



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

Monique Casas

**FORMAS FARMACÊUTICAS DE USO PEDIÁTRICO: UMA REVISÃO DA  
LITERATURA COM ENFOQUE NOS ESTUDOS DE ESTABILIDADE**

Florianópolis  
2023

Monique Casas

**FORMAS FARMACÊUTICAS DE USO PEDIÁTRICO: UMA REVISÃO DA  
LITERATURA COM ENFOQUE NOS ESTUDOS DE ESTABILIDADE**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao curso de Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Giovana Carolina Bazzo.

Florianópolis

2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Casas, Monique

Formas Farmacêuticas de Uso Pediátrico : Uma Revisão da Literatura com Enfoque nos Estudos de Estabilidade / Monique Casas ; orientadora, Giovana Carolina Bazzo, 2023.  
54 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Formulações pediátricas. 3. Estabilidade. I. Bazzo, Giovana Carolina. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Farmácia. III. Título.

Monique Casas

**Formas Farmacêuticas de Uso Pediátrico:** uma revisão da literatura com enfoque nos estudos de estabilidade

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de Farmacêutico e aprovado em sua forma final pelo Curso de Graduação em Farmácia

Florianópolis, 30 de Novembro de 2023.



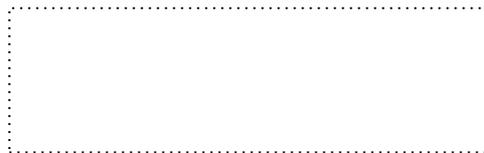
Coordenação do Curso

**Banca examinadora**



Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Giovana Carolina Bazzo.

Orientadora



Prof. Dr. Marcos Antonio Segatto Silva.

Universidade Federal de Santa Catarina



Dr<sup>a</sup> Maria Terezinha França

Universidade Federal de Santa Catarina

Florianópolis, 2023

A minha avó Valquíria, por sempre me incentivar a ir mais longe.

## AGRADECIMENTOS

A minha família, por serem minha base, apoiando incondicionalmente meus sonhos e fazendo com que fosse possível alcançá-los.

A quem esteve comigo todos os dias durante esses seis anos, sem você não seria possível chegar até aqui. Obrigada pela presença constante, pelas palavras de encorajamento e por todos os momentos compartilhados.

Aos meus amigos que tornaram os dias mais leves e foram parte essencial dessa trajetória.

À Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Giovana Carolina Bazzo, por aceitar me orientar ao longo deste trabalho. Sua dedicação e disponibilidade foram essenciais para o desenvolvimento desta pesquisa, e sou grata por todos os ensinamentos passados.

A todos os professores que cruzaram meu caminho, compartilhando conhecimento e contribuindo para minha formação profissional, expressei meu reconhecimento. Vocês foram mentores e guias, moldando meu percurso acadêmico e possibilitando que eu me tornasse uma profissional em constante busca pela excelência.

À Universidade Federal de Santa Catarina, pelo ensino público gratuito e de qualidade. Foi nesse ambiente acadêmico que encontrei as ferramentas necessárias para o crescimento intelectual e profissional.

À Polícia Científica de Santa Catarina, em especial, a equipe do Departamento de Análises Forenses de Florianópolis, por possibilitarem a realização do melhor estágio que eu poderia ter feito, por todas as conversas sobre o futuro e por todo o conhecimento compartilhado. A todos os auxiliares e peritos que me acolheram e disponibilizaram o seu tempo para me ensinar, meus mais sinceros agradecimentos.

Ao Instituto Federal de Santa Catarina – Campus Gaspar, por ter sido onde tudo começou, por me ensinarem que era possível sonhar mais alto e mais longe. Agradeço por terem sido uma segunda família e pelas amizades com colegas e professores que carrego até hoje.

A todos os profissionais farmacêuticos que conheci durante meus estágios, por possibilitarem que eu vivenciasse o dia a dia da profissão em suas diversas áreas. Suas experiências contribuíram para minha compreensão e paixão pela prática farmacêutica.

Por fim, a todos que, de alguma forma, fizeram parte dessa jornada. Este trabalho é o resultado de esforços coletivos e de apoio mútuo, e por isso, compartilho essa conquista com todos os que estiveram ao meu lado.

## RESUMO

Nos últimos anos, a falta de formulações específicas para o público pediátrico ganhou destaque nas discussões promovidas por órgãos internacionais. O aumento do uso *off-label* em crianças para suprir essa demanda e os riscos que isso traz para esse público fez com que incentivos fossem criados para promover o desenvolvimento de formulações seguras e adequadas à idade. Este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão da literatura sobre as novas formulações para uso pediátrico que vêm sendo desenvolvidas nos últimos cinco anos, para administração oral, com enfoque nos estudos de estabilidade. A pesquisa de artigos foi realizada utilizando as palavras-chave “*stability*”; “*pediatric*” e “*formulation*” e resultou em 40 artigos que se enquadravam em todos os critérios de inclusão. A partir da leitura integral dos estudos incluídos no levantamento, verificou-se uma preferência pelo desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas inovadoras. Algumas das formulações encontradas foram filmes orodispersíveis, comprimidos a base de chocolate e leite em pó. Para as formas líquidas, as inovações mais citadas incluíam o uso de nanotecnologia como forma de melhorar a estabilidade e eficácia da formulação. Ao analisar os estudos de estabilidade conduzidos, percebe-se que não há um protocolo bem definido a ser seguido e que há escassez de informações sobre o assunto voltado para o público pediátrico. Assim, destaca-se a importância de um documento específico para esse público que trate sobre estudos de estabilidade, parâmetros a serem avaliados e limites de alteração aceitáveis para garantir a segurança e qualidade das formulações que vêm sendo desenvolvidas.

**Palavras-chave:** formulações pediátricas; estabilidade; revisão.

## ABSTRACT

In recent years, the lack of specific formulations for the pediatric population has gained prominence in discussions promoted by international organizations. The increased off-label use in children to meet this demand and the associated risks have led to the creation of incentives to promote the development of safe and age-appropriate formulations. Considering this, this study aimed to conduct a literature review on new formulations for pediatric use that have been developed in the last five years, specifically for oral administration, with a focus on stability studies. The article search was conducted using the keywords “stability”, “pediatric”, and “formulation”, resulting in 40 articles that met all inclusion criteria. From a comprehensive reading of the studies included in the survey, a preference for the development of innovative solid pharmaceutical forms was observed. Some of the formulations found included orally disintegrating films, chocolate-based tablets, and powdered milk formulations. For liquid forms, the most cited innovations included the use of nanotechnology to improve the stability and efficacy of the formulation. Upon analyzing the conducted stability studies, it is evident that there is no well-defined protocol to be followed, and there is a scarcity of information on the subject specifically tailored to the pediatric population. Therefore, the importance of a specific document for this audience that addresses stability studies, parameters to be evaluated, and acceptable limits of alteration is emphasized to ensure the safety and quality of the formulations being developed.

**Keywords:** pediatric formulations; stability; review.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Quantidade de novas FF líquidas vs FF sólidas descritas na literatura de 2019 a 2023. ....	24
Figura 2: Tipos de FF Sólidas descritas nos estudos avaliados.....	25
Figura 3: Tipos e quantidades de estudos envolvendo FF Sólidas Convencionais ....	25
Figura 4: Tipos e quantidades de estudos envolvendo FF Sólidas Inovadoras .....	28
Figura 5: Tipos de FF Líquidas descritas nos estudos avaliados .....	31
Figura 6: Tipos e quantidades de estudos envolvendo FF Líquidas Convencionais e Inovadoras .....	31
Figura 7: Tipos de estabilidade avaliados nas FF Sólidas.....	39
Figura 8: Tipos de estabilidade avaliados nas FF Líquidas.....	40

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Zonas Climáticas (ICH). .....	37
Quadro 2: Condições para realização de ensaios de estabilidade (ICH). .....	38
Quadro 3: Condições sugeridas para zonas III e IV (ICH). .....	38
Quadro 4: Condições empregadas nos Estudos de Estabilidade das FF sólidas .....	40
Quadro 5: Condições empregadas nos Estudos de Estabilidade das FF líquidas.....	42

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
EC	European Commission
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
FF	Forma farmacêutica
ICH	International Council for Harmonisation
IFA	Insumo farmacêutico ativo
LLNCs	Lyotropic liquid crystalline nanoparticles
OMS	Organização Mundial da Saúde

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>16</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>19</b>
2.1	OBJETIVO GERAL.....	19
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	19
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>20</b>
<b>4</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>21</b>
4.1	FORMULAÇÕES PEDIÁTRICAS E SEUS DESAFIOS .....	21
<b>4.1.1</b>	<b>Formas farmacêuticas líquidas <i>versus</i> formas farmacêuticas sólidas.....</b>	<b>23</b>
<b>4.1.2</b>	<b>Formas farmacêuticas sólidas.....</b>	<b>24</b>
4.1.2.1	<i>Formulações convencionais .....</i>	25
4.1.2.2	<i>Formulações inovadoras .....</i>	27
<b>4.1.3</b>	<b>Formas farmacêuticas líquidas.....</b>	<b>30</b>
4.2	ESTUDOS DE ESTABILIDADE .....	34
<b>4.2.1</b>	<b>Tipos de Estudos de Estabilidade.....</b>	<b>35</b>
<b>4.2.2</b>	<b>Regulamentação Nacional e Internacional.....</b>	<b>36</b>
<b>4.2.3</b>	<b>Estudos de estabilidade conduzidos nas formulações para uso pediátrico descritas na literatura .....</b>	<b>38</b>
<b>4.2.4</b>	<b>Resultados obtidos nos trabalhos avaliados, com foco nos estudos de estabilidade 43</b>	
<b>5</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>47</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>49</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A melhora da qualidade de vida da população em geral abriu espaço para o surgimento de ações em saúde voltadas a suprir demandas de grupos específicos. Dentre estas demandas, destaca-se a necessidade do desenvolvimento de formulações que garantam a eficácia e segurança do tratamento do público pediátrico (Moreira e Sarraguça, 2020).

A carência de produtos no mercado voltados para crianças levou a um extenso uso de medicamentos *off-label* com o objetivo de suprir a falta de preparações adequadas a essa faixa etária (Rycerz *et al.*, 2019). De acordo com Ivanovska *et al.* (2014), opções alternativas de tratamento são frequentemente usadas para tornar os medicamentos indisponíveis acessíveis para crianças e/ou para ajustar as doses dos medicamentos de acordo com as necessidades individuais do paciente. Essas opções incluem a modificação das vias de administração e manipulação de formas farmacêuticas para adultos. Essa prática leva a exposição de riscos indesejáveis, visto que não há garantia de segurança e eficácia ao alterar uma formulação dessa forma.

Assim, órgãos como o *European Medicines Agency* - EMA e o *Food and Drug Administration* - FDA vem implementando regulamentações voltadas para esse assunto nos últimos anos, com o objetivo de incentivar o desenvolvimento de tratamentos, principalmente, medicamentosos, específicos para o público infantil.

Em 2017, o Comitê Pediátrico da EMA lançou um relatório de 10 anos da Regulamentação Pediátrica da União Europeia, criado a partir de encontros iniciados em 2007. Nesse relatório foram estabelecidos três pilares que tratam sobre o incentivo à pesquisa; autorização e aumento de medicamentos adequados para a idade e ampliação do acesso à informação (E. C., 2017).

Esse movimento vem trazendo resultados no mundo todo. Diversas organizações têm apresentado propostas para auxiliar na melhora do desenvolvimento de formulações pediátricas. Dentre elas, as discussões sobre o assunto na Organização Mundial de Saúde - OMS em 2008, a criação da Iniciativa de Formulações Pediátricas Europeia (EuPFI), também em 2008, e o guia para facilitar o desenvolvimento e acessibilidade de medicamentos apropriados para a idade infantil, lançado pela EMA em 2013 (EMA, 2013; OMS, 2008).

A farmacoterapia pediátrica deveria estar adaptada às necessidades das crianças, levando em consideração a idade, tamanho, condições fisiológicas e especificações do tratamento. Os medicamentos específicos para uso pediátrico são a chave para que a

administração de dose seja segura e precisa, reduzindo o risco de erros, garantindo a adesão e melhorando os resultados no tratamento (Ivanovska *et al.*, 2014).

No entanto, de acordo com Moreira e Sarranguça (2020) não é viável produzir a diversidade de formulações que seria ideal, portanto, é necessário o desenvolvimento de formas farmacêuticas apropriadas que possam ser adaptadas para toda a população pediátrica.

Para isso, os principais parâmetros para o desenvolvimento de formulações adequadas à idade incluem dosagem flexível, excipientes seguros, fácil administração do produto, palatabilidade aceitável e estabilidade em relação à luz, calor e umidade (Gerrard *et al.*, 2019).

Os desafios presentes no desenvolvimento desse tipo de formulação são diversos. Os excipientes devem ser seguros, havendo uma lista de opções limitada e poucas informações acerca do assunto. A palatabilidade é um parâmetro extremamente importante para garantir a aceitabilidade da formulação. No entanto, envolve muitas variáveis e, muitas vezes, é difícil de ser obtida (Harris *et al.*, 2020). Além disso, é de extrema importância comprovar a capacidade dessas formulações de se manterem estáveis nas condições exigidas.

A estabilidade da formulação diz respeito a sua capacidade de manter suas características químicas, físicas e microbiológicas especificadas pelo fabricante com o decorrer do tempo e sob diferentes condições de armazenamento e transporte (Brasil, 2004; Brasil, 2012; Brasil, 2019; OMS, 2017).

Como forma de mensurar esse comportamento, testes indicativos de estabilidade são aplicados com o objetivo de verificar possíveis variações dos atributos de qualidade do medicamento, estando sob influência de fatores ambientais como temperatura, umidade e exposição a luz, bem como estabelecer uma data de validade para o medicamento e as condições adequadas de armazenamento (ICH, 2018).

Segundo Bajaj, Singla e Sakhuja (2012), a realização de estudos de estabilidade é um processo complexo devido à ampla variedade de fatores que podem vir a afetar a estabilidade dos medicamentos. Por conta disso, há normas que orientam e norteiam a realização dos estudos de estabilidade. Por exemplo, no Brasil, a RDC nº 318, de 6 de novembro de 2019, da Anvisa, e guias internacionais como o estabelecido pelo *International Council for Harmonisation – ICH*.

Porém, não há resoluções que tratam, especificamente, de ensaios de estabilidade voltados para a população infantil. Considerando que o metabolismo infantil difere muito do metabolismo de um adulto por não possuírem órgãos totalmente desenvolvidos (Fernandez *et al.*, 2011), é possível que níveis de alteração de estabilidade aceitas para adultos sejam suficientes para causar danos no público infantil.

Nesse contexto, a revisão literária sobre formulações pediátricas com foco nos estudos de estabilidade é de extrema importância para que se possa verificar o que vem sendo desenvolvido nessa área nos últimos cinco anos, quais são as inovações propostas para preencher a lacuna de tratamentos pediátricos e quais estudos de estabilidade, e suas condições, vêm sendo realizados para assegurar que o uso é seguro para a faixa etária.

Além disso, é uma forma de mostrar a importância da existência de resoluções específicas sobre os estudos de estabilidade voltados ao manejo e desenvolvimento de formulações pediátricas, visto que, há muitas peculiaridades que as diferenciam de formulações para outros públicos.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão literária narrativa sobre as novas formulações para uso pediátrico que vêm sendo desenvolvidas nos últimos cinco anos, para administração oral, com enfoque nos estudos de estabilidade.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Apresentar as principais características e desafios relacionados ao desenvolvimento de formulações destinadas ao público infantil;
- Fazer um levantamento dos tipos de formas farmacêuticas pediátricas para uso oral que estão sendo desenvolvidos nos últimos 5 anos, classificando-as em formulações convencionais ou inovadoras;
- Verificar o tipo de estabilidade avaliado em cada estudo (química, física e microbiológica), considerando as formulações propostas;
- Descrever as condições empregadas nos estudos de estabilidade e averiguar se foram conduzidos de acordo com as recomendações internacionais (ICH);
- Realizar uma discussão sobre os principais resultados encontrados, com enfoque na relação entre o tipo de forma farmacêutica e os resultados de estabilidade obtidos.

### 3 METODOLOGIA

O trabalho tratou-se de uma revisão de literatura sobre formulações pediátricas com foco nos estudos de estabilidade. Para a busca de artigos foram utilizadas as bases de dados PubMed/MEDLINE e *Science Direct*. O Google Acadêmico também foi utilizado para pesquisas pontuais.

A captação de artigos foi feita a partir das palavras-chave: *pediatric, formulation e stability*. A pesquisa foi feita apenas com os termos em inglês que deveriam constar no título, no resumo do trabalho ou nas palavras chaves.

Como critérios de inclusão e exclusão, foram aplicados filtros para limitar os resultados pela data de publicação, sendo aceitos artigos que tenham sido publicados entre 2019 e 2023. Além disso, os estudos selecionados abordaram apenas formulações pediátricas de via oral. As palavras-chave foram organizadas por meio dos operadores booleanos: “AND”, “OR” e “NOT” visando otimizar a busca de artigos aptos a participar da revisão.

A busca resultou em 40 artigos que foram lidos integralmente e organizados em uma tabela no Excel para facilitar a visualização e extração dos dados. A partir disso, foram construídos gráficos e quadros com os dados brutos obtidos e uma análise e discussão acerca dos estudos mais relevantes.

## 4 REVISÃO DA LITERATURA

### 4.1 FORMULAÇÕES PEDIÁTRICAS E SEUS DESAFIOS

A população pediátrica é um grupo diverso que engloba várias fases do desenvolvimento. Abrange desde o recém-nascido até adolescentes, sendo fases que diferem muito entre si e apresentam demandas específicas no âmbito das formulações farmacêuticas. Diversos autores afirmam que classificar esse grupo apenas pela idade não é suficiente e deve-se considerar fatores como desenvolvimento físico, maturidade dos órgãos, fisiopatologia, entre outros (Moreira e Sarranguça, 2020).

Para garantir um tratamento efetivo para esse grupo de pacientes uma diversidade de formulações seria necessária, porém as formulações existentes no mercado atual não são suficientes para que isso ocorra. Além disso, não é viável para a indústria produzir uma gama de formulações e dosagens que atenderiam a todas as demandas existentes dentro da população pediátrica (Ivanovska *et al.*, 2014).

A falta dessas preparações apropriadas levou a um aumento preocupante do uso *off-label* de medicamentos nos últimos anos. Opções alternativas de tratamento são frequentemente usadas para tornar os medicamentos indisponíveis acessíveis para crianças e/ou para ajustar as doses dos medicamentos de acordo com as necessidades individuais do paciente. Essas opções incluem as formulações extemporâneas com modificação das vias de administração; manipulação de formas farmacêuticas para adultos; segmentação de comprimidos e supositórios; dispersão de cápsulas abertas ou comprimidos triturados em água, líquido ou alimentos. Essa prática é problemática, pois os dados disponíveis acerca dessas manipulações são limitados, podendo impactar na estabilidade, biodisponibilidade, farmacocinética, farmacodinâmica, precisão de dosagem, tolerabilidade e reprodutibilidade da formulação (Ivanovska *et al.*, 2014; Rycerz *et al.*, 2019; Zhu *et al.*, 2022).

Por exemplo, as formulações extemporâneas consistem na manipulação de medicamentos prontos para obtenção de uma nova forma líquida com a dose desejada. Durante o preparo é comum a adição de excipientes como conservantes e agentes adoçantes ou aromatizantes. Essa prática por si só já se configura como um risco. Isso pois, segundo Dahmash *et al.* (2021), ingredientes inativos geralmente considerados seguros em adultos, podem não ser adequados e permitidos para uso pediátrico. Alguns excipientes, como etanol e propileno glicol, comumente usados em medicamentos para adultos apresentam elevada toxicidade e problemas de segurança em crianças, especialmente neonatos.

Com essa prática tornando-se mais comum e trazendo riscos aos pacientes, surge, cada vez mais, a necessidade de incentivo ao desenvolvimento de novas formas farmacêuticas (FF) pediátricas que sejam apropriadas para o grupo e atendam suas necessidades (Ivanovska *et al.*, 2014). Considerando a inviabilidade de atender integralmente todas as demandas, pesquisadores, órgãos regulatórios e instituições definiram os principais parâmetros que devem ser seguidos no desenvolvimento de formulações apropriadas, sendo eles: dosagem flexível, excipientes aceitáveis, ser de fácil administração e ter boa palatabilidade (Gerrard *et al.*, 2019). Além desses parâmetros, também deve-se levar em consideração a existência de preferências geográficas e culturais.

Um desafio é a necessidade de uso de excipientes considerados seguros para crianças. É preciso que os excipientes utilizados nas formulações tenham perfis de segurança satisfatórios na população de pacientes a que se destina (Harris *et al.*, 2020). Portanto, para o público infantil, devem ser escolhidos com cautela redobrada, de acordo com os princípios de precaução preconizados pelas agências internacionais de saúde (Alarie *et al.*, 2019). Diversos ingredientes não ativos considerados seguros para adultos, não foram validados para uso pediátrico e podem apresentar toxicidade acima da esperada, principalmente com uso crônico, levando a riscos de segurança para o paciente (Cuzzolin, 2018; Ivanovska *et al.*, 2014; Turner *et al.*, 2014).

O uso de conservantes é comum em preparações multidose. Porém, a maioria dessas substâncias possui dados limitados quanto aos níveis de segurança para exposição infantil. Assim, é necessário encorajar a indústria farmacêutica a desenvolver formulações pediátricas estáveis microbiologicamente e livres de conservantes (EMA, 2013; Ivanovska *et al.*, 2014).

Essas especificações resultam em um custo de produção mais elevado para a indústria e, conseqüentemente, um processo menos atrativo economicamente, havendo a necessidade de criar incentivos para o desenvolvimento de novas formulações (Harris *et al.*, 2020).

Por conta disso, desde 2007, órgãos internacionais como FDA e EMA promovem encontros para que esse incentivo seja possível, resultando em revisão de normativas e criação de novas iniciativas (Moreira e Sarraguça, 2020). Em 2017, o Comitê Pediátrico da EMA lançou um relatório de 10 anos da Regulamentação Pediátrica da União Europeia, criada a partir desses encontros iniciados em 2007. Nesse relatório foi estabelecido três pilares com objetivos voltados ao desenvolvimento de formulações pediátricas: incentivar a pesquisa e desenvolvimento de qualidade para formulações pediátricas; assegurar que, com o tempo, todos os medicamentos usados em crianças sejam autorizados para tal e adequados para a idade; e

aumentar a disponibilidade de informações medicamentos voltados para o público infantil (E. C., 2017).

Esse movimento vem trazendo resultados no mundo todo. Diversas organizações têm apresentado propostas para auxiliar na melhora do desenvolvimento de formulações pediátricas. Dentre elas, têm-se as discussões na OMS desde 2008, a criação da Iniciativa de Formulações Pediátricas Europeia (EuPFI), também em 2008, e o guia para facilitar o desenvolvimento e acessibilidade de medicamentos apropriados para a idade infantil, lançado pela EMA em 2013 (EMA, 2013; OMS, 2008).

No levantamento feito no presente trabalho, percebeu-se que as pesquisas publicadas a partir desse movimento vêm trazendo inovações para contornar os desafios relacionados às formulações pediátricas. Conceitos como doses “sob medida” ou “pediátricas” estão emergindo como alternativa às doses pediátricas ajustadas convencionais. Formulações inovadoras ganharam espaço nas publicações como forma de atender aos critérios de aceitabilidade definidos nos últimos anos e vêm apresentando bons resultados nas fases de desenvolvimento com uma perspectiva positiva para o futuro (Zhu *et al.*, 2022).

Apesar disso, é importante acompanhar os estudos que estão sendo realizados para garantir que essas formulações cumpram as exigências estabelecidas pelos órgãos regulatórios e garantam a segurança da população pediátrica, bem como a eficácia do tratamento.

#### **4.1.1 Formas farmacêuticas líquidas versus formas farmacêuticas sólidas**

Um dos pontos a ser considerado no planejamento de novas formulações é a via de administração e o grande grupo no qual se enquadra a formulação, visto que isso impacta nas características finais do produto.

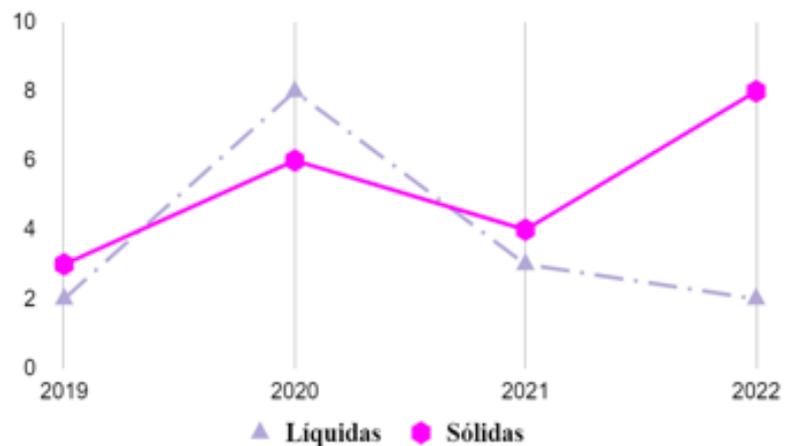
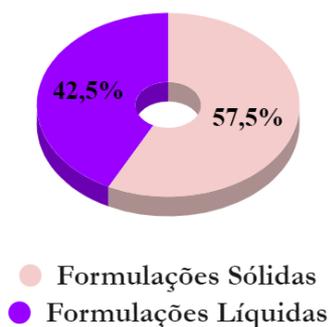
Comumente, a via oral costuma ser a mais escolhida para administração de medicamentos em geral pela praticidade e por não exigir técnicas de administração complexas. Para essa via, formas líquidas são as mais encontradas no mercado e consideradas mais adequadas para administração em crianças (Immohr *et al.*, 2017). Apesar disso, apresentam desvantagens para a produção pois são volumosas e de difícil transporte, requerem manuseio cuidadoso e possuem condições específicas de armazenamento. Além disso, em forma líquida, o fármaco é mais suscetível a reagir com os excipientes e degradar, e a formulação é mais susceptível ao crescimento microbiano, levando à necessidade de uso de conservantes, cuja utilização em formulações para uso infantil deve ser criteriosa (Moreira e Sarraguça, 2020).

Esses pontos levam a procurar por outras formas farmacêuticas que possam ser utilizadas. Diversas pesquisas e iniciativas buscam desenvolver FF sólidas de fácil ingestão voltadas para o público infantil (Strickley, 2019). Isso pois, elas apresentam características vantajosas como por exemplo, serem mais fáceis de transportar, ter maior estabilidade e maior versatilidade para se adequar aos ingredientes ativos, facilitando o manejo dos estudos de novas formulações. Porém, a dificuldade de engolir e a baixa palatabilidade são aspectos difíceis de contornar e que precisam ser superados pelos pesquisadores para que haja sucesso na escolha dessa FF (Immohr *et al.*, 2017; Moreira e Sarraguça, 2020).

Ao analisar 40 estudos publicados nos últimos cinco anos (Figura 01) é possível verificar uma tendência na escolha do desenvolvimento de fórmulas sólidas, que representam 57,5% dos estudos selecionados neste trabalho, enquanto as líquidas aparecem em 42,5% dos artigos. Também é possível verificar um crescimento da preferência por essa FF ao longo dos anos completos, até 2022, enquanto há diminuição no número de FF líquidas. Isso contrasta com o cenário do mercado atual, no qual segundo Li *et al.* (2019), há um predomínio de formulações líquidas convencionais, sendo um indicativo da busca por mudanças que está sendo feito em prol de novas alternativas para formulações pediátricas.

**Figura 1: Quantidade de novas FF líquidas vs FF sólidas descritas na literatura de 2019 a 2023.**

FF Líquidas vs FF Sólidas



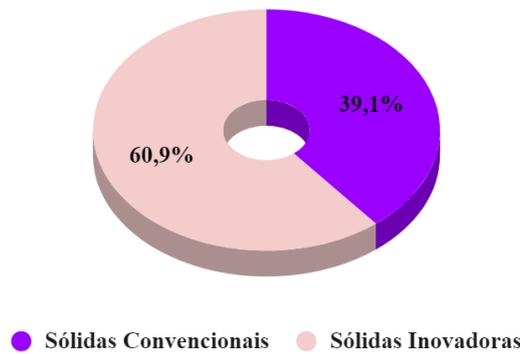
Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

#### 4.1.2 Formas farmacêuticas sólidas

Visto que as principais desvantagens das FF sólidas para os pacientes pediátricos são a dificuldade de deglutição e a palatabilidade, esses são os pontos cruciais para o desenvolvimento deste tipo de formulação. Assim, estudos recentes têm demonstrado que as

FF sólidas mais apropriadas para o público infantil são aquelas com tamanho reduzido, como mini-comprimidos, sistemas multiparticulados, além dos filmes e comprimidos mastigáveis que possuem melhor palatabilidade (Matawo *et al.*, 2020). Isso vai de acordo com os dados (Figura 02) encontrados na análise desta revisão, visto que, das 23 formulações sólidas analisadas, 60,9% são formulações consideradas inovadoras, como as citadas acima, enquanto apenas 39,1% são formulações convencionais como cápsulas e pós.

**Figura 2: Tipos de FF Sólidas descritas nos estudos avaliados**



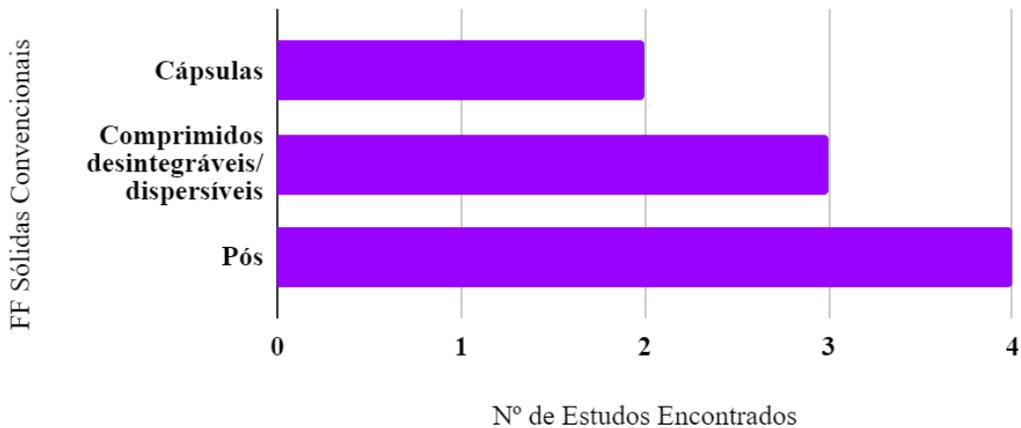
Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

#### 4.1.2.1 Formulações convencionais

As formulações sólidas convencionais são as mais conhecidas e disponíveis no mercado. No levantamento realizado acerca dos tipos de formas convencionais usadas nos estudos (Figura 03) pode-se verificar a utilização de pós para suspensão, cápsulas e

**Figura 3: Tipos e quantidades de estudos envolvendo FF Sólidas Convencionais**

comprimidos dispersíveis ou desintegráveis.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

Os pós para suspensão foram os mais mencionados, aparecendo em quatro estudos da revisão. De acordo com os autores, a forma de pó para suspensão é vantajosa ao combinar características de pó e líquido. Isso pois, a formulação em período de armazenamento antes do uso é feita na forma de pó, garantindo uma maior estabilidade e facilidade no transporte. Ao mesmo tempo, ao ser reconstituído, a formulação líquida torna-se mais fácil de ser administrada em crianças, tendo, também, dose flexível (Hasson, 2022).

Outra motivação dos autores que selecionaram essa formulação é baseada no aumento do uso *off-label*. Segundo Saito *et al* (2022), diversos medicamentos costumam ser reduzidos a pó para possibilitar a administração pediátrica e esse tipo de manipulação expõe o público infantil a riscos desnecessários. Assim, estudos de desenvolvimento com formulações em pó almejam uma forma farmacêutica que evite a prática da manipulação extemporânea, tendo a possibilidade de uso de uma formulação que foi submetida a estudos de estabilidade, garantindo a qualidade do produto e a segurança dos pacientes.

Como desvantagens para esse tipo de formulação há o curto período de validade após a reconstituição, pois a estabilidade da suspensão é baixa e sofre degradação (Hasson, 2022). Além disso, há os riscos trazidos pela chance de sedimentação, podendo haver sub ou superdosagem pela má distribuição de partículas caso a agitação não seja feita da forma correta (Querin *et al.*, 2023).

Os comprimidos desintegráveis oralmente ou dispersíveis em água apareceram em três dos estudos analisados. Para esses autores, um comprimido que se desintegra oralmente em poucos segundos seria uma alternativa para uma formulação pediátrica adequada, visto que garantiria uma forma com dose fixa e com boa estabilidade, evitando os problemas de deglutição apresentados pelos comprimidos (Juan *et al.*, 2023; Suárez-González *et al.*, 2020). Essa forma também foi apresentada pela OMS no “*Report of the Informal Expert Meeting on Dosage Forms of Medicines for Children*” em 2008 e classificada como promissora na busca pela melhoria de acesso ao tratamento infantil seguro.

Ainda de acordo com Suárez-González *et al.* (2020), essa FF é uma boa alternativa para IFAs que não são estáveis em formas líquidas, sendo uma opção para oferecer tratamento pediátrico seguro e eficaz para diversas patologias graves, como a tuberculose.

Para Lura *et al.* (2019) a dificuldade dessa formulação é manter o tamanho dentro dos parâmetros para uso infantil. Visto que, há a adição de excipientes necessários para que haja a completa desintegração oral do comprimido, é preciso desenvolver uma formulação que tenha essas propriedades, seja estável e que se converta em um produto final com tamanho pequeno. Nesse estudo é abordado o uso de excipientes coprocessados como uma solução a esse desafio.

Nesse caso, vários excipientes são processados para se tornar um único excipiente pronto para uso, o que diminui a necessidade de uso de vários ingredientes sem perder suas propriedades.

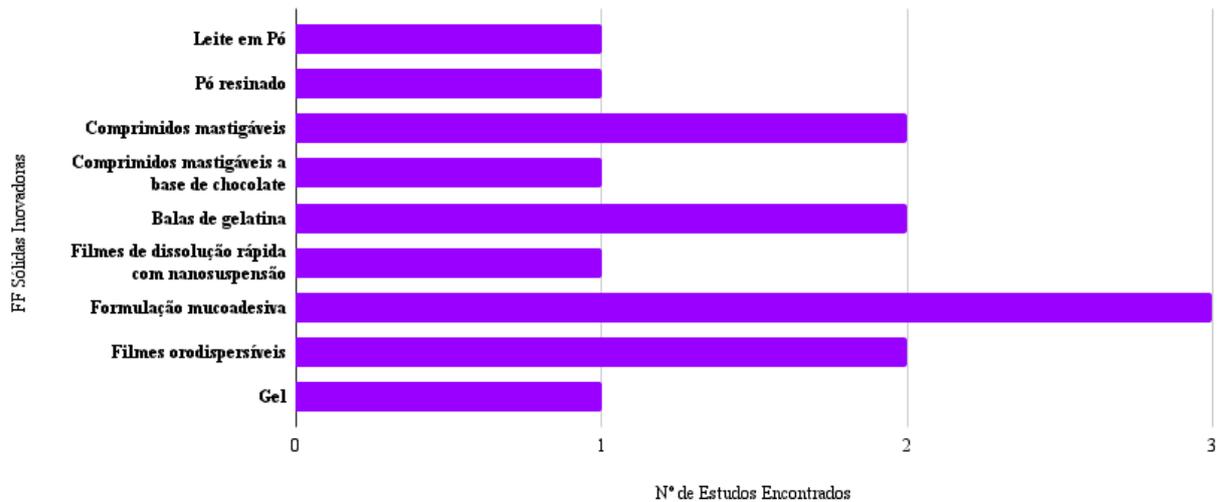
Esse problema também foi citado em outro estudo que abordou essa FF (Suárez-González *et al.*, 2020). Porém, nesse caso foi feito uso de comprimidos dispersíveis em água justificando essa mudança por conta do tamanho do comprimido final, que por ser muito grande poderia trazer risco de engasgo para os pacientes recém-nascidos.

Por fim, as cápsulas foram utilizadas em dois estudos de revisão. Ambos (Wasilewski *et al.*, 2022; Todorovic *et al.*, 2023) citam a necessidade de avaliar as formulações em cápsulas por conta do seu uso extemporâneo exacerbado em ambientes de saúde. Segundo Wasilewski *et al.* (2022), alguns prescritores têm preferência por microcápsulas, principalmente, para crianças de baixo peso, por evitar o uso de conservantes e administração de líquidos hiperosmóticos. Nesse sentido, foi feita a avaliação de segurança e estabilidade dessa forma farmacêutica com pós comerciais para que haja dados quanto ao seu uso na população pediátrica, mimetizando o processo feito no uso extemporâneo, no qual há produção de microcápsulas a partir da maceração de comprimidos.

#### 4.1.2.2 *Formulações inovadoras*

As formulações inovadoras possuem tipos variados, podendo incluir substâncias resinadas e formulações alimentícias. São formas menos comuns no mercado atual, mas que vêm ganhando destaque nos estudos de desenvolvimento. O levantamento realizado (Figura 04) considerou 14 formulações como inovadoras e conforme mencionado acima, apresentaram-se em formas mais diversificadas que o primeiro grupo analisado.

**Figura 4: Tipos e quantidades de estudos envolvendo FF Sólidas Inovadoras**



**Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.**

Seis dos estudos avaliados apresentaram como proposta de forma farmacêutica os filmes poliméricos. As formulações mucoadesivas de liberação prolongada foram utilizadas em três deles. São formulações a base de polímeros, finas e flexíveis e com dose fixa que podem ser aplicadas nas mucosas da região bucal e esôfago. Gaber *et al.* (2020) e Laquintana *et al.* (2019) afirmam que há tratamentos que exigem uma administração de dose em intervalos de tempo pequenos para atingirem o efeito desejado, assim a administração de formas sólidas causa desconforto exacerbado e algumas formas líquidas apresentam baixa palatabilidade.

Nesses casos, filmes mucoadesivos podem ser usados como um meio de aumentar o tempo de liberação do fármaco, evitando o desconforto de múltiplas administrações aos pacientes pediátricos. Como desvantagem, algumas substâncias utilizadas para compor o filme podem causar irritação local, devendo-se adaptar a formulação para que não cause esse efeito adverso durante o uso (Gaber *et al.*, 2020; Laquintana *et al.*, 2019)

Além dos sistemas mucoadesivos para longa liberação, dois estudos abordaram filmes orodispersíveis para liberação rápida. Ma *et al.* (2020) buscaram desenvolver um filme sublingual de rápida dispersão de everolimus. Nesse caso, o fármaco é altamente insolúvel em água e de difícil manejo para formulação líquida. As opções de FF sólidas possuem excipientes tóxicos para crianças, devendo ser evitadas. A opção trazida pelos autores seria segura para esse público, com alta biodisponibilidade e de fácil uso.

Matawo, Adeleke e Wesley-Smith (2020) propuseram um filme orodispersível de rápida liberação como forma de tratamento para tuberculose. Para justificar o estudo são citadas as desvantagens já apontadas na revisão sobre as FF líquidas e sólidas. Nesse sentido, o estudo

propõe os filmes orodispersíveis como solução para esses problemas. Sendo uma formulação de fácil uso em qualquer lugar, sem necessidade de ingestão com água, sem risco de engasgamento, sem necessidade de assistência especializada para o uso e de fácil transporte.

Por fim, Elshafeey e El-Dahmy (2021) abordaram filmes orodispersíveis empregando nanosuspensão. O uso da nanotecnologia aplicada aos filmes é apresentado como uma forma de diminuir o uso de excipientes nas formulações, melhorando, também, a solubilidade do fármaco e aumentando sua biodisponibilidade.

Comprimidos mastigáveis foram descritos em dois artigos. Hove *et al.* (2023) realizou um estudo comparando diversas formas farmacêuticas para a seleção da forma ideal para o seu estudo. Segundo os autores, no caso de tratamentos que necessitam de comprimidos maiores, o uso de comprimidos mastigáveis é uma opção interessante de escolha. Isso pois, ele mantém as vantagens das FF sólidas sem a necessidade de deglutição de um comprimido duro inteiro. Também é possível adaptá-lo para o uso em crianças menores que não podem mastigar o comprimido ao adicionar água à formulação antes da administração para que se torne uma pasta de fácil deglutição. Como desvantagem, há a necessidade de melhora da palatabilidade nessa forma farmacêutica, o que implica no uso de excipientes com sabor para mascarar o gosto.

Ainda, a formulação de comprimido mastigável contendo mebendazol desenvolvida por Hove *et al.* (2023) foi o único estudo incluído no levantamento que declarou ter conseguido pré-qualificar seu produto pela submissão na OMS. A partir disso foi possível incluir o comprimido mastigável em programas sociais, resultando na distribuição do medicamento em mais de 20 países.

Por seguinte, alguns estudos incluídos na revisão abordaram formulações com um princípio alimentício para melhorar aspectos de palatabilidade dos medicamentos. Shah *et al.* (2022) desenvolveram um leite em pó para administração de paracetamol. Os autores consideraram a necessidade de melhora da palatabilidade de formulações contendo o fármaco e aplicaram técnicas de *spray dryer* em um líquido à base de leite para o desenvolvimento. Esse tipo de FF também aumenta a aceitabilidade ao tratamento por conta da aparência e gosto similar ao leite comum. Além disso, a formulação é fonte de nutrientes presentes no alimento.

O estudo de Tang *et al.* (2021) utilizou chocolate como princípio alimentício da formulação. De acordo com os autores, o objetivo era utilizar a FF em fármacos com sabor difícil de ser mascarado com os excipientes disponíveis no mercado, como o tramadol e o midazolam. Assim, comprimidos à base de chocolate (CDS) foram desenvolvidos em formato de barras de chocolate comum. Para neonatos, há a possibilidade de derreter a formulação em água quente para que se torne líquida e facilite a administração.

Dois artigos abordaram balas de gelatina como formulação inovadora. O objetivo segue sendo a melhora da palatabilidade de fármacos com sabor mais acentuado e difícil de mascarar. Karaiskou, Kouskoura e Markopoulou (2020) desenvolveram uma bala macia com polímero gelificante para administração de cloridrato de metoclopramida. Gomaa e Ayoub (2021) utilizaram o mesmo tipo de FF para possibilitar a administração de vardenafila em pacientes pediátricos com síndrome do intestino irritável com uma dosagem adequada ao tratamento.

Tais formulações apresentam como desvantagem o risco de superdosagem, visto que por serem similares a alimentos podem ser ingeridas em grandes quantidades. Assim, devem ser administradas com cautela e mantidas longe do alcance de crianças (Ivanovska *et al.*, 2014).

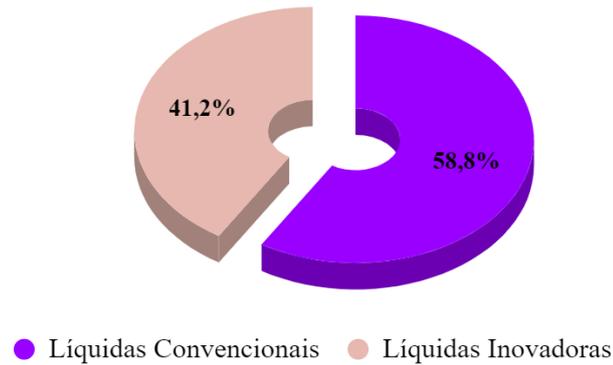
Complexos resinados são uma formulação inovadora que vêm sendo aplicada para trazer melhorias em diversos tratamentos. As resinas são polímeros orgânicos inertes que podem conter fármacos ionizáveis formando um complexo capaz de realizar troca iônica com o fluido corporal. Isso melhoraria a biodisponibilidade do medicamento no organismo e diminuiria a chance de efeitos adversos. Guimarães *et al.*, 2022 aplicou essa tecnologia em formulações pediátricas com o fármaco cloroquina como forma de melhorar a palatabilidade e a estabilidade. Isso pois não há tratamento para malária específico para a população pediátrica e o fármaco em questão possui um sabor forte e difícil de ser mascarado. O levantamento feito na revisão encontrou apenas um estudo abordando essa FF, resultando em poucos dados para discussão. Apesar disso, o uso de resinas se apresenta como uma linha promissora para formulações pediátricas.

Por fim, um estudo abordou a FF gel como veículo para micropartículas. Mawazi *et al.* (2019) aplicou micropartículas contendo carbamazepina em uma base com gelificante. Essa formulação manteria as vantagens da suspensão de possuir dose flexível, sem os riscos da precipitação, bem como, as vantagens do comprimido no modo de liberação prolongada. Segundo os autores, a análise *in vitro* se mostrou promissora, necessitando de mais estudos para aplicação pediátrica.

#### **4.1.3 Formas farmacêuticas líquidas**

Enquanto as FF inovadoras vêm se destacando nas formas sólidas, a análise dos estudos de FF líquidas mostra um comportamento diferente. Segundo a revisão realizada (Figura 05), dos 17 estudos que abordaram o desenvolvimento de formulações líquidas, 58,8% abordaram formas convencionais, enquanto 41,2% focaram em formas inovadoras.

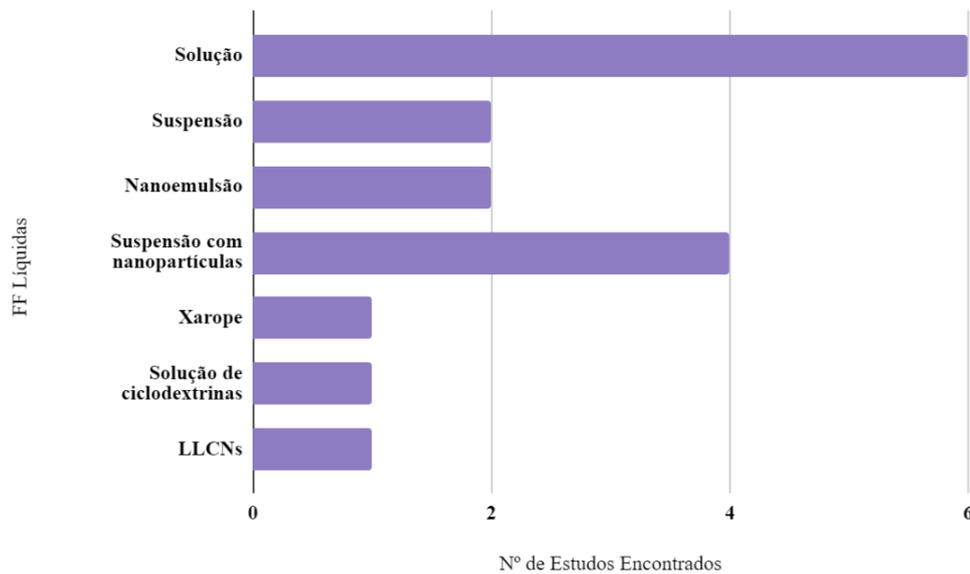
**Figura 5: Tipos de FF Líquidas descritas nos estudos avaliados**



**Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.**

Quanto aos tipos utilizados, as soluções foram as mais citadas (Figura 06), sendo consideradas convencionais. Nas formulações inovadoras, observou-se uma preferência pelo emprego da nanotecnologia como modo de trazer melhorias às formulações, na forma de suspensões e emulsões pediátricas.

**Figura 6: Tipos e quantidades de estudos envolvendo FF Líquidas Convencionais e Inovadoras**



**Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.**

Um total de seis estudos abordaram o uso de soluções na pediatria. Para Ogbonna *et al.* (2022), as formulações líquidas promovem máxima flexibilidade na dosagem, podendo ser adequada a todas as idades. Dentre elas, há uma preferência pela solução por conta da sua maior estabilidade física e facilidade de manejo. Não há riscos causados por sedimentação e não é

necessário adicionar grandes quantidades de açúcares (Cirri *et al.*, 2020; Hinterlang *et al.*, 2022).

A maioria dos estudos sobre soluções não buscam novas formulações de fato. O foco é o aprimoramento para adequá-las às necessidades do público infantil. Além disso, há uma grande preocupação em desenvolver formulações para fármacos que não possuem uma versão pediátrica, chamados de formulações órfãs, com excipientes seguros e que garantam a adesão do tratamento (Ogbonna *et al.*, 2022).

Os autores citam os desafios do desenvolvimento dessa FF. Por exemplo, a quantidade de líquido por dose não deve ser maior do que 5 ou 10 mL a depender da idade, isso faz com que seja necessária uma maior concentração do fármaco no líquido evidenciando seu sabor amargo. Assim, é necessária uma boa estratégia para a palatabilidade que seja segura para a idade (Lopalco *et al.*, 2019; Ogbonna *et al.*, 2022).

Por seguinte, dois artigos trataram de suspensões. A justificativa dos autores pela escolha dessa forma farmacêutica é similar a dos estudos que abordaram soluções. Dentre as formulações convencionais, as líquidas são as mais eficazes para administração em crianças, sendo a escolha de preferência em diversos estudos. A escolha da suspensão se dá pelas características do fármaco abordado por cada autor. No caso desses estudos, trata-se de fármacos pouco solúveis em água. Assim, as suspensões são uma alternativa, visto que o ingrediente ativo fica suspenso em uma base adequada (Boscolo *et al.*, 2021; Mershati *et al.*, 2021).

As desvantagens também se comparam às das soluções, especialmente pela dificuldade de melhorar a palatabilidade da formulação utilizando apenas os excipientes autorizados para uso infantil. No caso das suspensões, há também o problema da necessidade de agitação que exige uma técnica correta para que as partículas fiquem dispersas de forma uniforme e garantam a dose necessária no tratamento (Boscolo *et al.*, 2021; Mershati *et al.*, 2021).

O xarope é uma forma líquida que faz uso de açúcares como grande parte da sua composição. Um estudo realizou tentativas de uso de bases de xarope para adequar as formulações ao uso pediátrico, como forma de melhorar a palatabilidade e aceitação da formulação. Porém, segundo Cavelier *et al.* (2023) o uso em grandes quantidades levou a um produto final com alto nível de açúcares, não sendo adequado para a finalidade. Assim, a opção de escolha foi utilizar caldas de açúcar em pouca quantidade, sendo um teor menor do que 45%, levando a uma solução como escolha final.

Tratando-se de formulações inovadoras, apenas um estudo não fez uso de nanotecnologia. Cirri *et al.* (2020) utilizou o fármaco hidroclorotiazida, que possui baixa

solubilidade em água, tendo como objetivo desenvolver uma solução. Para tanto, o fármaco foi incorporado em ciclodextrinas para adição na formulação. Esse oligossacarídeo foi inserido para melhorar a solubilidade do fármaco e a estabilidade final da solução. Além disso, também foram utilizados polímeros com o mesmo intuito. As ciclodextrinas formam complexos com fármacos lipofílicos pois possuem uma superfície hidrofílica e uma cavidade central hidrofóbica. Essa complexação resulta na melhora da solubilidade, sendo aprimorada com a inclusão de polímeros solúveis em água por conta do sinergismo do sistema. Essa seria uma forma menos complexa de melhorar a estabilidade de formulações em comparação à nanotecnologia, por exemplo, que é um processo com custo mais elevado e com menor acesso em regiões menos desenvolvidas. Portanto, as ciclodextrinas oportunizam um aumento na gama de fármacos disponíveis em forma líquida para administração ao público infantil. Como ponto negativo, há que a quantidade de fármacos que podem ser encapsulados em ciclodextrinas é limitada visto que os parâmetros aceitos de polaridade e peso molecular são estreitos (Cirri *et al.*, 2020; Fan *et al.*, 2020).

O método inovador mais citado para formas líquidas foi o uso de nanotecnologia. Ao todo sete estudos abordaram maneiras de empregar essa tecnologia como forma de melhorar características da formulação como palatabilidade, solubilidade e estabilidade (Giaretta *et al.*, 2019).

Quatro destes estudos buscaram desenvolver nanopartículas na forma de suspensão. Segundo Krieser *et al.* (2020) a nanoencapsulação não só possibilitou estabilizar a formulação como também permitiu a incorporação a uma forma líquida sem uso de álcool, açúcar ou antioxidantes, diminuindo a quantidade de ingredientes inativos necessários. Além disso, o uso de nanopartículas tem o potencial de reduzir efeitos de toxicidade aguda dos fármacos e eventuais irritações que o uso pode causar, sendo um grande aliado para o desenvolvimento de antirretrovirais para uso pediátrico (Bianchin *et al.*, 2020).

Dois autores fizeram uso de nanoemulsões. Dai *et al.* (2020) tinham como objetivo desenvolver um sistema auto nanoemulsionante para melhorar a absorção oral de fármacos moderadamente solúveis em água. Esse tipo de sistema é capaz de formar nanoemulsões estáveis logo após dispersão em fluido gástrico ou intestinal. Isso melhoraria a adesão ao tratamento pediátrico com anti-epiléticos, que exigem altas doses diárias do fármaco, por aumentar a biodisponibilidade com redução da dose.

Garcia Becerra *et al.* (2023) fizeram uso de nanoemulsão para suplementação de coenzima Q10 em pacientes pediátricos. Isso porque se trata de um composto lipofílico de difícil solubilização em fórmulas infantis e com baixa absorção intestinal em meio líquido. A

alternativa para desenvolver uma forma líquida que fosse adequada a bebês que apresentem deficiência seria fazer uso da nanotecnologia. Para esses autores, a nanoemulsão obteve resultados satisfatórios ao ser comparada com suspensões convencionais, sendo uma alternativa de tratamento pediátrico, principalmente para crianças menores de 5 anos (Dai *et al.*, 2020; Garcia Becerra *et al.*, 2023)

Por fim, um artigo fez uso de LLCNs, nanopartículas de cristais líquidos liotrópicos como forma de mascarar o sabor amargo de formulações pediátricas e melhorar a adesão ao tratamento. Esses cristais são moléculas anfifílicas que formam super agregados com grandes superfícies de contato, podendo ser usadas para encapsulação de fármacos. Isso isolaria os compostos evitando contato com as papilas gustativas e consequentemente melhorando a palatabilidade da formulação. Apesar de promissor, os autores afirmam que é necessário realizar mais estudos para verificar se não há vazamento dos fármacos encapsulados levando a falha do método por conta da instabilidade coloidal apresentada pelos LLCNs (Fan *et al.*, 2020).

## 4.2 ESTUDOS DE ESTABILIDADE

A estabilidade refere-se à capacidade do medicamento em manter suas características químicas, físicas e microbiológicas especificadas pelo fabricante com o decorrer do tempo e sob diferentes condições de armazenamento e transporte (Brasil, 2004; Brasil, 2012; OMS, 2017).

Os estudos de estabilidade têm como objetivo verificar possíveis variações dos atributos de qualidade do medicamento, estando sob influência de fatores ambientais como temperatura, umidade e exposição à luz, bem como estabelecer uma data de validade para o medicamento e as condições adequadas de armazenamento (ICH, 2018).

Segundo Bajaj, Singla e Sakhuja (2012), a realização de estudos de estabilidade é considerado um processo complexo devido à ampla variedade de fatores que podem vir a afetar a estabilidade dos medicamentos. Em razão disso, existe uma classificação da estabilidade em diferentes tipos, de acordo com as características das alterações sofridas pelo medicamento ao longo do tempo: estabilidade química; física; microbiológica; terapêutica e toxicológica.

A estabilidade química está relacionada à capacidade do medicamento de não sofrer modificações resultantes de reações químicas de degradação do fármaco (como oxidação-redução, hidrólise etc.) e à manutenção do teor de ativo. A degradação do fármaco pode levar a um comprometimento do efeito terapêutico e da segurança do medicamento. Esse tipo de estabilidade se correlaciona diretamente com a estabilidade terapêutica, que diz respeito à

manutenção do efeito terapêutico esperado, e com a estabilidade toxicológica, que está relacionada à ausência de efeitos tóxicos do medicamento causados por possíveis produtos de degradação (Silva *et al.*, 2009).

Os estudos de estabilidade física verificam alterações nas características físicas que podem ocorrer durante o armazenamento e transporte. Essas alterações podem ser causadas por impacto, vibração, abrasão e flutuações de temperatura. Isso pode levar a prejuízo na aparência do produto ou redução de eficácia (Bajaj, Singla e Sakhuja, 2012). Já a estabilidade microbiológica, segundo Dao *et al.* (2018), está relacionada à manutenção dos padrões microbiológicos do produto, dentro dos limites aceitáveis, e auxilia na verificação da eficácia do sistema conservante utilizado na formulação.

Além disso, diferentes fatores podem levar a alterações do medicamento durante o estudo de estabilidade, podendo ser extrínsecos ou intrínsecos. Os fatores extrínsecos abrangem as condições de estocagem e transporte, levando a alterações nos medicamentos por conta da exposição à temperatura, luz, umidade e ar. Isso pode influenciar o efeito terapêutico como, por exemplo, a elevação da temperatura acelerando reações de degradação, ou alterações físicas, como cor e aspecto, por conta da presença de umidade. Já os fatores intrínsecos estão relacionados com interações entre fármacos, entre fármaco e excipiente, polimorfismo, pH do meio, qualidade da embalagem, entre outros. Logo, são interferências não causadas por fatores externos (Aulton, 2001).

Considerando o impacto que essas alterações podem causar, entende-se que os estudos de estabilidade são fundamentais para a garantia da saúde e segurança dos pacientes, uma vez que a perda de estabilidade dos medicamentos pode estar relacionada à perda do efeito terapêutico ou à formação de produtos de degradação tóxicos (Bajaj, Singla e Sakhuja, 2012). Além disso, os estudos de estabilidade são parte necessária do processo de registro de novos medicamentos junto à Anvisa.

#### **4.2.1 Tipos de Estudos de Estabilidade**

Os estudos de estabilidade devem ser suficientes para avaliar as condições de armazenamento, transporte e uso subsequente, bem como determinar o prazo de validade dos medicamentos. Assim, há diversos tipos de estudos de estabilidade possíveis de serem realizados com o objetivo de avaliar todas essas situações.

O estudo de estabilidade de longa duração é aquele projetado para a verificação das características físicas, químicas e microbiológicas do insumo farmacêutico ativo (IFA) ou

medicamento, nas condições de armazenamento e prazo de validade propostos, podendo também ser utilizado para definição do prazo de reteste do IFA (Brasil, 2019; ICH, 2003).

Os estudos acelerados são projetados para avaliar possíveis alterações físicas, químicas e microbiológicas de IFAs ou medicamentos, em condições forçadas de armazenamento, visando a auxiliar na determinação do prazo de reteste do IFA ou prazo de validade do IFA e do medicamento, bem como avaliar o efeito de curtas excursões fora dos cuidados de conservação preconizados, como pode ocorrer durante o transporte. A limitação desse tipo de teste é que nem sempre é possível prever alterações físicas (Brasil, 2019; ICH, 2003).

Os estudos de estabilidade de acompanhamento ou intermediários têm como objetivo monitorar e confirmar o prazo de validade para medicamento ou IFA e o prazo de reteste do IFA. De acordo com o ICH, são conduzidos a 30°C e desenvolvidos para aumentar moderadamente a taxa de degradação química ou mudanças físicas para substâncias que devem ser armazenadas por períodos longos a 25°C (Brasil, 2019; ICH, 2003).

Estudos de fotoestabilidade tem a finalidade de demonstrar que o IFA ou medicamento, quando exposto à luz, mantém-se dentro das especificações. Nos guias disponíveis pelo ICH há o guia Q1B que aborda as condições utilizadas de forma mais extensa (Brasil, 2019; ICH, 2003).

Estudos de estabilidade pós-reconstituição devem ser realizados para formulações que demandem reconstituição ou diluição antes do uso. Tem como objetivo verificar o comportamento do produto após a reconstituição com os diluentes indicados na bula para avaliar sua segurança pelo tempo máximo de armazenamento recomendado (Brasil, 2019).

Por fim, os estudos de estabilidade em uso são projetados para medicamentos acondicionados em embalagens multidoses, com a finalidade de prover informação inicial e final que comprove o período de utilização pelo qual o medicamento mantém sua estabilidade, após abertura e subsequentes reaberturas da embalagem primária, e armazenamento nas condições determinadas pelo período de utilização (ICH, 2003; Brasil, 2019).

#### **4.2.2 Regulamentação Nacional e Internacional**

Há normativas nacionais e internacionais que regulamentam os estudos de estabilidade. Dentre elas, tem-se em âmbito nacional a Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 318, de 6 de novembro de 2019. Essa resolução estabelece os critérios para a realização dos Estudos de Estabilidade de insumos farmacêuticos ativos (IFAs), e de medicamentos novos,

inovadores, genéricos, similares, dinamizados, específicos, de notificação simplificada, fitoterápicos e radiofármacos (Brasil, 2019).

Em nível internacional destacam-se os guias estabelecidos pelo *International Council for Harmonisation* – ICH. Os guias de Q1A a Q1F tratam sobre os estudos de estabilidade e são a base da RDC nº 318/2019, citada anteriormente. Tais guias levam em consideração as condições das quatro zonas climáticas (Quadro 01) estabelecidas pelo Comitê de Especialistas em Especificações para Preparações Farmacêuticas em 1996, sendo atualizada em 2001, para que os testes sejam suficientemente válidos ao aplicar o registro do medicamento em variadas regiões do mundo (Leite, 2005).

**Quadro 1: Zonas Climáticas (ICH).**

<b>Zona Climática</b>	<b>Definição</b>
I	Temperado
II	Subtropical e Mediterrâneo
III	Quente e Seco
IVa	Quente e Úmido
IVb	Quente e Muito Úmido

**Fonte: adaptado de Bajaj, Ingle, Sakhuja, 2012; Singh et al., 2000; ICH, 2003.**

Um teste de estabilidade provê evidência quanto à variação da qualidade de IFA ou medicamento em função do tempo, diante da influência de uma variedade de fatores ambientais, tais como temperatura, umidade e luz, além de outros fatores relacionados ao próprio produto, como as propriedades físicas e químicas do IFA e dos excipientes farmacêuticos, bem como da forma farmacêutica, do processo de fabricação, do tipo e propriedades dos materiais de embalagem, com o objetivo de estabelecer o prazo de reteste do IFA ou o prazo de validade do IFA e do medicamento (Brasil, 2019).

Segundo o ICH (2003), o guia Q1A apresenta os dados necessários sobre estabilidade de medicamentos para que possam ser submetidos a órgãos regulatórios. O documento conceitua os tipos de testes que podem ser realizados para verificar e estabelecer esses fatores, sendo eles: ensaio de longa duração; ensaio acelerado; ensaio de acompanhamento; ensaio em uso e ensaio de fotoestabilidade. Além disso, o guia apresenta as condições e a duração recomendadas para cada tipo de teste, baseando-se, principalmente, nas características das zonas climáticas I e II (Quadro 02).

**Quadro 2: Condições para realização de ensaios de estabilidade (ICH).**

<b>Ensaio</b>	<b>Condições de armazenamento</b>	<b>Duração</b>
<b>Geral</b>		
Longa Duração	25°C ± 2°C/60% RH ± 5% RH Ou 30° C ± 2° C/65% RH ± 5%RH	12 meses
Intermediário	30° C ± 2° C/65% RH ± 5% RH	6 meses
Acelerado	40° C ± 2° C/75% RH ± 5%RH	6 meses
<b>Refrigerador</b>		
Longa Duração	5° C ± 3° C	12 meses
Acelerado	25° C ± 2° C/60% RH ± 5% RH	6 meses
<b>Freezer</b>		
Longa Duração	-20° C ± 5° C	12 meses

Fonte: Adaptado de ICH, 2003.

Para as zonas climáticas III e IV, como o Brasil que é classificado como IVb, o guia Q1F sugere parâmetros para a realização dos ensaios (Quadro 03), porém, aconselha que, nesses casos, as condições para cada tipo de teste sejam definidas pela própria região na qual o medicamento será submetido para autorização de uso por conta da elevada variação de umidade desses locais (ICH, 2018).

**Quadro 3: Condições sugeridas para zonas III e IV (ICH).**

<b>Ensaio</b>	<b>Condições de armazenamento</b>	<b>Duração</b>
Longa Duração	30° C /65% RH Ou 30° C /75% RH	12 meses

Fonte: adaptado de ICH, 2018.

#### **4.2.3 Estudos de estabilidade conduzidos nas formulações para uso pediátrico descritas na literatura**

Considerando a importância dos estudos de estabilidade para garantir a segurança de novas formulações, realizou-se uma análise dos estudos de estabilidade conduzidos nos artigos incluídos nesta revisão de literatura. O objetivo foi verificar quais tipos de estudo foram realizados e em quais condições de temperatura e umidade, visto que não há legislações específicas para formulações pediátricas que abordem esse tema.

Em 34 dos 40 artigos incluídos nesta revisão foi avaliada a estabilidade química das formulações. Além disso, ao analisar a totalidade de testes realizados nos estudos (Figura 07 e Figura 08), a avaliação da estabilidade química foi realizada em 17 dos estudos feitos em FF sólidas e 17 dos estudos realizados em FF líquidas. Isso se dá pela importância do acompanhamento do teor de ativo na formulação, visto que alterações deste parâmetro podem

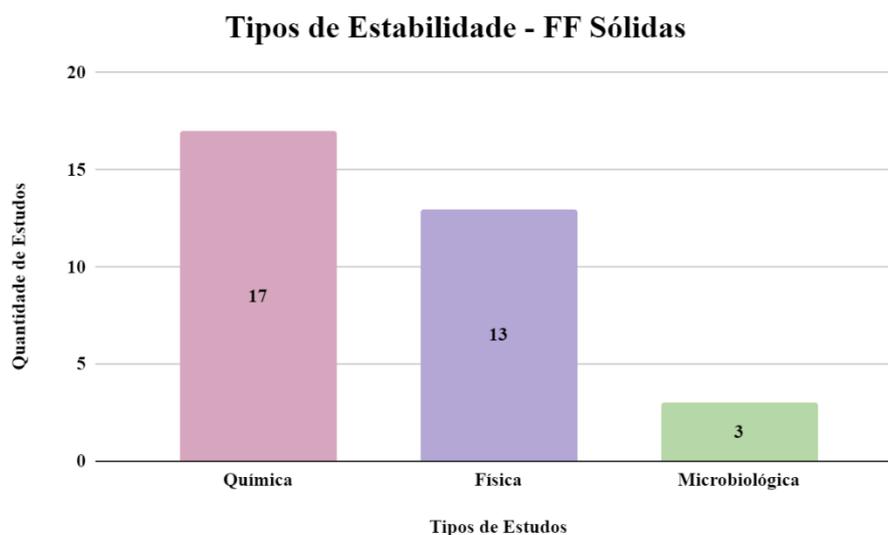
levar a efeitos adversos graves (se houver a formação de produtos de degradação com efeito tóxico) ou prejuízo na eficácia do tratamento (pela diminuição do teor de fármaco) e é um dado essencial exigido pelas autoridades para submissão de autorização de fabricação (FDA, 2013).

O acompanhamento da estabilidade física aparece igualmente em ambos os tipos de formulação (sólida e líquida), pois a maioria dos estudos faz algum tipo de avaliação que seja classificado como físico, seja verificar a aparência; friabilidade, no caso dos comprimidos; ou viscosidade para os líquidos. Costumam ser estudos de baixo custo que trazem uma gama de dados relevantes quanto a estabilidade do produto (Shah *et al.*, 2022).

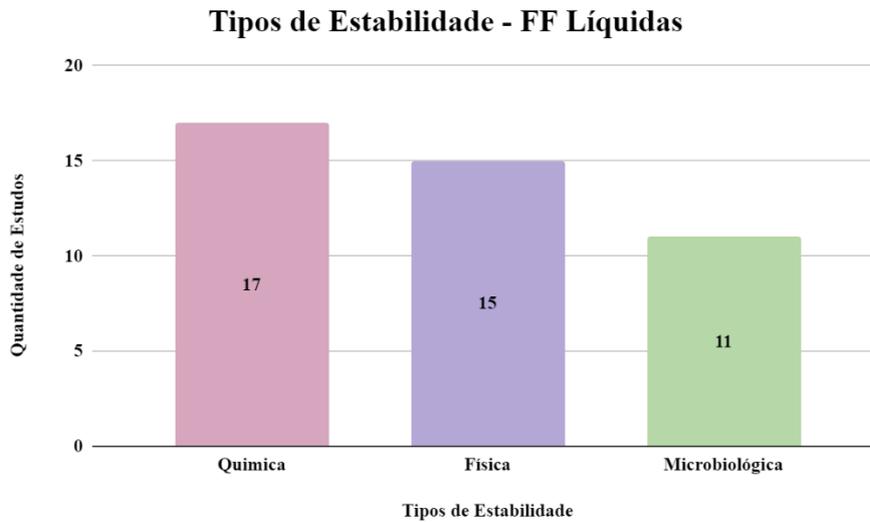
Os estudos relacionados à estabilidade microbiológica foram realizados em maior número em artigos que tratavam de formulações líquidas, estando em 11 dos estudos apresentados (Figura 08). Por outro lado, apenas 3 dos estudos envolvendo FF sólidas avaliaram a estabilidade microbiológica. Isso se dá pelas características das formas líquidas que podem conter uma grande quantidade de água livre em sua composição, favorecendo o crescimento microbiano, sendo essencial que haja um acompanhamento desse parâmetro.

Apesar disso, a OMS (2008) indica que qualquer formulação em desenvolvimento com potencial para uso pediátrico deve apresentar dados consistentes quanto aos três grandes tipos de estabilidade, sendo química, física e microbiológica. Assim, é de suma importância que os autores responsáveis pelo desenvolvimento dessas novas formulações sigam com os estudos de estabilidade e englobem todos os tipos em seus protocolos.

**Figura 7: Tipos de estabilidade avaliados nas FF Sólidas**



**Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.**

**Figura 8: Tipos de estabilidade avaliados nas FF Líquidas**

**Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.**

Quanto às condições utilizadas nos estudos, o Quadro 04 apresenta informações acerca das FF sólidas e, o Quadro 05, sobre FF líquidas. Os dados são referentes à temperatura e umidade no qual foi conduzido o estudo de estabilidade e o período de teste. Além disso, foi avaliado o uso das condições recomendadas pelo ICH como base para as condições utilizadas nos estudos. O critério da avaliação foi verificar se o artigo fazia alguma referência ao guia ou a alguma resolução baseada no guia.

**Quadro 4: Condições empregadas nos Estudos de Estabilidade das FF sólidas**

Tipo de FF	Condições do Teste	Tempo	ICH	Referência
Pó	4° C ± 2 °C	60 dias	Não	Allotey-Babingtona <i>et al.</i> , 2022
	23°C ± 3° C			
	Pós-reconstituição	7 dias		
Leite em pó	25° C / 60%RH	1 mês	Não	Shah <i>et al.</i> , 2022
	40°C / 75%RH			
	Pós-reconstituição	24 h		
Resina	40 ± 2°C/75 ± 5%	60 dias	Não	Guimarães <i>et al.</i> , 2022
Pó	Pós-reconstituição: 2°C–8°C	90 dias	Não	Hasson, 2022
	Pós-reconstituição: 25°C / 65% RH.			
Comprimidos mastigáveis	-	1 ano	-	Synaridou <i>et al.</i> , 2021
Comprimidos a base de chocolate	Refrigerado	18 meses	Sim	Tang <i>et al.</i> , 2021
	Temperatura ambiente			
	Temperatura elevada			

Balas de gelatina	Temperatura ambiente	1 mês	Não	Gomaa, Ayoub, 2021
	4°C			
Filme orodispersível	40°C e 75% RH	6 meses	Sim	Elshafeey, El-Dahmy, 2021
Mucoadesivo	40 °C	60 dias	Não	Casighari <i>et al.</i> , 2020
	Luz	30 dias		
Comprimido dispersível	Acelerado: 40°C / 75% RH	6 meses	Sim	Suárez-González <i>et al.</i> , 2020
Filme orodispersível	Protegido de luz: 23 °C / 65% RH	12 semanas	Sim	Matawo <i>et al.</i> , 2020
	Refrigerado: 4°C ± 2°C			
	Temperatura ambiente: 24°C / 70% RH).			
Mucoadesivo	4°C	3 meses	Não	Gaber <i>et al.</i> , 2020
	25°C			
	40°C			
Bala de gelatina	15°C / 75% RH	6 meses	Não	Karaiskou <i>et al.</i> , 2020
Filme orodispersível	60°C	10 dias	Não	Ma <i>et al.</i> , 2020
Mucoadesivo	Simulação de uso: 37°C	180 min	Não	Laquintana <i>et al.</i> , 2019
Comprimido orodispersível	Temperatura ambiente	6 meses	Sim	Lura <i>et al.</i> , 2019
	Acelerado: 40°C / 75% RH	3 meses		
Gel	Longo: 30°C/ 70% RH	30 dias	Não	Mawazi <i>et al.</i> , 2019
	Acelerado: 40°C / 70% RH			
Pó	25°C ± 2°C/60 ± 5% RH	120 dias	Sim	Saito <i>et al</i> 2022
Pó	23°C ±2°C	45 dias (reconstituído) e 92 dias (pó)	Sim	Querin <i>et al</i> 2023
	40°C ± 2°C			
	4°C ±2°C			
Comprimido desintegrável	Acelerado: 40°C ±2°C / 75% ±5% RH	3 meses	Sim	Juan <i>et al</i> 2023
Comprimido mastigável	Em uso	4 meses	Sim	Hove <i>et al</i> 2023
	30°C/75% RH	Longa duração		

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

**Quadro 5: Condições empregadas nos Estudos de Estabilidade das FF líquidas**

<b>Tipo de FF</b>	<b>Condições do Teste</b>	<b>Tempo</b>	<b>ICH</b>	<b>Referência</b>
Solução	Temperatura ambiente	30 dias	Não	Ogbonna <i>et al.</i> , 2022
	4°C			
Solução	2–8°C.	30 dias	Não	Hinterlang <i>et al.</i> , 2022
Suspensão	25°C ± 3°C	6 meses	Sim	Mershati <i>et al.</i> , 2021
	5°C ± 3°C.			
Suspensão	5°C	120 dias	Sim	Boscolo <i>et al.</i> , 2021
	25 °C/60% RH			
	40 °C/75% RH			
Solução	15-25°C	90 dias	Não	Fuss <i>et al.</i> , 2021
	2-8°C			
Nanopartículas para suspensão	25°C	30 dias	Não	Krieser <i>et al.</i> , 2020
Solução	4°C	3 meses	Não	Cirri <i>et al.</i> , 2020
	Temperatura ambiente			
Solução	2–8°C	3 meses	Não	Maines <i>et al.</i> , 2020
	25°C			
Nanopartículas para suspensão	25°C	30 dias	Não	Diefenthaler <i>et al.</i> , 2020
Nanopartículas para suspensão	4°C ± 0.5°C	30 dias	Não	Bianchin <i>et al.</i> , 2020
	25°C ± 0.5°C			
Nanopartículas para suspensão	25°C / 70 %RH	3 meses	Não	Fan <i>et al.</i> , 2020
Solução	40°C / 75% RH	6 meses	Não	Morri <i>et al.</i> , 2020
	25°C / 60% RH			
	4°C			
Sistema autoemulsionante	Acelerado: 50°C e Luz	1 mês	Não	Dai <i>et al.</i> , 2020
Solução	25°C ± 2°C e 60% ± 5% RH	3 meses	Não	Lopalco <i>et al.</i> , 2019
	4°C ± 2°C			
	Em uso: 4°C ± 2°C	1 mês		
Nanopartículas para suspensão	Temperatura ambiente	60 dias	Não	Giaretta <i>et al.</i> , 2019
Nanoemulsão	25 ± 2 °C /60 RH ± 5 % RH	3 meses	Não	Garcia Becerra <i>et al</i> 2023
	Em uso: 37°C a 60°C			
Solução/Xarope	25 ± 2 °C	1 ano	Não	Cavelier <i>et al</i> 2023
	5 ± 3 °C			

**Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.**

A partir dos quadros é possível verificar que dentre os artigos que abordaram formas sólidas, 42,95% fizeram menção ao uso do Guia Q1A para estudos de estabilidade do ICH, enquanto 57,1% não fizeram nenhuma menção ao documento ou a resoluções criadas a partir

dele. Para as formas líquidas, apenas 11,8% dos autores citam o Guia Q1A, enquanto o restante (88,2%) não faz referência a ele.

Segundo autores que utilizaram o guia como referência, para assegurar a eficácia e segurança de formulações pediátricas, é importante que estudos de estabilidade sejam conduzidos de acordo com as recomendações do ICH, pois garante um padrão de qualidade nos resultados de estabilidade obtidos durante o desenvolvimento (Saito *et al.*, 2022).

Para os autores que não fizeram menção ao uso do Guia Q1A, há considerações sobre a falta de referências específicas para formulações pediátricas, que levem em consideração que o metabolismo infantil é prematuro ao se tratar de excreção e tolerância a fármacos, por conta do seu desenvolvimento incompleto de fígado, rins, sistema nervoso e sistema endócrino (Fan *et al.*, 2020).

Assim, há autores que se baseiam em outros artigos, podendo até ter o ICH como base, porém sem citá-lo. Allotey-Babingtona *et al.* (2022) afirma que fez uso de revisões sistemáticas para basear as condições aplicadas em seu estudo. Ogbonna *et al.* (2022) também menciona o uso de revisões como fonte para os estudos de estabilidade, por não encontrar outra fonte com dados consistentes.

Além disso, a maioria dos autores aplicou um tempo de acompanhamento menor do que o recomendado pelo ICH, testando diversas condições nesse curto período. Leva-se em consideração a natureza dos estudos de verificar a viabilidade das formulações em desenvolvimento, sendo necessário testes adicionais, futuramente, para que sejam submetidas a autorização de uso, visto que, o tempo reduzido pode não ser suficiente para avaliar possíveis alterações de estabilidade do produto final (Hasson, 2022). Por fim, um dos autores afirma que as condições aplicadas tinham relação com os recursos do projeto, sendo o estudo encerrado em um mês por conta dessa limitação (Shah *et al.*, 2022).

#### **4.2.4 Resultados obtidos nos trabalhos avaliados, com foco nos estudos de estabilidade**

A partir dos resultados dos estudos de estabilidade e da conclusão apresentada pelos autores, uma análise foi feita, buscando relacionar a formulação proposta com o comportamento apresentado ao avaliar sua estabilidade. Foram consideradas as recomendações do ICH (2003) quanto às mudanças significativas na estabilidade do produto que devem ser sinais de alerta, principalmente quanto a perda de 5% no teor em relação ao valor inicial. Os resultados considerados mais relevantes estão descritos neste trabalho nos parágrafos a seguir.

Para as formas farmacêuticas sólidas, todos os autores que abordaram pós obtiveram resultados satisfatórios para os objetivos propostos e consideraram suas formulações estáveis e com potencial. De acordo com Allotey-Babingtona *et al.* (2022), a suspensão feita a partir de um pó desenvolvido para o público infantil teve melhor estabilidade do que suspensões realizadas de forma extemporânea em hospitais. Sendo assim, o desenvolvimento de pós para fármacos que não possuem essa opção de forma farmacêutica auxiliaria no tratamento pediátrico de forma efetiva. Apesar disso, os resultados dos estudos de estabilidade mostraram uma tendência do pó a se tornar mais difícil de ser suspenso no meio líquido. Considerando o tempo de estudo de apenas 60 dias, é interessante que haja continuação desse acompanhamento para verificar se essa característica não irá influenciar na dose obtida após o preparo da suspensão, resultando em baixa eficácia do tratamento.

Para as cápsulas e comprimidos de liberação modificada, apenas um autor concluiu que houve dificuldade durante os estudos. Lura *et al.* (2019) afirma que, apesar do potencial apresentado pelos comprimidos desenvolvidos, a limitação dos excipientes para que a formulação seja segura fez com que a dureza e a desintegração sofressem alterações durante o período de estudo de estabilidade. Isso resultaria em problemas durante o uso, pois o tempo de desintegração seria maior que o especificado, havendo riscos de deglutição e engasgamento. O tempo longo de estabilidade aplicado, seguindo o guia do ICH, foi essencial para verificar esse problema que poderá ser corrigido futuramente.

Além disso, um estudo relatou obter sucesso no lançamento do produto e autorização pelas autoridades responsáveis. Hove *et al.* (2023) desenvolveu um comprimido mastigável de mebendazol para uso pediátrico. Após realizar estudos de estabilidade de longa duração e acelerado de acordo com o guia do ICH e obter resultados satisfatórios, foi realizada a submissão para uso do produto na OMS, sendo aprovado e qualificado para programas de doação da OMS para prover o tratamento infantil com mebendazol em todas as zonas climáticas. Isso mostra a importância do incentivo ao desenvolvimento de novas formulações pediátricas que promovam a acessibilidade ao tratamento seguro e eficaz a todos.

Quanto às formulações que envolveram o uso de filmes ou adesivos, os autores concluem que é uma formulação promissora que exige cuidados no armazenamento. Em um caso, Casighari *et al.* (2020) relata dificuldades em controlar a absorção de ativos através do filme, sendo necessário mais estudos para evitar efeitos adversos que possam ser provocados pelo uso. Para os outros autores, o principal desafio é relacionado à estabilidade. Para esse tipo de formulação é necessário evitar a exposição à luz e calor, visto que todos os estudos que fizeram essa avaliação relataram uma perda de concentração de fármaco elevada durante o

estudo de estabilidade nessas condições, bem como, alterações físicas como ressecamento do filme que pode afetar na efetividade do tratamento (Casighari *et al.*, 2020; Gaber *et al.*, 2020; Matawo, Adeleke, Wesley-Smith, 2020).

Os estudos que abordaram soluções, em sua maioria, verificaram uma estabilidade maior ao armazenar a solução em condições refrigeradas. Ao contrário, estudos conduzidos em temperatura ambiente obtiveram resultados com maior variação no teor de fármaco (Fuss *et al.*, 2021; Hinterlang *et al.*, 2022). Formulações líquidas são mais instáveis e sua exposição a temperaturas elevadas pode acelerar reações químicas de degradação do fármaco pelo aumento de energia das moléculas (Ogbonna *et al.*, 2022).

Ainda, Ogbonna *et al.* (2022) concluem seu estudo abordando a importância do estudo de estabilidade em uso para formulações pediátricas líquidas, isso porque os protocolos raramente levam essa condição em consideração e o manuseio da formulação leva a alterações que diferem das condições de um recipiente fechado. Os autores, ao aplicar esse tipo de estudo verificaram a diferença entre os resultados, sendo que houve uma alteração mais exacerbada da formulação “em uso” nos parâmetros avaliados que poderia ser crítica para o público pediátrico.

Estudos que abordaram suspensões obtiveram resultados similares aos apresentados pelas soluções. Os resultados dos estudos de estabilidade demonstraram uma maior instabilidade em altas temperaturas, com perda de teor elevado. Porém, as características foram mantidas em condições refrigeradas. A sedimentação ocorreu em todos os estudos e foi possível ressuspender com agitação vigorosa. Para os autores os resultados obtidos foram satisfatórios e encontram-se dentro da faixa de 90%-110% de limites de alteração apresentados nas farmacopeias (Boscolo *et al.*, 2021; Mershati *et al.*, 2021).

Os estudos inovadores que fizeram uso de nanotecnologia, de forma geral, obtiveram bons resultados com suas formulações. As nanopartículas possibilitam o desenvolvimento de produtos sem necessidade de grandes quantidades de excipientes, o que é favorável para formulações pediátricas. Porém, Bianchin *et al.* (2020) relata em seus resultados problemas similares aos encontrados em outras formulações líquidas. A suspensão com nanopartículas se apresenta estável em condição refrigerada, porém há perda de estabilidade física e química em temperaturas elevadas. Segundo o autor, a bicamada presente em nanopartículas não é termodinamicamente estável e o excesso de energia nas vesículas pode levar a perda de estabilidade.

Algo a se considerar é que apenas um estudo com nanotecnologia realizou estudo de estabilidade do tipo microbiológico. Para formulações líquidas esse tipo é de extrema

importância e é necessário avaliar esse parâmetro em formulações inovadoras que possuem bases de dados menores acerca do seu comportamento. É importante verificar se o uso de nanopartículas interfere na capacidade conservante da formulação ou se difere de formulações que não fazem uso dessa tecnologia.

De forma geral, os estudos obtiveram resultados satisfatórios em seus estudos de estabilidade. Poucos artigos relataram problemas referentes a este aspecto. Apesar disso, deve-se considerar, como mencionado anteriormente, que muitos artigos aplicaram tempos curtos de avaliação, podendo mascarar alterações de estabilidade futuras. Também há a discussão acerca dos limites de aceitação estabelecidos pelos autores. Isso porque o ICH recomenda que alterações maiores que 5% no teor devem ser consideradas relevantes, porém diversos estudos consideraram como limite a faixa de 90%-110%, citada em diversas farmacopeias. Essa divergência deve ser avaliada quanto ao risco associado a essas alterações e a faixa etária alvo do produto.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com os incentivos dos órgãos internacionais, diversos estudos têm sido feitos em busca do desenvolvimento de formulações adequadas para o público pediátrico. Sendo assim, a revisão foi realizada com o objetivo de verificar o que foi realizado nos últimos cinco anos nesse âmbito.

Por meio desse levantamento foi possível verificar uma preferência pelo desenvolvimento de novas formas farmacêuticas sólidas, visto que possuem uma estabilidade maior ao serem comparadas com formulações líquidas. Percebe-se uma grande variedade de formulações nesse caso, o que evidencia os esforços em encontrar formas sólidas que possibilitem a deglutição pelo público infantil, que segue como maior desvantagem desta categoria.

Apesar dessa preferência, há diversas formulações líquidas em desenvolvimento com resultados promissores. Nesse tópico, destaca-se o uso da nanotecnologia como ferramenta para auxiliar na melhora da estabilidade e na diminuição do tamanho de dose necessária, resultando em menores volumes para administração e transporte, pontos que se mostravam como grande desvantagem das formas líquidas.

Quanto aos estudos de estabilidade, enxerga-se a aplicação de vários protocolos diferentes nos artigos analisados. A quantidade de estudos que cita o ICH como base é inferior aos que fazem uso de outras fontes ou que não mencionam a origem das condições utilizadas no estudo. Isso resulta em critérios de avaliação diferentes para cada autor, sem uma matriz bem definida.

Ademais, não há padrão quanto aos tipos de estabilidade que serão avaliados, sendo critério dos autores a definição desses parâmetros. Essa prática pode criar *gaps* de informação quanto à estabilidade do produto final que é capaz de apresentar instabilidade em pontos não avaliados.

A realização dos estudos de estabilidade provou-se de suma importância no desenvolvimento das novas formulações, considerando que diversos pontos de melhoria foram descobertos a partir desses resultados. Tendo isso em vista, seria importante que houvesse um protocolo bem definido para garantir a avaliação da estabilidade da melhor maneira.

Apesar do ICH ser base para portarias nacionais e internacionais, o guia não leva em consideração o público pediátrico, especificamente. Há a necessidade de um documento com protocolos voltados para o público pediátrico, delineando em quais condições é relevante

conduzir os estudos e quais os parâmetros que devem ser avaliados, bem como, seus limites de aceitação.

Limites estabelecidos em farmacopeias, por exemplo, podem não ser adequados para crianças. Alterações que para o público geral é considerado aceitável podem ser críticas para crianças, uma vez que pequenas alterações de concentração podem levar a uma falta de efetividade e efeitos tóxicos podem aparecer a partir de produtos de degradação. Esses limites deveriam ser definidos com base no nível de desenvolvimento do metabolismo infantil para assegurar a segurança dos pacientes.

Em síntese, a criação de um guia de estudos de estabilidade para o desenvolvimento de formulações pediátricas seria uma ferramenta de grande utilidade para os estudos de desenvolvimento que virão a ser realizados. Essa seria mais uma forma de garantir a segurança e qualidade dos novos produtos incorporando parâmetros adequados para a faixa etária. Tal guia poderia, ainda, ser integrado aos programas de incentivo da OMS para o desenvolvimento de formulações pediátricas, fortalecendo ainda mais as iniciativas nesse campo.

## REFERÊNCIAS

- Alarie, H.; Roullin, V. G.; Leclair, G. Development of a safe and versatile suspension vehicle for pediatric use: Formulation development. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 569, p. 118552, 2019. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517319305964>> Acesso em: Maio 2023.
- Allotey-Babington, G. L. *et al.* Hydroxyurea granules for the management of sickle cell disease in children. *Scientific African*, v. 16, p. e01271, 2022. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468227622001788>>. Acesso em: Setembro 2023.
- Aulton, M. E. Delineamento de formas farmacêuticas. 2a ed., Artmed: São Paulo, 2001.
- Bajaj, S.; Singla, D.; Sakhuja, N. Stability testing of pharmaceutical products. *Journal of applied pharmaceutical science*, n. Issue, p. 129-138, 2012. Disponível em: <[https://japsonline.com/admin/php/uploads/409\\_pdf.pdf](https://japsonline.com/admin/php/uploads/409_pdf.pdf)> Acesso em: Abril 2023.
- Bakshi, M.; Singh, S. Development of validated stability-indicating assay methods—critical review. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, v. 28, n. 6, p. 1011-1040, 2002. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S073170850200047X>> Acesso em: Abril 2023.
- Bianchin, M. D. *et al.* Monoolein-based nanoparticles containing indinavir: a taste-masked drug delivery system. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 47, n. 1, p. 83-91, 2021. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03639045.2020.1862167>>. Acesso em: Setembro 2023.
- Boscolo, O. *et al.* Pharmaceutical suspensions of ursodeoxycholic acid for pediatric patients: in vitro and in vivo studies. *Pharmaceutical Development and Technology*, v. 26, n. 5, p. 599-609, 2021. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10837450.2021.1905662>>. Acesso em: Agosto 2023.
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RE no 398, de 12 de novembro de 2004. Determina a publicação do Guia para Realização de Estudos de Estabilidade. Brasília: Diário Oficial da União, 2004.
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC no 45, de 09 de agosto de 2012. Dispõe sobre a realização de estudos de estabilidade de insumos farmacêuticos ativos. Brasília: Diário Oficial da União, 2012.
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC no 318, de 06 de novembro de 2019. Estabelece os critérios para a realização de Estudos de Estabilidade de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos, exceto biológicos, e dá outras providências. Brasília: Diário Oficial da União, 2019.

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC no 658, de 30, março 2022. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Brasília: Diário Oficial da União, 2022. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-658-de-30-demarco-de-2022-389846242>. Acesso em: Abril 2023.

Casiraghi, A. *et al.* Mucoadhesive budesonide formulation for the treatment of eosinophilic esophagitis. *Pharmaceutics*, v. 12, n. 3, p. 211, 2020. Disponível em: < <https://www.mdpi.com/1999-4923/12/3/211>>. Acesso em: Agosto 2023.

Carstensen, J. T.; Rhodes, C. T. *Drug Stability, Principles and Practices*, Marcel Decer. Inc., New York, 2000.

Cavelier, M. *et al.* Development of an Oral Liquid Formulation of Nicardipine Hydrochloride Compounded with Simple Excipients for the Treatment of Pediatric Hypertension. *Pharmaceutics*, v. 15, n. 2, p. 446, 2023. Disponível em: < <https://www.mdpi.com/1999-4923/15/2/446>>. Acesso em: Outubro 2023.

Choonara, I.; Conroy, S. Unlicensed and off-label drug use in children: implications for safety. *Drug safety*, v. 25, p. 1-5, 2002. Disponível em: < <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1517/14740338.3.2.81>> Acesso em: Maio 2023.

Cirri, M. *et al.* Development of a stable oral pediatric solution of hydrochlorothiazide by the combined use of cyclodextrins and hydrophilic polymers. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 587, p. 119692, 2020. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517320306761>>. Acesso em: Setembro 2023.

Cuzzolin, L. Neonates exposed to excipients: concern about safety. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine (JPNIM)*, v. 7, n. 1, p. e070112-e070112, 2018. Disponível em: < <https://jpnim.com/index.php/jpnim/article/view/070112>>. Acesso em: Abril 2023.

Dahmash, E. Z.; Iyire, A.; Alyami, H. S. Development of orally dissolving films for pediatric-centric administration of anti-epileptic drug topiramate—A design of experiments (DoE) study. *Saudi Pharmaceutical Journal*, v. 29, n. 7, p. 635-647, 2021. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319016421000827>> Acesso em: Abril 2023.

Dai, Q. *et al.* Using self-nanoemulsifying system to improve oral bioavailability of a pediatric antiepileptic agent stiripentol: formulation and pharmacokinetics studies. *AAPS PharmSciTech*, v. 21, p. 1-12, 2020. Disponível em: < <https://link.springer.com/article/10.1208/s12249-020-01730-z>>; Acesso em: Agosto 2023

Diefenthaler, H. S. *et al.* Omeprazole nanoparticles suspension: Development of a stable liquid formulation with a view to pediatric administration. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 589, p. 119818, 2020. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517320308036>>. Acesso em: Setembro 2023.

Dao, H. *et al.* Microbial stability of pharmaceutical and cosmetic products. *Aaps Pharmscitech*, v. 19, p. 60-78, 2018. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1208/s12249-017-0875-1>> Acesso em: Agosto 2023.

E.C. European Commision. European Commision, State of Paediatric Medicines in the EU 10 years of the EU Paediatric Regulation, 2017. Disponível em: <[https://health.ec.europa.eu/system/files/2017-11/2017\\_childrensmedicines\\_report\\_en\\_0.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2017-11/2017_childrensmedicines_report_en_0.pdf)>. Acesso em: Maio 2023.

Elshafeey, A. H.; El-Dahmy, R. M. Formulation and development of oral fast-dissolving films loaded with nanosuspension to augment paroxetine bioavailability: In vitro characterization, ex vivo permeation, and pharmacokinetic evaluation in healthy human volunteers. *Pharmaceutics*, v. 13, n. 11, p. 1869, 2021. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1999-4923/13/11/1869>>. Acesso em: Agosto 2023.

EMA. European Medicines Agency. Report on the Survey of all Paediatric Uses of Medicinal Products in Europe. EMA/794083/2009. Disponível em: < Disponível em: <[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-development-medicines-paediatric-use\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-development-medicines-paediatric-use_en.pdf)> Acesso em: Abril 2023.

EMA. European Medicines Agency. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. EMA/CHMP/QWP/805880/2013 Rev. 2. Disponível em: <[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-development-medicines-paediatric-use\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-development-medicines-paediatric-use_en.pdf)> Acesso em: Abril 2023.

Facci, J. *et al.* Evolution of legislation and analytical techniques applied to stability studies for active ingredients and pharmaceutical products. *Química Nova*, v. 43, p. 959-973, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.21577/0100-4042.20170565>> Acesso em: Maio 2023.

Fan, Y. *et al.* Taste-masking and colloidal-stable cubosomes loaded with Cefpodoxime proxetil for pediatric oral delivery. *International journal of pharmaceutics*, v. 575, p. 118875, 2020. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517319309202>>. Acesso em: Julho 2023.

Farmacopeia Brasileira. 6 ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2019.

FDA. Pediatric Study Plans: Content of and Process for Submitting Initial Pediatric Study Plans and Amended Initial Pediatric Study Plans, Guidance for Industry. 2013. Disponível em: <<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pediatric-study-plans-content-and-process-submitting-initial-pediatric-study-plans-and-amended>>. Acesso em: Setembro 2023.

Fernandez, E. *et al.* Factors and mechanisms for pharmacokinetic differences between pediatric population and adults. *Pharmaceutics*, v. 3, n. 1, p. 53-72, 2011. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/22480>> Acesso em: Maio 2023.

Fuss, D. *et al.* Stability study of a compounded oral solution of nifedipine for the treatment of hypertension in children. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 160, p. 105738, 2021. Disponível em: <

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928098721000403>>. Acesso em: Setembro 2023.

Gaber, D. A. *et al.* Development, in vitro Evaluation, and in vivo Study of Adhesive Buccal Films for the Treatment of Diabetic Pediatrics via Trans Mucosal Delivery of Gliclazide. *Drug Design, Development and Therapy*, p. 4235-4250, 2022. Disponível em: < <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.2147/DDDT.S394523>>. Acesso em: Outubro 2023.

Garcia-Becerra, C. *et al.* Characterization and bioavailability of a novel coenzyme Q10 nanoemulsion used as an infant formula supplement. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 634, p. 122656, 2023. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517323000765>>. Acesso em: Setembro 2023.

Gerrard, S. E. *et al.* Innovations in pediatric drug formulations and administration technologies for low resource settings. *Pharmaceutics*, v. 11, n. 10, p. 518, 2019. Disponível em: < <https://www.mdpi.com/548256>> Acesso em: Maio 2023.

Giaretta, M. *et al.* Development of innovative polymer-based matricial nanostructures for ritonavir oral administration. *Journal of Nanomaterials*, v. 2019, 2019. Disponível em: < <https://www.hindawi.com/journals/jnm/2019/8619819/>>. Acesso em: Agosto 2023.

Guimarães, T. F. *et al.* Investigation of chloroquine resinate feasibility and in vitro taste masking evaluation for pediatric formulations. *AAPS PharmSciTech*, v. 23, n. 2, p. 69, 2022. Disponível em: < <https://link.springer.com/article/10.1208/s12249-022-02219-7>>. Acesso em: Agosto 2023.

Gomaa, E.; Ayoub, M. M. Vardenafil oral jellies as a potential approach for management of pediatric irritable bowel syndrome. *Saudi Pharmaceutical Journal*, v. 29, n. 9, p. 955-962, 2021. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S131901642100147X>>. Acesso em: Setembro 2023.

Harris, D. *et al.* Age-appropriate solid oral formulations for pediatric applications with a focus on multiparticulates and minitables: Summary of September 2019 EuPFI workshop. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 153, p. 222-225, 2020. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0939641120301831>> Acesso em: Abril 2023.

Hasson, K. J. Innovated formulation of oseltamivir powder for suspension with stability study after reconstitution using a developed ion-pair reversed phase high-performance liquid chromatography method. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, v. 13, n. 3, p. 177, 2022. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9355061/>>. Acesso em: Agosto 2023.

Hinterlang, M. *et al.* Design and stability of pediatric oral formulation of imatinib. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, v. 28, n. 2, p. 337-342, 2022. Disponível em: < <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1078155221991200?>>. Acesso em: Agosto 2023.

Hove V. B. *et al.* Development of a new age-appropriate, chewable tablet of mebendazole 500 mg for preventive chemotherapy of soil-transmitted helminth infections in pre-school and school-age children. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 188, p. 217-226, 2023. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0939641123001352>>. Acesso em: Agosto 2023.

ICH. Stability Testing of New Drug Substances and Products Q1A (R2), 2003. Disponível em: <<http://www.ich.org>>. Acesso em: Abril 2023.

ICH. Stability Data Package for Registration Application in Climatic Zone III and IV, Q1F; 2018. Disponível em: <[https://www.database.ich.org/sites/default/files/q1f\\_stability\\_guideline\\_who\\_2018.pdf](https://www.database.ich.org/sites/default/files/q1f_stability_guideline_who_2018.pdf)>. Acesso em: Março 2023.

Immohr, L. I. *et al.* Early pediatric formulation development with new chemical entities: opportunities of e-tongue besides human taste assessment. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 530, n. 1-2, p. 201-212, 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517317306774>>. Acesso em: Abril 2023.

Ivanovska, V. *et al.* Pediatric drug formulations: a review of challenges and progress. *Pediatrics*, v. 134, n. 2, p. 361-372, 2014. Disponível em: <[https://publications.aap.org/pediatrics/article-pdf/134/2/361/1103802/peds\\_2013-3225.pdf?](https://publications.aap.org/pediatrics/article-pdf/134/2/361/1103802/peds_2013-3225.pdf?)>. Acesso em: Abril 2023.

Juan, C. *et al.* Development of ivermectin orally disintegrating tablets using factorial design: In-vitro evaluation and in vivo absorption pattern in rats. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, v. 87, p. 104757, 2023. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1773224723006093>>. Acesso em:

Kairuz, T. E. *et al.* Quality, safety and efficacy in the 'off-label' use of medicines. *Curr Drug Saf*, v. 2, n. 1, p. 89-95, 2007. Disponível em: <[https://www.academia.edu/download/43788394/Quality\\_safety\\_and\\_efficacy\\_in\\_the\\_off-20160316-14962-151zhwm.pdf](https://www.academia.edu/download/43788394/Quality_safety_and_efficacy_in_the_off-20160316-14962-151zhwm.pdf)>. Acesso em: Abril 2023.

Karaiskou, S. G.; Kouskoura, M. G.; Markopoulou, C. K. Modern pediatric formulations of the soft candies in the form of a jelly: determination of metoclopramide content and dissolution. *Pharmaceutical Development and Technology*, v. 25, n. 1, p. 20-27, 2020. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10837450.2019.1609499>>. Acesso em: Julho 2023.

Krieser, K. *et al.* Taste-masked nanoparticles containing Saquinavir for pediatric oral administration. *Materials Science and Engineering: C*, v. 117, p. 111315, 2020. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928493120332331>>. Acesso em: Agosto 2023.

Laquintana, V. *et al.* Thiolated hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin as mucoadhesive excipient for oral delivery of budesonide in liquid paediatric formulation. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 572, p. 118820, 2019. Disponível em: <

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517319308658>>. Acesso em: Agosto 2023.

Leite, E. G. Estabilidade: importante parâmetro para avaliar a qualidade, segurança e eficácia de fármacos e medicamentos. Porto Alegre, 2005. Disponível em: < <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/7869/000559401.pdf?sequence>>. Acesso em: Maio 2023.

Li, Y. *et al.* Mechanism and impact of excipient incompatibility: Cross-linking of xanthan gum in pediatric powder-for-suspension formulations. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 108, n. 11, p. 3609-3615, 2019. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S002235491930440X>> Acesso em: Setembro 2023.

Lopalco, A. *et al.* Pharmaceutical preformulation studies and paediatric oral formulations of sodium dichloroacetate. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 127, p. 339-350, 2019. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928098718305049>>. Acesso em: Agosto 2023.

Lura, A. *et al.* New orodispersible mini-tablets for paediatric use—A comparison of isomalt with a mannitol based co-processed excipient. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 572, p. 118804, 2019. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S037851731930849X>>. Acesso em: Setembro 2023.

Ma, Y. *et al.* Designing orodispersible films containing everolimus for enhanced compliance and bioavailability. *Expert Opinion on Drug Delivery*, v. 17, n. 10, p. 1499-1508, 2020. Disponível em: < <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17425247.2020.1828342>>. Acesso em: Agosto 2023.

Maines, E. *et al.* Formulation and clinical evaluation of sodium benzoate oral solution for the treatment of urea cycle disorders in pediatric patients. *AAPS PharmSciTech*, v. 21, p. 1-8, 2020. Disponível em: < <https://link.springer.com/article/10.1208/s12249-020-01642-y>>. Acesso em: Agosto 2023.

Malkawi, W. A. *et al.* Formulation Challenges and Strategies to Develop Pediatric Dosage Forms. *Children*, v. 9, n. 4, p. 488, 2022. Disponível em: < <https://www.mdpi.com/2227-9067/9/4/488/pdf>> . Acesso em: Março 2023.

Matawo, N.; Adeleke, O. A.; Wesley-Smith, J. Optimal design, characterization and preliminary safety evaluation of an edible orodispersible formulation for pediatric tuberculosis pharmacotherapy. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 16, p. 5714, 2020. Disponível em: < <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/16/5714>>. Acesso em: Setembro 2023.

Mawazi, S. M. *et al.* Carbamazepine gel formulation as a sustained release epilepsy medication for pediatric use. *Pharmaceutics*, v. 11, n. 10, p. 488, 2019. Disponível em: < <https://www.mdpi.com/1999-4923/11/10/488>>. Acesso em: Agosto 2023.

Mershati E. S. *et al.* Formulation and stability study of hydroxychloroquine sulfate oral suspensions. *Pharmaceutical Development and Technology*, v. 26, n. 3, p. 328-334, 2021. Disponível em: < <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10837450.2021.1871918>>. Acesso em: Setembro 2023.

Meyer, L. M. *et al.* Stability and consistency of compounded oral liquid levothyroxine formulations. *Journal of the American Pharmacists Association*, v. 60, n. 6, p. e168-e172, 2020. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1544319120302508>>. Acesso em: Agosto 2023.

Mirco, J.; Rocha, M. S. da. Estudo de estabilidade de medicamentos. *Rev Acadêmica Oswaldo Cruz*, v. 2, n. 7, 2007. Disponível em: <[http://revista.oswaldocruz.br/content/pdf/edicao\\_7\\_jessica\\_mirco.pdf](http://revista.oswaldocruz.br/content/pdf/edicao_7_jessica_mirco.pdf)>. Acesso em: Maio 2023.

Moreira, M.; Sarraguça, M. How can oral paediatric formulations be improved? A challenge for the XXI century. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 590, p. 119905, 2020. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517320308905>>. Acesso em: Maio 2023.

Morri, M. *et al.* Orphan Formulations for Pediatric Use: Development and Stability Control of Two Sildenafil Citrate Solutions for the Treatment of Pulmonary Hypertension. *AAPS PharmSciTech*, v. 21, p. 1-7, 2020. Disponível em: < <https://link.springer.com/article/10.1208/s12249-020-01768-z>>. Acesso em: Agosto 2023.

Ogbonna, J. D. N. *et al.* Overcoming Challenges in Pediatric Formulation with a Patient-Centric Design Approach: A Proof-of-Concept Study on the Design of an Oral Solution of a Bitter Drug. *Pharmaceutics*, v. 15, n. 11, p. 1331, 2022. Disponível em: < <https://www.mdpi.com/1424-8247/15/11/1331>>. Acesso em: Setembro 2023.

OMS. Organização Mundial da Saúde. Guidelines on stability testing of pharmaceutical products containing well-established drug substances in conventional dosage forms, 1994. Disponível em: <[www.who.int](http://www.who.int)>. Acesso em: Abril 2023.

OMS. Organização Mundial da Saúde. Report of the Informal Expert Meeting on Dosage Forms of Medicines for Children, 2008. Disponível em: <[www.who.int](http://www.who.int)>. Acesso em: Abril 2023.

OMS. Organização Mundial da Saúde. Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products, 2017. Disponível em: <[www.who.int](http://www.who.int)>. Acesso em: Abril 2023.

Patel, V. P. *et al.* Extemporaneous dosage form for oral liquids. *Pharmacophore*, v. 2, n. 2, p. 86-103, 2011. Disponível em: < <https://citeseerx.ist.psu.edu/document?repid=rep1&type=pdf&doi=7ee4f1e442e86dc20e601c6e7c9a1ae4bf436616>>. Acesso em: Maio 2023.

- Querin, B. *et al.* Pharmaceutical Oral Formulation of Methionine as a Pediatric Treatment in Inherited Metabolic Disease. *Pharmaceutics*, v. 15, n. 3, p. 957, 2023. Disponível em: < <https://www.mdpi.com/1999-4923/15/3/957>>. Acesso em: Setembro 2023.
- Rycerz, K. *et al.* Embedded 3D printing of novel bespoke soft dosage form concept for pediatrics. *Pharmaceutics*, v. 11, n. 12, p. 630, 2019. Disponível em: < <https://www.mdpi.com/1999-4923/11/12/630/pdf>>. Acesso em: Abril 2023.
- Saito, J. *et al.* Stability Study of Baclofen in an Oral Powder Form Compounded for Pediatric Patients in Japan. *Children*, v. 9, n. 9, p. 1313, 2022. Disponível em: < <https://www.mdpi.com/2227-9067/9/9/1313>>. Acesso em: Agosto 2023.
- Shah, H. S. *et al.* Process Modelling, Scale-Up and Characterization of Acetaminophen Spray Dried Milk Powder as Novel Pediatric Dosage Form. *Pharmaceutical Research*, v. 39, n. 11, p. 2885-2903, 2022. Disponível em: < <https://link.springer.com/article/10.1007/s11095-022-03354-3>>. Acesso em: Setembro 2023.
- Silva, K. E. R. *et al.* Modelos de avaliação da estabilidade de fármacos e medicamentos para a indústria farmacêutica. *Revista de ciências farmacêuticas básica e aplicada*, v. 30, n. 2, 2009. Disponível em: < <https://rcfba.fcfar.unesp.br/index.php/ojs/article/view/435>> Acesso em: Setembro 2023.
- Singh, S.; Bakshi, M. Stress test to determine inherent stability of drugs. *Pharm Technol*, v. 4, p. 1-14, 2000. Disponível em: < [https://www.academia.edu/download/81050783/Guidance\\_Stress\\_Tests.pdf](https://www.academia.edu/download/81050783/Guidance_Stress_Tests.pdf)>. Acesso em: Abril 2023.
- Suárez-González, J. *et al.* Design and optimization of a child-friendly dispersible tablet containing isoniazid, pyrazinamide, and rifampicin for treating tuberculosis in pediatrics. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 46, n. 2, p. 309-317, 2020. Disponível em: < <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03639045.2020.1717516>>. Acesso em: Agosto 2023.
- Strickley, R. G. Pediatric oral formulations: an updated review of commercially available pediatric oral formulations since 2007. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 108, n. 4, p. 1335-1365, 2019. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022354918307172>>. Acesso em: Maio 2023.
- Tang, E. KY *et al.* Storage stability of chocolate-based CDS formulations of midazolam and tramadol as whole tablets, quarter sized tablets and as reconstituted aqueous liquids. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, v. 64, p. 102574, 2021. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1773224721002549>>. Acesso em: Agosto 2023.
- Todorović, N. *et al.* Compounding of Liquid and Solid Dose Adjustable Formulations with Pantoprazole: Comparison of Stability, Applicability and Suitability. *Pharmaceutics*, v. 15, n. 3, p. 717, 2023. Disponível em: < <https://www.mdpi.com/1999-4923/15/3/717>>. Acesso em:

Turner, M. A. *et al.* Paediatric drug development: the impact of evolving regulations. *Advanced drug delivery reviews*, v. 73, p. 2-13, 2014. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X14000258>>. Acesso em: Abril 2023.

Wasilewski, M. *et al.* Pre-formulation and Stability Study of 20-mcg Clonidine Hydrochloride Pediatric Capsules. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, v. 27, n. 7, p. 625-631, 2022. Disponível em: <<https://meridian.allenpress.com/jppt/article/27/7/625/486809/Pre-formulation-and-Stability-Study-of-20-mcg>>. Acesso em: Agosto 2023.

Zhu, C. *et al.* Semisolid Extrusion 3D Printing of Propranolol Hydrochloride Gummy Chewable Tablets: An Innovative Approach to Prepare Personalized Medicine for Pediatrics. *AAPS PharmSciTech*, v. 23, n. 5, p. 166, 2022. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1208/s12249-022-02304-x>> Acesso em: Abril 2023