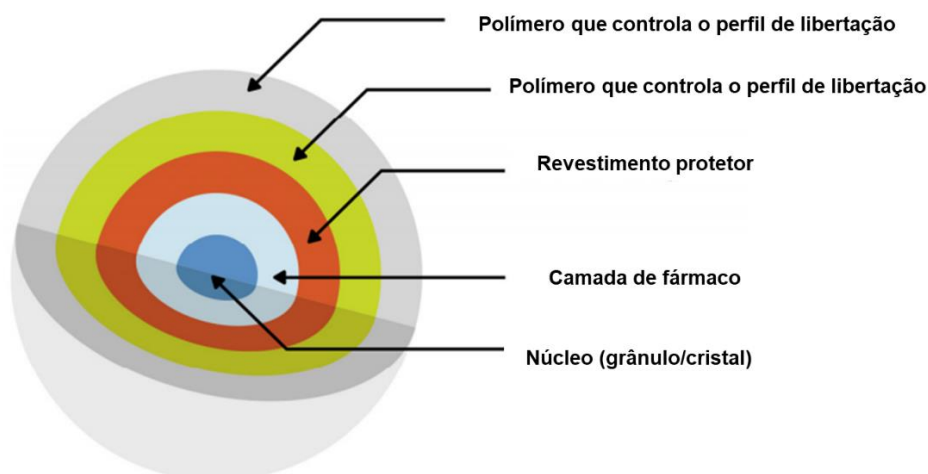
SODAS®, MicroPX™, Microcoat™ e Vismon® são exemplos de tecnologias associadas à obtenção de formas farmacêuticas multiparticulares com características de revestimento especiais.

### 2.7.6.1. Tecnologia SODAS®

Com base na produção de grânulos de libertação controlada, a tecnologia SODAS® (*Spheroidal Oral Drug Absorption System*) (Elan Corporation, Irlanda) é caracterizada pela sua flexibilidade inerente, permitindo a produção de formas farmacêuticas personalizadas que respondem diretamente às necessidades individuais dos doentes. Através desta tecnologia, é possível fornecer uma vasta gama de perfis de libertação, incluindo libertação imediata do fármaco seguida de libertação modificada, dando origem a um rápido início de ação que é mantido durante 24 horas, ou libertação pulsátil. (31)

A tecnologia SODAS® permite a obtenção de grânulos esféricos uniformes, com 1-2 mm de diâmetro, que contêm o fármaco e os excipientes e são revestidos com polímeros específicos que conferem as características especiais de libertação personalizada (*Figura 10*). Cada grânulo é constituído por um núcleo inerte, no qual o fármaco está incorporado, envolvido por várias camadas de polímeros solúveis e insolúveis em água, que formam uma membrana de controlo de taxa de libertação. A libertação do fármaco vai ocorrer através de um processo de difusão já que, uma vez no interior no trato gastrointestinal, os polímeros hidrossolúveis dissolvem-se, formando poros na membrana externa do grânulo, que permitem a entrada de fluidos no núcleo que vão dissolver o fármaco. A solução resultante difunde-se de forma controlada e predeterminada, permitindo o prolongamento das fases de dissolução e absorção *in vivo*. (31,80,81,82)

O medicamento Ritalin LA® (Novartis, Suíça) (cloridrato de metilfenidato) consiste numa cápsula de libertação prolongada, com um perfil de libertação bimodal, baseado no sistema SODAS®, com autorização para utilização pediátrica. A preparação contém 50% de grânulos de libertação imediata e 50% de grânulos de libertação prolongada, revestidos com um polímero. Outro exemplo de um medicamento baseado na tecnologia SODAS® é o Focalin® XR (Novartis, Suíça). De forma semelhante ao exemplo anterior, cada cápsula contém 50% de grânulos de libertação imediata de metilfenidato e 50% de grânulos de libertação prolongada revestidos com um polímero, com a diferença de que os grânulos podem ser misturados com a comida. Ambos os medicamentos estão indicados para crianças com transtorno de défice de atenção e hiperatividade. (31)



**Figura 10 - Ilustração esquemática da tecnologia SODAS<sup>®</sup>, adaptado de (31).**

### **2.7.6.2. Tecnologia MicroPX<sup>™</sup>**

A tecnologia MicroPX<sup>™</sup> (Glatt, Alemanha) consiste num procedimento contínuo de aglomeração em leito fluidizado, utilizado para o fabrico de *pellets* e *micropellets* com elevados teores de substância ativa. Podem ser integrados na matriz do *pellet* determinados excipientes funcionais, por exemplo, para controlar o perfil de libertação do fármaco ou para otimizar a biodisponibilidade. Esta tecnologia permite fabricar *micropellets* com tamanhos entre 100 a 400  $\mu\text{m}$  e distribuição de tamanho de partícula muito estreito. (83)

Durante o processo de fabrico, as substâncias ativas e os excipientes são pulverizados na forma líquida no sistema de leito fluidizado MicroPX<sup>™</sup>. A secagem por pulverização inicial permite a obtenção de um pó do produto, que é aglomerado de forma controlada na fase inicial do processo. Posteriormente, essas partículas primárias são transformadas em *micropellets* em camadas com o tamanho pretendido. A tecnologia MicroPX<sup>™</sup> é o procedimento ideal para a obtenção de *micropellets* para aplicação de revestimentos de mascaramento de sabor. (83)

### **2.7.6.3. Tecnologia Microcoat<sup>™</sup>**

O revestimento de MPs de tamanho muito reduzido através da utilização do processo em leito fluidizado pode ser muito desafiante devido à aglomeração irreversível das partículas, levando a um revestimento incompleto e a baixos rendimentos. Através da tecnologia Microcoat<sup>™</sup> (Fluid Pharma, Reino Unido) é possível superar estas limitações, permitindo otimizar o processo de revestimento de partículas com diâmetros entre 150-250  $\mu\text{m}$  (tamanho ideal para utilização em suspensões orais). A Microcoat<sup>™</sup> permite a aplicação de tecnologias de revestimento para modificar o perfil de libertação, bem como para mascarar o sabor desagradável dos fármacos, através da utilização de determinados polímeros funcionais, como

por exemplo os sistemas de polímeros Eudragit® (Evonik, Alemanha). Esta tecnologia ainda se encontra em desenvolvimento e, conseqüentemente, ainda não existem medicamentos no mercado, baseados na mesma. (84)

#### **2.7.6.4. Tecnologia Vismon®**

A tecnologia Vismon® (Losan Pharma, Alemanha) consiste na aplicação de um revestimento hidrocolóide exclusivo na camada externa das multipartículas no momento da administração, que melhora significativamente a deglutição destas formas farmacêuticas, sem necessidade de adição de água. Em contacto com a saliva, o revestimento forma uma polpa viscosa de sabor agradável que é facilmente deglutida. (85)

#### **2.7.7. Minicomprimidos**

Os minicomprimidos, definidos como formas farmacêuticas sólidas com diâmetro geralmente entre 1-3 mm, são bastante promissores para utilização em Pediatria pois, devido ao seu tamanho reduzido, garantem uma fácil administração e permitem uma grande flexibilidade de dosagem, possibilitando a combinação de várias cinéticas de libertação, doses e substâncias ativas num único sistema. (86,87,88)

Os minicomprimidos podem ser usados como formas farmacêuticas unitárias ou como sistemas multiparticulares acondicionados em cápsulas ou saquetas que podem, posteriormente, ser adicionados aos alimentos ou dispersos em líquidos de forma a aumentar a adesão à terapêutica por parte das crianças. Além disso, estas formas farmacêuticas também podem ser usadas com sucesso para obtenção de sistemas de libertação modificada de fármacos. (31,34,88)

A aplicabilidade dos minicomprimidos na população pediátrica tem sido investigada nos últimos anos. Através de alguns estudos verificou-se que minicomprimidos de 3 mm de diâmetro são seguros para utilização em crianças a partir dos 2 anos de idade e que minicomprimidos de 2 mm de diâmetro, não revestidos, de rápida dissolução são tão bem aceites quanto uma forma farmacêutica líquida para administração oral (0,5 mL de xarope de glucose a 15%) por parte dos recém-nascidos. Além disso, observou-se uma boa aceitabilidade de minicomprimidos revestidos e não revestidos de 2 mm de diâmetros em crianças com idade compreendida entre os 6 meses e os 6 anos. (34,37,86,89)

Dois exemplos de medicamentos na forma de minicomprimidos disponíveis no mercado com autorização para utilização em pediatria são o Desitrend® *coated mini-tablets* (Desitin Pharmaceuticals GmbH, Alemanha) (levetiracetam) e o Orfiril® *long mini-tablets* (Desitin Pharmaceuticals GmbH, Alemanha) (valproato de sódio). (34)

Mais recentemente foi desenvolvida uma nova forma farmacêutica inovadora bastante promissora para utilização em Pediatria, os minicomprimidos orodispersíveis (ODMTs), que

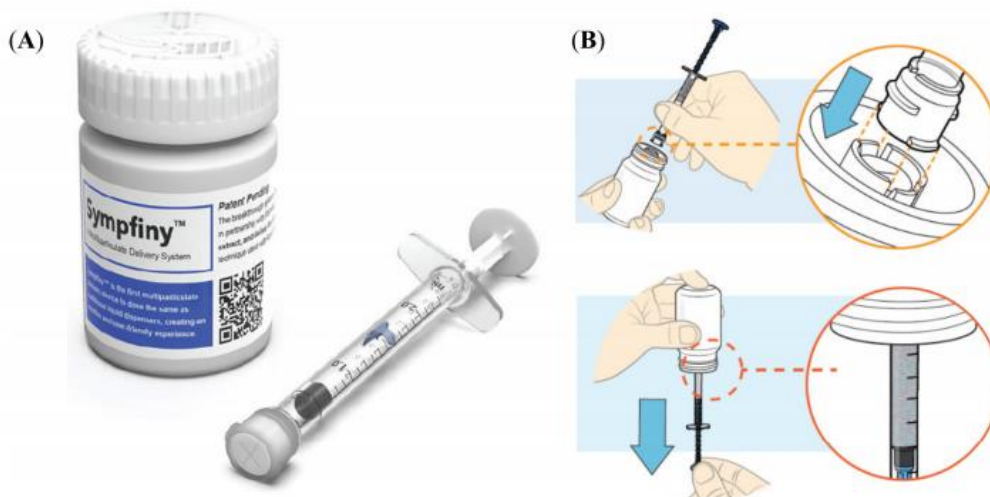
combinam as vantagens das formas farmacêuticas orodispersíveis com o tamanho reduzido dos minicomprimidos. Estes comprimidos desintegram-se na cavidade bucal em poucos segundos e possuem sabores agradáveis, permitindo um aumento da adesão à terapêutica e uma fácil administração, sendo adequados para utilização em crianças dos 6 meses aos 6 anos de idade, dependendo das suas características, no entanto, atualmente, ainda não existem medicamentos na forma de ODMTs disponíveis no mercado. (63,90)

A aplicação da tecnologia de impressão 3D na produção de formas farmacêuticas pediátricas tem sido cada vez mais investigada, incluindo nos minicomprimidos. Num estudo recente, foram produzidos minicomprimidos através da utilização da técnica de impressão 3D *Fused Deposition Modeling* (FDM), em que dois fármacos com indicação para utilização em Pediatria, a cafeína e o cloridrato de propanol, foram processados com sucesso em filamentos com hiprolose (HPC) ou hipromelose (HPMC) como polímeros, PEG 6000 como plastificante e sílica como regulador de fluxo. Posteriormente, foram impressos minicomprimidos com diâmetros entre 1,5 e 4,0 mm e os mesmos foram caracterizados por métodos de análise ótica e térmica. Este trabalho teve como objetivo investigar a adequação da impressão 3D FDM na produção de minicomprimidos de diferentes diâmetros, através da utilização de dois polímeros diferentes na constituição dos filamentos. Através deste estudo, foi possível demonstrar que a impressão 3D de minicomprimidos possibilita a obtenção de doses individualizadas e que é possível haver variação do perfil de libertação do fármaco consoante o polímero utilizado e o tamanho do minicomprimido obtido, sendo que os minicomprimidos com diâmetro mais reduzido (1,5 mm) e com HPC como polímero demonstraram uma taxa de libertação mais rápida para ambos os fármacos. (91)

## **2.8. Novos Dispositivos de Acondicionamento e de Dispensa**

Os sistemas de acondicionamento primário são de grande importância, especialmente em Pediatria, porque, tal como já referido, a administração dos medicamentos nesta população pode ser bastante desafiante. Atualmente, estão a ser desenvolvidos dispositivos mais inovadores, adaptados às necessidades e particularidades das crianças, de forma a auxiliar no aumento da adesão à terapêutica.

É o caso do sistema Sympfiny™ (HSD Ventures™, Estados Unidos), desenvolvido para administração de uma dose precisa e controlada de multipartículas diretamente na boca das crianças (*Figura 11*). Este dispositivo consiste numa combinação de uma seringa oral reutilizável com um adaptador de frasco, que contém um sistema de válvulas que permite controlar o fluxo de multipartículas para a seringa. A seringa é disponibilizada em dois tamanhos e tem configurações de dose selecionáveis. Porém, este sistema ainda não está disponível no mercado. (34,92,93)



**Figura 11 - (A) Seringa oral e adaptador de frasco do sistema Sympfiny™; (B) esquema da utilização da seringa oral: conexão da seringa ao adaptador de frasco e dispensa de uma dose , retirado de (92).**

O sistema XStraw® (DS Technology GmbH, Alemanha) (Figura 12) também constitui uma alternativa bastante promissora para administração de sistemas multiparticulares nas crianças, devido à sua forma atrativa e rigor posológico. Este dispositivo consiste numa palhinha preenchida com uma dose pré-medida de fármaco na forma de grânulos ou *pellets*, que contém um filtro de controlo especial numa extremidade e uma tampa na outra. A criança introduz a palhinha numa bebida à sua escolha, remove a tampa e o medicamento vai sendo deglutido juntamente com a bebida. Este sistema ainda está em desenvolvimento, não se encontrando nenhum medicamento disponível no mercado. (15,34,94,95)



**Figura 12 – Sistema XStraw<sup>®</sup>, adaptado de (14,15).**

Outra forma de acondicionamento primário de sistemas multiparticulares, desenvolvido pela Sandoz, consiste numa colher pré-cheia com uma dose exata de fármaco (neste caso, a azitromicina) na forma de multipartículas, coberta com uma folha de alumínio microperfurada, que ajuda a melhorar a estabilidade do produto e que deve ser retirada antes da administração. Depois de mergulhar a colher em água durante alguns segundos, a formulação adquire uma consistência pastosa pronta a ser administrada. A tecnologia Parvulet<sup>®</sup>, abordada anteriormente, também constitui um sistema de acondicionamento primário alternativo de formas multiparticulares, visto que se pode apresentar como uma colher de plástico pré-cheia com uma determinada dose de fármaco, atuando através de um mecanismo idêntico. (96)

Já o *Smart Mini Tablet Dispenser* (SMTS) (Balda Stevanato Group, Itália) é um dispositivo de dispensa desenvolvido muito recentemente, que, através de um componente de rotação, liberta os minicomprimidos de forma controlada e pode ser modificado de acordo com o produto (*Figura 13*). Este sistema permite a administração da dose exata, de modo eficaz, seguro e conveniente. (15,34,97)



**Figura 13 - Smart Mini Tablet Dispenser, retirado de (34).**

Por fim, o Sistema Medibottle® (The Medicine Bottle Company, Inc., Estados Unidos) (Figura 14) consiste num biberão acoplado a uma seringa que permite a administração oral de formas farmacêuticas líquidas de modo preciso e conveniente. Devido ao seu *design* apelativo, este sistema é uma ótima alternativa para os bebés. (14,96)



**Figura 14 - Sistema Medibottle®, retirado de (96).**

## 3. Perspetivas Futuras

### 3.1. A Próxima Etapa das Especialidades Farmacêuticas para Uso Pediátrico

O sabor, a textura e a aparência são fatores importantes para qualquer medicamento administrado por via oral, especialmente para as crianças. Como estas não toleram a administração repetida de medicamentos que são desconfortáveis e dolorosos, as medicamentos com formas e cores apelativas têm maior probabilidade de serem bem aceites pela população pediátrica. Tendo isto em consideração, estão a ser desenvolvidas novas formas farmacêuticas inovadoras para utilização em Pediatria, que vão de encontro a estas particularidades e que estão incluídas nas novas tendências em tecnologia farmacêutica. (33)

#### 3.1.1. Impressão 3D

Durante a última década, o desenvolvimento de produtos centrados no doente, impulsionado pelo progresso da medicina personalizada, tem sido considerado uma abordagem bastante promissora, uma vez que possibilita a produção de doses individuais que atendam às necessidades de um determinado doente. A impressão, como uma nova tecnologia de fabrico farmacêutica, aproxima o medicamento do doente e pode ser facilmente ajustada à idade, peso, composição genética e até ao estilo de vida do mesmo, oferecendo maior flexibilidade para os tratamentos. (33,98)

A impressão tridimensional (3DP) é uma tecnologia de fabrico aditiva que permite a produção de objetos físicos camada a camada, através da utilização de um *software* de *design* auxiliado por computador. Com a aprovação por parte da FDA, em 2015, do primeiro comprimido impresso em 3D, através da tecnologia ZipDose<sup>®</sup>, para o tratamento da epilepsia em crianças a partir dos 4 anos de idade, o Spritam<sup>®</sup> (levetiracetam), a 3DP está a emergir como um novo método de fabrico de medicamentos, oferecendo uma técnica de produção de pequeno lote, altamente flexível e rápida de produtos farmacêuticos no ponto de distribuição e dispensa. Prevê-se que a 3DP se torne uma tecnologia revolucionária na forma como os medicamentos são produzidos nos dias de hoje, evoluindo de uma abordagem de “*one size fits all*” para os medicamentos personalizados. (31,99)

3DP é um termo genérico que abrange diversas tecnologias de impressão diferentes. Por exemplo, a *Fused Deposition Modelling* (FDM) é a tecnologia de 3DP mais amplamente utilizada para produção de formas farmacêuticas orais. Na FDM, um filamento termoplástico carregado com fármaco é utilizado como matéria-prima, oferecendo a possibilidade de

obtenção de muitas formas diferentes e diversos perfis de liberação do fármaco. A FDM é a tecnologia de impressão 3D mais usada na Indústria Farmacêutica, devido à sua boa relação custo-benefício, facilidade de operação e boa aceitabilidade por parte dos pacientes. Além disso, uma grande variedade de polímeros e excipientes podem ser utilizados nesta tecnologia para preparar formas farmacêuticas para administração oral com perfis de liberação únicos ou personalizados. Para a preparação dos filamentos termoplásticos podem ser usados polímeros como o álcool polivinílico (PVA), o ácido polilático (PLA) ou os sistemas de polímeros Eudragit®. O PVA é um polímero comumente utilizado na Indústria Farmacêutica, devido à sua elevada estabilidade, segurança e inércia química e devido às suas propriedades mecânicas, o PVA também tem sido usado extensivamente em formas farmacêuticas produzidas por 3DP. (33,99,100)

A *Semi-Solid Extrusion* (SSE), também conhecida como extrusão em gel, envolve a extrusão de um gel ou pasta que solidifica rapidamente, servindo de suporte para a camada seguinte, sendo bastante utilizada na produção de formas farmacêuticas mastigáveis. Os excipientes usados para preparar estas formas farmacêuticas mastigáveis incluem a sacarose, pectina, maltodextrina, água, aromatizantes e corantes. Como esta tecnologia permite a adição de corantes e aromatizantes à formulação, torna as formas farmacêuticas atrativas para as crianças, aumentando a sua adesão à terapêutica. (99)

O *Digital Light Processing* (DLP) utiliza a fotopolimerização espacialmente controlada para produzir objetos sólidos a partir de uma resina líquida fotorreativa, após irradiação de luz. Recentemente, foram relatadas várias aplicações farmacêuticas que utilizam tecnologias 3DP de fotopolimerização, incluindo formas de farmacêuticas para administração oral e dispositivos médicos, no entanto, a falta de materiais fotocuráveis reconhecidos como seguros ainda permanece um desafio. Embora estejam atualmente disponíveis no mercado várias resinas biocompatíveis, estas não são destinadas ou aprovadas para aplicações biomédicas, especialmente no corpo humano. Assim, espera-se que venham a ser desenvolvidos novos biomateriais fotorreativos com segurança adequada, para integrarem sistemas de veiculação de fármacos. Porém, a seleção de excipientes para utilização em medicamentos pediátricos requer considerações de segurança adicionais. Normalmente, é favorecida uma abordagem mais conservadora no caso de dados de segurança limitados, pois os excipientes podem resultar em diferentes níveis de exposição em crianças de diferentes idades. Deste modo, embora a DLP seja uma tecnologia bastante promissora, não há dados na literatura atual que comprovem que a mesma possa ser usada para fabrico de formas farmacêuticas pediátricas, e, atualmente, não existe nenhum excipiente de grau farmacêutico que possa ser utilizado no seu fabrico. (99)

Por fim, a *Selective Laser Sintering* (SLS) trata-se de uma tecnologia alternativa que utiliza um feixe de *laser* para produzir o objeto desejado, uma vez que o *laser*, ao aquecer as

partículas de pó, funde-as na sua superfície. Ao ajustar a velocidade do *laser*, pode-se alterar a porosidade da formulação, permitindo o fabrico de uma vasta gama de formas farmacêuticas, incluindo ODTs e formas farmacêuticas de libertação modificada. Para a produção de formas farmacêuticas para administração oral impressas por SLS 3DP utiliza-se como material de alimentação uma mistura do fármaco com polímeros termoplásticos, como o Kollicoat IR ou Eudragit® L100-55, e adiciona-se o Candurin® Gold Sheen (Merck KgaA, Alemanha) que funciona como um absorvente, que aumenta a absorção da energia do *laser*, garantindo o sucesso da impressão. A SLS apresenta várias vantagens sobre outras tecnologias 3DP existentes, nomeadamente, o facto de não necessitar da utilização de solventes durante o processo de fabrico e permitir a impressão de estruturas complexas devido à enorme precisão do *laser*. (99,101,102)

Deste modo, pode-se sugerir que a flexibilidade e a personalização do 3DP oferecem inúmeras oportunidades, especialmente no desenvolvimento de medicamentos para a população pediátrica. A necessidade de formulações orais para Pediatria com flexibilidade de dosagem e fácil administração levou ao desenvolvimento de novas formulações impressas em 3D, como minicomprimidos e formas farmacêuticas “*candy-like*”, que vão de encontro às preferências individuais das crianças. (99)

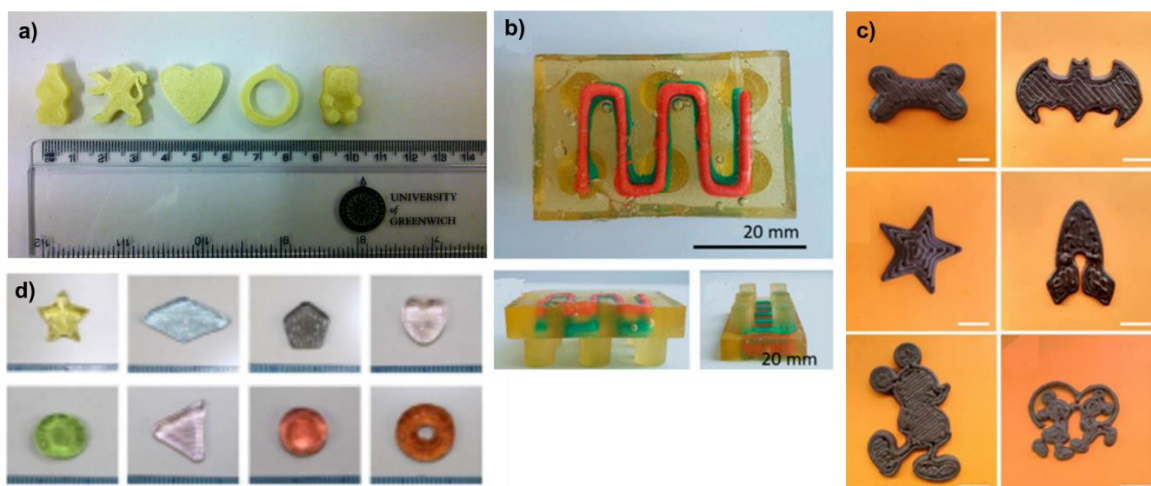
Num estudo realizado recentemente por Scoutaris *et al.*, a FDM foi utilizada com sucesso na produção de comprimidos mastigáveis com o *design* das guloseimas Starmix® (Haribo, Alemanha), com indometacina como substância ativa, demonstrando a aplicabilidade desta nova tecnologia no fabrico de medicamentos pediátricos com palatabilidade aprimorada, que podem ser administrados a crianças dos 2 aos 11 anos de idade (*Figura 15a*). Neste trabalho, a *hot melt extrusion* foi acoplada à FDM para produzir filamentos extrudados de indometacina, succinato de acetato de hipromelose (HPMCAS) e PEG 6000 e, subsequentemente, alimentá-los na impressora 3D, permitindo a impressão de formas farmacêuticas pediátricas com alta reprodutibilidade, precisão e uniformidade de conteúdo. (57)

Um outro trabalho desenvolvido por Rycerz *et al.* consistiu na aplicação da *extrusion-based* 3DP na produção de comprimidos mastigáveis semelhantes a Lego™ (Lego Group, Dinamarca) com paracetamol e ibuprofeno como substâncias ativas (*Figura 15b*). Estas formas farmacêuticas bastante promissoras para utilização em Pediatria, constituídas por uma matriz à base de gelatina, foram produzidas por extrusão direta de novos padrões de impressão de tinta do fármaco modelo (fase incorporada) numa matriz à base de gelatina líquida (fase de incorporação) a uma temperatura elevada (70 °C) e posterior solidificação à temperatura ambiente. (103)

De forma semelhante, num estudo realizado por Karavasili *et al.*, através da aplicação da *extrusion-based* 3DP foi possível o desenvolvimento de formas farmacêuticas para administração oral à base chocolate e xarope de milho com formas variadas, em que o xarope

de milho foi utilizado, não só, para facilitar a incorporação de um fármaco lipofílico (ibuprofeno) ou de um fármaco hidrofílico (paracetamol), como também para permitir a impressão 3D das formas farmacêuticas (Figura 15c). Com a realização deste estudo, concluiu-se que a impressão 3D é um método promissor para a preparação de formas farmacêuticas mastigáveis à base de chocolate com liberação elevada e rápida de fármacos hidrofóbicos e hidrofílicos em fluido salivar simulado. (104)

Por fim, através de um outro trabalho realizado recentemente por Tagami *et al.*, também se verificou que a SSE é um método eficaz na preparação de gomas medicamentosas com várias cores e formatos apelativos para a população pediátrica, concluindo-se que esta metodologia tem elevado potencial para aumentar a adesão por parte das crianças aos medicamentos (Figura 15d). A formulação destas gomas consistiu em gelatina, HPMC, xarope reduzido e o fármaco antiepilético lamotrigina, em que a incorporação do HPMC auxiliou numa impressão suave a temperatura ambiente e a gelatina e o HPMC influenciaram a viscosidade da formulação e a sua capacidade de impressão. (105)



**Figura 15 - Exemplos das formas farmacêuticas pediátricas inovadoras produzidas por impressão 3D; a) comprimidos mastigáveis com o *design* das guloseimas Starmix<sup>®</sup>, com indometacina como substância ativa; b) comprimidos mastigáveis semelhantes a Lego<sup>™</sup> com paracetamol e ibuprofeno como substâncias ativas; c) formas farmacêuticas para administração oral à base chocolate com paracetamol e ibuprofeno como fármacos; d) gomas medicamentosas de lamotrigina com várias cores e formatos apelativos para a população pediátrica, adaptado de (57,103,104,105).**

Num trabalho realizado por Goyanes *et al.*, através da impressão SSE 3DP foram produzidas formas farmacêuticas mastigáveis de isoleucina (para o tratamento de uma doença metabólica rara, a *maple syrup urine disease* – MSUD) em ambiente clínico,

permitindo a produção de pequenos lotes de medicamentos no momento de dispensa. Este estudo teve como objetivo avaliar a adequação da utilização da tecnologia e *software* de impressão 3D em ambiente hospitalar para a preparação de tratamentos personalizados, sendo que a SSE foi utilizada, com sucesso, na preparação de formas farmacêuticas mastigáveis de isoleucina com diferentes doses, cores e sabores apelativos para a população pediátrica. Posteriormente, os medicamentos produzidos foram administrados a quatro pacientes pediátricos (com idades entre os 3 e os 16 anos) com diagnóstico de MSUD e estudou-se a capacidade dos mesmos em controlar os níveis de isoleucina no sangue e a sua aceitabilidade por parte dos pacientes. Este foi o primeiro e único trabalho, realizado até agora, que, estudou com sucesso, a utilização da impressão 3D em ambiente hospitalar, para preparar medicamentos personalizados no ponto de dispensa. (106)

Como as oportunidades de desenvolvimento de medicamentos impressos em 3D, utilizando diferentes tecnologias, continuam a crescer, torna-se importante determinar as percepções da população pediátrica em relação a esta nova abordagem de fabrico. Desta forma, através de um estudo realizado recentemente, determinou-se a preferência e opinião baseada na inspeção visual das crianças, com idades entre os 4 e os 11 anos, pelos diferentes comprimidos impressos em 3D (Printlets™). Para a realização deste estudo foram preparados 4 tipos de Printlets™ placebo com características físicas semelhantes, através de 4 tecnologias de 3DP diferentes: DLP, SLS, SSE e FDM. Inicialmente, as crianças selecionaram os impressos DLP como os seus preferidos em termos visuais. No entanto, quando os participantes foram informados de que os impressos SSE se tratavam de formas farmacêuticas mastigáveis, muitas crianças alteraram a sua escolha inicial. Por conseguinte, concluiu-se que, embora a aparência visual dos Printlets™ desempenhe um papel fundamental na primeira impressão de uma criança, a forma farmacêutica preferida escolhida pela criança será aquela que não tiver de ser deglutida intacta, que por sua vez deve ter um sabor agradável; dois fatores vitais que devem ser considerados no desenvolvimento de formas farmacêuticas pediátricas através da tecnologia 3DP. (99)

### **3.2. Os Objetivos a Alcançar: Um Desafio para o Século XXI**

O desenvolvimento de novos medicamentos pediátricos e a identificação e caracterização de formas farmacêuticas apropriadas estão continuamente interligados. O progresso da pesquisa recente demonstra a importância e a necessidade de especialidades farmacêuticas pediátricas clinicamente relevantes. As novas iniciativas regulamentares de promoção do desenvolvimento de medicamentos pediátricos resultaram num progresso notável na área até então negligenciada das especialidades farmacêuticas pediátricas, sendo que a grande maioria dos avanços tem sido verificada no campo das formas farmacêuticas sólidas

adequadas à idade, que permitem uma flexibilidade de dosagem, fácil administração e melhor aceitação por parte das crianças. No entanto, as novas formulações pediátricas ainda são apenas uma pequena parte de todo o arsenal terapêutico necessário para atender a todos os pacientes pediátricos. (4,5)

Há 5 fatores prioritários a ter em conta de forma a incentivar o desenvolvimento de novas especialidades farmacêuticas adequadas para Pediatria: 1) a priorização contínua das necessidades terapêuticas não atendidas, particularmente no que concerne ao desenvolvimento de formas farmacêuticas e tecnologias mais adequadas para utilização em neonatologia e preenchimento das lacunas existentes na área terapêutica da oncologia pediátrica; 2) uma melhor utilização dos dados existentes para facilitar o desenvolvimento de novas especialidades farmacêuticas pediátricas; 3) o estudo das tecnologias inovadoras em adultos que podem ser utilizadas para desenvolver novas formulações pediátricas, nomeadamente os novos tratamentos experimentais nas áreas da oncologia, infeciologia e da asma nos adultos, que utilizam terapias direcionadas com nanopartículas, sistemas de distribuição à base de polímeros e novas entidades químicas (como por exemplo os dendrímeros); 4) um maior *feedback* clínico e evidências baseadas na prática sobre o impacto das novas especialidades farmacêuticas e tecnologias; e 5) melhor acesso a novas formas farmacêuticas pediátricas, através da sua disponibilização no mercado e na prática diária. (2,4)

As formas farmacêuticas sólidas para administração oral mais inovadoras, nomeadamente os ODTs, ODFs e os minicomprimidos constituem alternativas bastante promissoras para enriquecimento do arsenal terapêutico em Pediatria, no entanto, os dados acerca da sua aceitabilidade e aplicabilidade nos diferentes subgrupos ainda são limitados. Sendo assim, uma maior aposta e investigação nesta área deve ser encorajada de forma a guiar o processo de seleção terapêutica. (54)

Deste modo, uma maior colaboração entre a Indústria Farmacêutica, agências regulamentares, Profissionais de Saúde e pacientes (que inclui tanto as crianças como os cuidadores) deverá ser o caminho a seguir de forma a superar todos os desafios ainda existentes e contribuir para o desenvolvimento de novas especialidades farmacêuticas pediátricas *“from bench to bedside”*. (14,107)

## Conclusão

Durante muito tempo, a população pediátrica foi negligenciada no que diz respeito ao desenvolvimento de medicamentos apropriados, o que conduziu a um arsenal terapêutico pediátrico bastante limitado. Apesar da complexidade e desafios inerentes, é essencial desenvolver medicamentos adequados para esta população com particularidades tão especiais, de forma a atender às suas necessidades terapêuticas.

As iniciativas regulamentares implementadas ao longo dos últimos anos têm proporcionado avanços significativos no desenvolvimento de medicamentos pediátricos adequados, particularmente no que se refere a formas farmacêuticas sólidas, respondendo a muitas das carências observadas neste campo. No entanto, ainda existem vários obstáculos, sendo imprescindível o desenvolvimento de ferramentas apropriadas para ser possível ultrapassá-los.

A Indústria Farmacêutica, tem procurado dar resposta a esta problemática, investindo, cada vez mais, no desenvolvimento de novas abordagens e tecnologias inovadoras que vão de encontro às necessidades e preferências das crianças. Os minicomprimidos, os comprimidos orodispersíveis e as películas orodispersíveis estão entre as novas formas farmacêuticas sólidas mais promissoras para utilização em Pediatria, sendo encorajada uma maior investigação e aposta neste campo.

No entanto, em Portugal, ao contrário de outros países, a implementação destas novas tecnologias inovadoras está a ser feita a um ritmo muito lento, verificando-se uma enorme escassez de formas farmacêuticas alternativas para administração oral em Pediatria. Apesar das enormes barreiras, é necessário que Portugal tente acompanhar a evolução que se tem verificado nos últimos anos ao nível da tecnologia farmacêutica, investindo mais no estudo e desenvolvimento de especialidades farmacêuticas adequadas para utilização neste grupo populacional tão especial e isto só será conseguido através de uma maior colaboração entre as várias entidades, nomeadamente a Indústria Farmacêutica, a Academia, as Entidades Reguladoras e os Profissionais de Saúde.

Deste modo, é possível concluir-se que todos os avanços terapêuticos a que temos assistido irão, certamente, conduzir a importantes inovações no futuro, no que concerne tanto a formas farmacêuticas alternativas, como a novas tecnologias e sistemas de acondicionamento e administração, que permitirão, aos poucos, preencher as lacunas existentes na terapêutica pediátrica. Tendo em conta que a medicina personalizada está a ganhar cada vez mais importância na Farmacoterapia Contemporânea, a impressão 3D, apesar de ainda se encontrar em desenvolvimento, constitui uma tecnologia bastante prometedora em Pediatria, visto que permite o desenvolvimento de formas farmacêuticas com

doses e características organolépticas específicas, oferecendo não só grande flexibilidade para os tratamentos, mas também um maior atendimento das preferências individuais deste grupo populacional em relação à forma e cor dos medicamentos. Esta tecnologia permite uma grande aproximação do medicamento à criança, conduzindo, desta forma, a uma maximização do sucesso terapêutico na população pediátrica. Assim sendo, torna-se imprescindível um aumento dos incentivos por parte das Entidades Reguladoras e dos Governos para um aumento dos estudos sobre a aplicação da impressão 3D no desenvolvimento de medicamentos apropriados para administração em Pediatria.

## Referências Bibliográficas

1. de Carvalho S, Alves DR, Durão N, Pereira CS, Tomás ST, Castilhos DS, et al. Convenção Sobre Os Direitos Da Criança. El cincuentenario los Pactos Int Derechos Humanos la ONU. 2018;1649–60.
2. Vieira I, Sousa JJ, Vitorino C. Paediatric medicines – Regulatory drivers, restraints, opportunities and challenges. *J Pharm Sci*. 2021;1–12.
3. Galande AD, Khurana NA, Mutalik S. Pediatric dosage forms-challenges and recent developments: A critical review. *J Appl Pharm Sci*. 2020;10(7):155–66.
4. Ivanovska V, Rademaker CMA, Van Dijk L, Mantel-Teeuwisse AK. Pediatric drug formulations: A review of challenges and progress. *Pediatrics*. 2014;134(2):361–72.
5. Preis M, Breitzkreutz J. Pediatric Drug Development and Dosage Form Design. *AAPS PharmSciTech*. 2017;18(2):239–40.
6. Marto J, Salgado A, Almeida AJ. Administração Oral Em Pediatria. *Rev Port Farmacoter*. 2011;(3):154–64.
7. Batchelor HK, Marriott JF. Formulations for children: Problems and solutions. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;79(3):405–18.
8. Daousani C, Karalis VD. Paediatric Medicines: Regulatory and Scientific Issues. *Drug Res (Stuttg)*. 2017;67(7):377–84.
9. Joseph PD, Craig JC, Caldwell PHY. Clinical trials in children. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;79(3):357–69.
10. Gerrard SE, Walsh J, Bowers N, Salunke S, Hershenson S. Innovations in pediatric drug formulations and administration technologies for low resource settings. *Pharmaceutics*. 2019;11(10).
11. Neville KA, Frattarelli DAC, Galinkin JL, Green TP, Johnson TD, Paul IM, et al. Off-label use of drugs in children. *Pediatrics*. 2014;133(3):563–7.
12. Pinto S, Barbosa CM. Medicamentos manipulados em pediatria: Estado actual e perspectivas futuras. *Arq Med*. 2008;22(2–3):75–84.
13. Salunke S, Liu F, Batchelor H, Walsh J, Turner R, Ju TR, et al. European Paediatric Formulation Initiative (EuPFI)—Formulating Ideas for Better Medicines for Children. *AAPS PharmSciTech*. 2017;18(2):257–62.
14. Lopez FL, Ernest TB, Tuleu C, Gul MO. Formulation approaches to pediatric oral drug delivery: Benefits and limitations of current platforms. *Expert Opin Drug Deliv*.

- 2015;12(11):1727–40.
15. Strickley RG. Pediatric Oral Formulations: An Updated Review of Commercially Available Pediatric Oral Formulations Since 2007. *J Pharm Sci.* 2019;108(4):1335–65.
  16. Ranmal SR, Cram A, Tuleu C. Age-appropriate and acceptable paediatric dosage forms: Insights into end-user perceptions, preferences and practices from the Children's Acceptability of Oral Formulations (CALF) Study. *Int J Pharm.* 2016;514(1):296–307.
  17. Pereira AC de S, Miranda ES, Castilho SR de, Futuro DO, Teixeira LA, Paula GR de. Medicamentos magistrais em recém-nascidos e crianças hospitalizados. *Rev Paul Pediatr.* 2016;34(4):403–7.
  18. Intini A, Bonifazi D, Migliaccio G. Challenges and New Frontiers in the Paediatric Drug Discovery and Development. *Drug Discov Dev - New Adv.* 2020;1–18.
  19. Standing JF, Tuleu C. Paediatric formulations - Getting to the heart of the problem. *Int J Pharm.* 2005;300(1–2):56–66.
  20. van den Anker J, Reed MD, Allegaert K, Kearns GL. Developmental Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *J Clin Pharmacol.* 2018;58(May):S10–25.
  21. Tuleu C, Breitzkreutz J. Educational Paper: Formulation-related issues in pediatric clinical pharmacology. *Eur J Pediatr.* 2013;172(6):717–20.
  22. Batchelor HK, Marriott JF. Paediatric pharmacokinetics: Key considerations. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;79(3):395–404.
  23. Florence, A.T. An introduction to clinical pharmaceuticals. London: Pharmaceutical Press; 2010.
  24. Lu H, Rosenbaum S. Developmental Pharmacokinetics in Pediatric Populations. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2014;19(4):262–76.
  25. Isaac R. Pharmacology in children. 2020;(May):300–8.
  26. Committee for Medicinal Products for Human Use. Reflection paper: Formulation of Choice for the Paediatric Population (EMA/CHMP/PEG/194810/2005). *Eur Med Agency.* 2006;EMA/CHMP/(December 2005):1–45.
  27. World Health Organization. Promoting Safety of Medicines for Children. Geneva: WHO; 2007.
  28. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. (EMA/CHMP/QWP/805880/2012). EMA; 2013

29. Dawson LM, Nahata MC. Guidelines for compounding oral medications for pediatric patients. *J Pharm Technol.* 1991;7(5):168–75.
30. Nahata MC. Evolution of pediatric clinical pharmacy. *Ann Pharmacother.* 2006;40(6):1170–1.
31. Trofimiuk M, Wasilewska K, Winnicka K. How to modify drug release in paediatric dosage forms? Novel technologies and modern approaches with regard to children's population. *Int J Mol Sci.* 2019;20(13).
32. Zajicek A, Fossler MJ, Barrett JS, Worthington JH, Ternik R, Charkoftaki G, et al. A report from the pediatric formulations task force: Perspectives on the state of child-friendly oral dosage forms. *AAPS J.* 2013;15(4):1072–81.
33. Moreira M, Sarraguça M. How can oral paediatric formulations be improved? A challenge for the XXI century. *Int J Pharm.* 2020;590(July):119905.
34. Innovative delivery systems for paediatric medicines: technology landscape. Geneva: World Health Organization; Unitaid (partnership hosted by the World Health Organization); 2020.
35. Cardoso GS. Manipulados : Estratégias de Formulação na População Pediátrica. 2016.
36. Nordenmalm S, Tomasi P, Pallidis C. More medicines for children: Impact of the EU paediatric regulation. *Arch Dis Child.* 2018;103(6):557–64.
37. Van Riet-Nales DA, Schobben AFAM, Vromans H, Egberts TCG, Rademaker CMA. Safe and effective pharmacotherapy in infants and preschool children: Importance of formulation aspects. *Arch Dis Child.* 2016;101(7):662–9.
38. Rautamo M, Kvarnström K, Sivén M, Airaksinen M, Lahdenne P, Sandler N. A focus group study about oral drug administration practices at hospital wards—aspects to consider in drug development of age-appropriate formulations for children. *Pharmaceutics.* 2020;12(2):1–14.
39. Richey RH, Hughes C, Craig J V., Shah UU, Ford JL, Barker CE, et al. A systematic review of the use of dosage form manipulation to obtain required doses to inform use of manipulation in paediatric practice. *Int J Pharm.* 2017;518(1–2):155–66.
40. Martir J, Flanagan T, Mann J, Fotaki N. Recommended strategies for the oral administration of paediatric medicines with food and drinks in the context of their biopharmaceutical properties: a review. *J Pharm Pharmacol.* 2017;69(4):384–97.
41. Ranmal S.R., Barker S.A., Tuleu C. (2014) Paediatric Solid Formulations. In: Bar-Shalom D., Rose K. (eds) Pediatric Formulations. *AAPS Advances in the*

- Pharmaceutical Sciences Series, vol 11. Springer, New York, NY.
42. El-Rachidi S, LaRoche JM, Morgan JA. Pharmacists and Pediatric Medication Adherence: Bridging the Gap. *Hosp Pharm*. 2017 Feb;52(2):124-131.
  43. Ternik R, Liu F, Bartlett JA, Khong YM, Thiam Tan DC, Dixit T, et al. Assessment of swallowability and palatability of oral dosage forms in children: Report from an M-CERSI pediatric formulation workshop. *Int J Pharm*. 2018;536(2):570–81.
  44. Vallet T, Elhamdaoui O, Berraho A, Cherkaoui LO, Kriouile Y, Mahraoui C, et al. Medicines acceptability in hospitalized children: An ongoing need for age-appropriate formulations. *Pharmaceutics*. 2020;12(8):1–12.
  45. Liu F, Ranmal S, Batchelor HK, Orlu-Gul M, Ernest TB, Thomas IW, et al. Formulation factors affecting acceptability of oral medicines in children. *Int J Pharm*. 2015;492(1–2):341–3.
  46. Orubu ESF, Tuleu C. Medicines for children: Flexible solid oral formulations. *Bull World Health Organ*. 2017;95(3):238–40.
  47. Cram A, Breitzkreutz J, Desset-Brèthes S, Nunn T, Tuleu C. Challenges of developing palatable oral paediatric formulations. *Int J Pharm*. 2009;365(1–2):1–3.
  48. Synaridou MS, Morichovitou AK, Markopoulou CK. Innovative Pediatric Formulations: Ibuprofen in Chocolate-Coated Honey Core. *J Pharm Innov*. 2020;15(3):404–15.
  49. McNally G, Bunick F. Taste masking of bitter drugs for pediatric dosage forms. *Am Pharm Rev*. 2006;9(5):4–7.
  50. Pöllinger N. (2014) Pediatric Formulations in Clinical Testing and the Challenge of Final Market Formulation. In: Bar-Shalom D., Rose K. (eds) *Pediatric Formulations*. AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series, vol 11. Springer, New York, NY.
  51. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. - INFARMED. INFOMED. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/> [acedido em março de 2021].
  52. Wolska E, Kluk A, Zarazińska M, Boniecka M, Sznitowska M. Choice of excipients for gelly-like pulp prepared ex tempore “on a spoon”– “placebo” and with sartans. *Drug Dev Ind Pharm*. 2016;42(6):998–1007.
  53. Parvulet® Technology. Adare Pharmaceuticals™. Disponível em <https://www.adarepharmasolutions.com/technologies/parvulet/> [acedido em março de 2021].
  54. Mfoafo KA, Omidian M, Bertol CD, Omid Y, Omidian H. Neonatal and pediatric oral

- drug delivery: Hopes and hurdles. *Int J Pharm.* 2021;597(October 2020):120296.
55. Dahiya J, Jalwal P, Singh B. Chewable Tablets: A Comprehensive Review. *Pharma Innov J* 2015 4(5) 100-105. 2015;4(5):100–5.
  56. Taranum R, Mittapally S. Soft Chewable Drug Delivery System: Oral Medicated Jelly and Soft Chew. *J Drug Deliv Ther.* 2018;8(4):65–72.
  57. Scoutaris N, Ross SA, Douroumis D. 3D Printed “Starmix” Drug Loaded Dosage Forms for Paediatric Applications. *Pharm Res.* 2018;35(2):1–11.
  58. Bhusnure OG, Shaikh FE, Sugave BK, Kavale BS, Sayyed RA, Hucche BS. Formulation strategies for taste-masking of chewable tablets. *Indo Am J Pharm Res.* 2015;5(12):3836–49.
  59. Allen L V. Formulation of specialty tablets for slow oral dissolution. *Pharm Dos Forms Tablets, Third Ed Vol 2 Ration Des Formul.* 2008;361–81.
  60. The Pharmaceutics and Compounding Laboratory. Hard Lozenges. Disponível em <https://pharmlabs.unc.edu/labs/lozenge/hard.htm> [acedido em junho de 2021].
  61. The Pharmaceutics and Compounding Laboratory. Soft Lozenges. Disponível em <https://pharmlabs.unc.edu/labs/lozenge/soft.htm> [acedido em junho de 2021].
  62. The Pharmaceutics and Compounding Laboratory. Chewable Lozenges. Disponível em <https://pharmlabs.unc.edu/labs/lozenge/chew.htm> [acedido em junho de 2021].
  63. Comoglu T, Dilek Ozyilmaz E. Orally disintegrating tablets and orally disintegrating mini tablets—novel dosage forms for pediatric use. *Pharm Dev Technol.* 2019;24(7):902–14.
  64. Slavkova M, Breitzkreutz J. Orodispersible drug formulations for children and elderly. *Eur J Pharm Sci.* 2015;75(March):2–9.
  65. Cilurzo F, Musazzi UM, Franzé S, Selmin F, Minghetti P. Orodispersible dosage forms: biopharmaceutical improvements and regulatory requirements. *Drug Discov Today.* 2018;23(2):251–9.
  66. Badgajar BP, Mundada AS. The technologies used for developing orally disintegrating tablets: A review. *Acta Pharm.* 2011;61(2):117–39.
  67. Patil PB, More VN, Tour NS. Recent Trends in Orodispersible Tablets – An Overview of Formulation Technology and Future Prospects. *Int J Pharma Sci Res.* 2015;6(7):1056–66.
  68. Chowdary Y., M S, M MB, K A, P H. A Review on Fast Dissolving Drug Delivery Systems- A Pioneering Drug Delivery Technology. *Indian J Nov Drug Deliv.*

- 2012;4(4):252–63.
69. Sastry SV, Nyshadham JR, Fix JA. Recent technological advances in oral drug delivery - A review. *Pharm Sci Technol Today*. 2000;3(4):138–45.
  70. Gauri S, Kumar G. Fast Dissolving Drug Delivery And Its Technologies. *Pharma Innov*. 2012;1(2):34–9.
  71. Pharmaburst® Technology. SPI Pharma. Disponível em <https://www.spipharma.com/en/products/drug-delivery-systems/pharmaburst-500/> [acedido em abril de 2021].
  72. RADA SK, Kumari A. Fast dissolving tablets: waterless patient compliance dosage forms. *J Drug Deliv Ther*. 2019;9(1):303–17.
  73. Pandey P, Dahiya M. Oral Disintegrating Tablets: A Review. *International Journal of Pharma Research & Review*. 2016;5(1):50–62.
  74. Thabet Y, Klingmann V, Breitzkreutz J. Drug Formulations: Standards and Novel Strategies for Drug Administration in Pediatrics. *J Clin Pharmacol*. 2018;58(March):S26–35.
  75. Visser JC, Woerdenbag HJ, Hanff LM, Frijlink HW. Personalized Medicine in Pediatrics: The Clinical Potential of Orodispersible Films. *AAPS PharmSciTech*. 2017;18(2):267–72.
  76. Oh BC, Jin G, Park C, Park JB, Lee BJ. Preparation and evaluation of identifiable quick response (QR)-coded orodispersible films using 3D printer with directly feeding nozzle. *Int J Pharm*. 2020;584(April):119405.
  77. Bio-FX® Technology. NAL Pharma. Disponível em <http://www.nalpharma.com/technology.php?id=3&lang=en> [acedido em abril de 2021].
  78. Borges AF, Silva C, Coelho JFJ, Simões S. Oral films: Current status and future perspectives. *J Control Release*. 2015;206:1–19.
  79. Martinez Teran ME, Hoang Thi TH, Flament MP. Multi-Particulate Dosage Forms for Pediatric Use. *Pediatr Ther*. 2017;07(01).
  80. Prajapati BG, Solanki H. Recent Techniques For Oral Time Controlled Pulsatile Technology. *Internet J Third World Med*. 2012;8(1).
  81. Rosen H, Abribat T. The rise and rise of drug delivery. *Nat Rev Drug Discov*. 2005;4(5):381–5.
  82. Shidhaye S, Dhone A, Budhkar T, Surve C. Technologies in Pulsatile Drug Delivery

- System. 2012;1(4):438–45.
83. MicroPX™ Technology. Glatt. Disponível em <https://www.glatt.com/en/products/fluidized-bed-systems/micropx™-technology/> [acedido em abril 2021].
  84. Microcoat™ Technology. Fluid Pharma. Disponível em <https://www.fluidpharma.com/#About> [acedido em abril de 2021].
  85. Vismon® Technology. Losan Pharma. Disponível em <https://www.losan-pharma.de/manufacturing-services/stick-packs/pellets/> [acedido em abril de 2021].
  86. Harris D, Hermans E, Klein S, Wagner-Hattler L, Walsh J. Age-appropriate solid oral formulations for pediatric applications with a focus on multiparticulates and minitables: Summary of September 2019 EuPFI workshop. *Eur J Pharm Biopharm.* 2020;153(September 2019):222–5.
  87. Mitra B, Chang J, Wu SJ, Wolfe CN, Ternik RL, Gunter TZ, et al. Feasibility of mini-tablets as a flexible drug delivery tool. *Int J Pharm.* 2017;525(1):149–59.
  88. Aleksovski A, Dreu R, Gašperlin M, Planinšek O. Mini-tablets: A contemporary system for oral drug delivery in targeted patient groups. *Expert Opin Drug Deliv.* 2015;12(1):65–84.
  89. Lavan M, Byrn SR, Knipp G. Pediatric Formulations: Knowledge Gaps Limiting the Expedited Preclinical to Clinical Translation in Children. *AAPS PharmSciTech.* 2019;20(2).
  90. Stoltenberg I, Breikreutz J. Orally disintegrating mini-tablets (ODMTs) - A novel solid oral dosage form for paediatric use. *Eur J Pharm Biopharm.* 2011;78(3):462–9.
  91. Krause J, Müller L, Sarwinska D, Seidlitz A, Sznitowska M, Weitschies W. 3D printing of mini tablets for pediatric use. *Pharmaceutics.* 2021;14(2):1–16.
  92. Hofmanová JK, Bennett J, Coupe A, Bartlett JA, Monahan A, Batchelor HK. A novel oral syringe for dosing and administration of multiparticulate formulations: Acceptability study in preschool and school children. *Pharmaceutics.* 2020;12(9):1–15.
  93. Sympfyny™. HSD Ventures™. Disponível em <https://hs-design.com/sympfyny/> [acedido em abril 2021].
  94. Richter F. Sipping devices: New technologies. *Pharm Manuf Pack Sourcer.* 2010;(AUTUMN):82–6.
  95. XStraw®. DS Technology. Disponível em <https://d-s.technology/xstraw/> [acedido em abril de 2021].

96. Walsh J, Bickmann D, Breitzkreutz J, Chariot-Goulet M. Delivery devices for the administration of paediatric formulations: Overview of current practice, challenges and recent developments. *Int J Pharm.* 2011;415(1–2):221–31.
97. Smart Mini Tablet Dispenser. Balda Stevanato Group. Disponível em <https://www.stevanatogroup.com/en/offering/plastic-solutions/pharmaceutical-products/smts/> [acedido em abril de 2021].
98. Preis M, Öblom H. 3D-Printed Drugs for Children—Are We Ready Yet? *AAPS PharmSciTech.* 2017;18(2):303–8.
99. Januskaite P, Xu X, Ranmal SR, Gaisford S, Basit AW, Tuleu C, et al. I spy with my little eye: A paediatric visual preferences survey of 3d printed tablets. *Pharmaceutics.* 2020;12(11):1–16.
100. Melocchi A, Parietti F, Maroni A, Foppoli A, Gazzaniga A, Zema L. Hot-melt extruded filaments based on pharmaceutical grade polymers for 3D printing by fused deposition modeling. *Int J Pharm.* 2016;509(1–2):255–63.
101. Awad A, Fina F, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW. 3D printing: Principles and pharmaceutical applications of selective laser sintering. *Int J Pharm.* 2020;586:119594.
102. Fina F, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW. Selective laser sintering (SLS) 3D printing of medicines. *Int J Pharm.* 2017;529(1–2):285–93.
103. Rycerz K, Stepien KA, Czapiewska M, Arafat BT, Habashy R, Isreb A, et al. Embedded 3D printing of novel bespoke soft dosage form concept for pediatrics. *Pharmaceutics.* 2019;11(12):1–15.
104. Karavasili C, Gkaragkounis A, Moschakis T, Ritzoulis C, Fatouros DG. Pediatric-friendly chocolate-based dosage forms for the oral administration of both hydrophilic and lipophilic drugs fabricated with extrusion-based 3D printing. *Eur J Pharm Sci.* 2020;147(March):105291.
105. Tagami T, Ito E, Kida R, Hirose K, Noda T, Ozeki T. 3D printing of gummy drug formulations composed of gelatin and an HPMC-based hydrogel for pediatric use. *Int J Pharm.* 2021;594:120118.
106. Goyanes A, Madla CM, Umerji A, Duran Piñeiro G, Giraldez Montero JM, Lamas Diaz MJ, et al. Automated therapy preparation of isoleucine formulations using 3D printing for the treatment of MSUD: First single-centre, prospective, crossover study in patients. *Int J Pharm.* 2019;567(June):118497.
107. Van Riet-Nales DA, Kozarewicz P, Aylward B, de Vries R, Egberts TCG, Rademaker

CMA, et al. Paediatric Drug Development and Formulation Design—a European Perspective. *AAPS PharmSciTech*. 2017;18(2):241–9.